

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: 18.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GA	Gestationsalter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
NOCD	Neuauf tretende, chronische Erkrankung
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RD	Risk Difference
RR	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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirsevimab
Handelsname:	Beyfortus®
ATC-Code:	J06BD08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45391
Pharmazentralnummer (PZN)¹	18425763 18425786
ICD-10-GM-Code	J12.1, J20.5, J21.0, B97.4
Alpha-ID	I5031, I130678, I5066, I5070, I97706
¹ Es werden nur die Pharmazentralnummern der dauerhaft in Deutschland erhältlichen Packungen gelistet.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<i>„Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“¹</i>	31.10.2022	C
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>¹ Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst alle Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Für alle Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während der ersten RSV-Saison erfolgte bereits 2024 eine Nutzenbewertung (Verfahrensnummer D-1044) mit Beschlussfassung am 15.08.2024. Bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe handelt es sich um Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, Trisomie 21 oder um Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 35 Wochen im Alter von unter sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison. Diese Kinder sind dementsprechend von dem vorliegenden Anwendungsgebiet ausgenommen.</p> <p>RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
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 Unterstreichnung zu markieren.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

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

Nirsevimab ist sowohl zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ als auch zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ zugelassen.

Bezüglich der ersten RSV-Saison lag aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bis zum Sommer 2024 eine Erstattungsfähigkeit für Nirsevimab in Deutschland nach § 23 Sozialgesetzbuch (SGB) V nur bei Kindern¹ vor, für die eine sogenannte Sekundärprophylaxe als Schutz vor einer schweren RSV-Infektion angezeigt ist. Gemäß G-BA weisen Kinder mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, einer bronchopulmonalen

¹ Vereinfachend wird in dem vorliegenden Dossier für Neugeborene (bis zum 28. Lebenstag) und Säuglinge (29. Lebenstag bis zum vollendeten 12. Lebensmonat), die die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers darstellen, der Oberbegriff „Kinder“ verwendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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, eine Indikation zur Sekundärprophylaxe auf. Für diese Kinder führte der G-BA im Jahr 2024 ein Bewertungsverfahren durch und veröffentlichte am 15. August 2024 den Beschluss zur Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Parallel zur Nutzenbewertung von Nirsevimab durch den G-BA beschäftigte sich ebenfalls die Ständige Impfkommission mit Nirsevimab und empfahl im Juni 2024 den Einsatz von Nirsevimab bei allen Kindern vor bzw. während ihrer ersten RSV-Saison. Diese Empfehlung wurde durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit umgesetzt, wodurch Nirsevimab mit Inkrafttreten der Verordnung für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig wurde. Aufgrund der neuen Erstattungssituation sieht der G-BA eine weitere Nutzenbewertung von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe während der ersten RSV-Saison – diesmal bei allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe – als notwendig an.

Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025 soll der Einsatz von Nirsevimab bei Säuglingen, die zwischen April und September geboren sind, möglichst im Herbst vor Beginn ihrer ersten RSV-Saison und bei Neugeborenen, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, zeitnah nach der Geburt erfolgen. Sollte die Nirsevimab-Gabe im vorgesehenen Zeitraum versäumt werden, ist dies schnellstmöglich innerhalb der ersten RSV-Saison und spätestens bis zum ersten Geburtstag des Kindes nachzuholen. Dementsprechend empfiehlt die Ständige Impfkommission die RSV-Prophylaxe bei allen Neugeborenen und Säuglingen unter einem Jahr in ihrer ersten RSV-Saison.

Das vorliegende Dossier bezieht sich aufgrund der beschriebenen Hintergründe ausschließlich auf den Einsatz von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison. Daher wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Nirsevimab nur für Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison benannt.

Die zVT lautet:

- Beobachtendes Abwarten

Aus Sicht des G-BA führt die sich aus der Rechtsverordnung ergebene Erstattungsfähigkeit von Nirsevimab bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison zu einer Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe.

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH teilt diese Auslegung des G-BA nicht und sieht für Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe trotz der vorliegenden Erstattungsfähigkeit keine Grundlage für eine Nutzenbewertung. Weitere Details finden sich in Modul 3C, Abschnitt 3.1 des vorliegenden Dossiers.

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 führen. Zur RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, 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 bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe² hat der G-BA bereits im Jahr 2024 eine Nutzenbewertung von Nirsevimab durchgeführt und am 15.08.2024 abgeschlossen. Infolge der Empfehlung der Ständigen Impfkommision für eine RSV-Prophylaxe bei allen Kindern im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison und der anschließenden Rechtsverordnung ist Nirsevimab nun nicht mehr nur bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, sondern bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig. Aufgrund der neuen Erstattungssituation sieht der G-BA eine weitere Nutzenbewertung von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe während der ersten RSV-Saison – diesmal bei allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe – als notwendig an.

Aus den beschriebenen Hintergründen befasst sich das vorliegende Dossier mit der Fragestellung:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison gegenüber beobachtendem Abwarten?

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studien MELODY und HARMONIE sowie deren meta-analytischer Zusammenfassung. Die Studie MELODY ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Zwischen Juli 2019 und März 2023 wurde in 211 Studienzentren verteilt auf 31 Länder die Sicherheit und Wirksamkeit von

² 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 GA bis 35 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison nicht älter als sechs Monate sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nirsevimab im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht, wobei die RSV-bedingten Ereignisse innerhalb der ersten RSV-Saison (bis Tag 151) relevant sind und die unerwünschten Ereignisse ein ganzes Jahr (bis Tag 361) und die Todesfälle bis Tag 511 dokumentiert wurden. Die Studie schloss gesunde Kinder mit einem GA ab 35 Wochen und somit größtenteils Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe ein. Gleiches gilt für die Studie HARMONIE, an der gesunde Kinder mit einem GA ab 29 Wochen, die nicht für Palivizumab geeignet waren, teilnehmen. Die Studie HARMONIE ist eine laufende, europäische, randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie. Am 08.08.2022 begann die Studie, die in 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird und die die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu keiner Intervention bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Während im vorliegenden Dossier die RSV-bedingten Ereignisse innerhalb der ersten RSV-Saison berücksichtigt werden, beziehen sich die Auswertungen zur Sicherheit überwiegend auf den Zeitraum von einem Jahr (bis Tag 366). Generell lassen sich die untersuchten Endpunkte in beiden Studien den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität jeweils als Teil der Sicherheit erhoben wurde.

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 beiden Studien MELODY und HARMONIE sind für die Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison geeignet. Da das Design der Studien MELODY und HARMONIE z. B. hinsichtlich der Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte sowie die Charakteristika der eingeschlossenen Kinder ausreichend vergleichbar waren, konnte zusätzlich eine aggregierte meta-analytische Auswertung durchgeführt werden.

Tabelle 1-7 enthält die Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und der Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Studien MELODY, HARMONIE und deren meta-analytischer Zusammenfassung.

Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
MELODY¹			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Morbidität²			
RSV-bedingte LRTI	0,215 [0,132; 0,348] 0,205 [0,126; 0,334] -4,02 [-5,68; -2,35]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,219 [0,100; 0,481] 0,215 [0,097; 0,474] -0,76 [-1,50; -0,03]	0,0002 0,0001 0,0425	
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,201 [0,083; 0,484] 0,197 [0,081; 0,478] -0,74 [-1,45; -0,02]	0,0003 0,0003 0,0452	
Sicherheit³			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,02 [0,99; 1,05] 1,14 [0,92; 1,42] 1,7 [-1,0; 4,4]	0,2264 0,2177 0,2247	
Schwere UE	0,96 [0,66; 1,39] 0,96 [0,65; 1,41] -0,2 [-1,7; 1,3]	0,8371 0,8371 0,8381	
SUE	0,90 [0,69; 1,16] 0,89 [0,67; 1,17] -0,9 [-2,9; 1,2]	0,4043 0,4050 0,4126	
AESI: Überempfindlichkeit	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697	
AESI: Thrombozytopenie ⁴	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immun- komplexes ⁴	-	-	
AESI: NOCD	1,16 [0,30; 4,50] 1,17 [0,30; 4,52] 0,0 [-0,4; 0,5]	0,8247 0,8246 0,8200	
Studienabbruch aufgrund UE ⁴	-	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,25 [1,04; 1,51] 1,30 [1,05; 1,62] 3,3 [0,7; 6,0]	0,0182 0,0173 0,0138	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Exanthema subitum	0,57 [0,34; 0,95] 0,57 [0,34; 0,95] -1,2 [-2,3; -0,0]	0,0326 0,0327 0,0477	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	0,37 [0,20; 0,69] 0,37 [0,20; 0,68] -1,5 [-2,5; -0,5]	0,0015 0,0015 0,0045	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,78 [1,03; 3,08] 1,80 [1,03; 3,15] 1,2 [0,2; 2,3]	0,0399 0,0393 0,0219	
HARMONIE			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität²			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,16 [0,082; 0,296] 0,15 [0,080; 0,289] -1,19 [-1,672; -0,706]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,22 [0,083; 0,584] 0,22 [0,082; 0,580] -0,44 [-0,750; -0,123]	0,0024 0,0023 0,0064	
Sicherheit⁵			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge ⁴	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,01 [0,985; 1,029] 1,03 [0,927; 1,153] 0,54 [-1,221; 2,296]	0,5491 0,5491 0,5491	
Schwere UE	1,06 [0,844; 1,322] 1,06 [0,839; 1,336] 0,20 [-0,620; 1,022]	0,6315 0,6315 0,6314	
SUE	1,18 [0,993; 1,404] 1,19 [0,992; 1,435] 1,00 [-0,042; 2,039]	0,0603 0,0602 0,0599	
AESI: Überempfindlichkeit, Thrombozytopenie oder Erkrankung des Immunkomplex	3,67 [1,024; 13,140] 3,68 [1,025; 13,186] 0,20 [0,017; 0,382]	0,0459 0,0458 0,0323	
Studienabbruch aufgrund UE	1,00 [0,063; 15,990] 1,00 [0,063; 16,001] 0,00 [-0,069; 0,069]	0,9997 0,9997 0,9997	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,17 [1,037; 1,330]	0,0114	Kein größerer oder geringerer Schaden
	1,20 [1,042; 1,378]	0,0114	
	1,77 [0,402; 3,144]	0,0113	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,86 [0,756; 0,975]	0,0190	
	0,84 [0,731; 0,972]	0,0189	
	-1,61 [-2,958; -0,267]	0,0188	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Nasopharyngitis	1,11 [1,015; 1,219]	0,0231	
	1,14 [1,018; 1,275]	0,0230	
	1,98 [0,274; 3,678]	0,0229	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0,45 [0,268; 0,746]	0,0021	
	0,44 [0,265; 0,744]	0,0021	
	-0,65 [-1,047; -0,246]	0,0015	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Virale Gastroenteritis	1,76 [1,149; 2,690]	0,0093	
	1,77 [1,152; 2,719]	0,0092	
	0,62 [0,160; 1,086]	0,0083	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,76 [1,080; 2,871]	0,0233	
	1,77 [1,081; 2,896]	0,0233	
	0,47 [0,070; 0,877]	0,0215	
Meta-Analyse: MELODY und HARMONIE			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,18 [0,110; 0,298]	< 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
	0,17 [0,105; 0,285]	< 0,0001	
	-1,06 [-1,464; -0,657]	< 0,0001	
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,21 [0,109; 0,403]	< 0,0001	
	0,21 [0,107; 0,400]	< 0,0001	
	-0,49 [-0,775; -0,201]	0,0009	
Sicherheit⁵			
<i>Gesamtraten</i>			
UE	1,01 [0,996; 1,031]	0,1328	Kein größerer oder geringerer Schaden
	1,05 [0,954; 1,159]	0,3144	
	0,89 [-0,588; 2,359]	0,2389	
Schwere UE	1,03 [0,852; 1,251]	0,7451	
	1,03 [0,846; 1,260]	0,7532	
	0,11 [-0,612; 0,828]	0,7692	
SUE	1,09 [0,940; 1,254]	0,2637	
	1,09 [0,934; 1,270]	0,2768	
	0,61 [-0,317; 1,539]	0,1970	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,19 [1,077; 1,324]	0,0008	Kein größerer oder geringerer Schaden
	1,23 [1,092; 1,382]	0,0006	
	2,10 [0,884; 3,321]	0,0007	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Fieber	1,13 [1,010; 1,260]	0,0328	
	1,14 [1,008; 1,293]	0,0369	
	1,17 [0,018; 2,324]	0,0465	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,85 [0,757; 0,950]	0,0046	
	0,83 [0,731; 0,942]	0,0040	
	-1,64 [-2,771; -0,516]	0,0043	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Virale Gastroenteritis	1,67 [1,144; 2,429]	0,0078	
	1,68 [1,147; 2,451]	0,0076	
	0,53 [0,139; 0,917]	0,0078	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,47 [1,060; 2,030]	0,0209	
	1,47 [1,057; 2,045]	0,0219	
	0,48 [0,043; 0,908]	0,0310	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,56 [1,058; 2,299]	0,0247	
	1,57 [1,059; 2,316]	0,0247	
	0,45 [0,084; 0,821]	0,0160	
<p>¹ Bei der Studie MELODY werden die Ergebnisse der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes dargestellt.</p> <p>² Für die Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Kinder mit einer möglichen Indikation zur Sekundärprophylaxe aufgrund einer vorliegenden Trisomie 21 oder einem Gestationsalter von bis zu 35 Wochen (betrifft bei der Studie MELODY 5,08 % und bei der Studie HARMONIE 8,84 % der Studienteilnehmer) nicht berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Auswertungen basierend auf der Gesamtpopulation vergleichbar und bestätigen die Vorteile von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der Verhinderung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion. Die detaillierten Ergebnisse können den Abschnitten 4.3.1.3.3.1 bis 4.3.1.3.3.3 in Modul 4C entnommen werden.</p> <p>³ Es traten keine häufigen schweren UE nach SOC und PT mit signifikantem Effekt auf. Das einzige häufige SUE mit signifikantem Effekt (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis) wird nicht separat dargestellt, da eine Aussage über den Zusatznutzen bereits in den Morbiditätsendpunkten zu RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen Berücksichtigung findet.</p> <p>⁴ Es traten keine Ereignisse auf.</p> <p>⁵ Es traten keine häufigen schweren oder schwerwiegenden UE nach SOC und PT mit signifikantem Effekt auf.</p> <p>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: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

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, RSV-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedingter Hospitalisierungen und sehr schwerer RSV-bedingter LRTI – alles Kennzeichen eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion, der auch bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe auftreten kann.

Bei der Studie MELODY sind 5,4 % der Kinder, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI³ erkrankt. 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 nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (Risk Ratio (RR): 0,215 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,132; 0,348], p-Wert: < 0,0001). Ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung (RR: 0,219 [95%-KI: 0,100; 0,481], p-Wert: 0,0002) und der sehr schweren RSV-bedingten LRTI (RR: 0,201; [95%-KI: 0,083; 0,484], p = 0,0003) besteht ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. 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 nur neun Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,4 % entspricht. Mit sieben Ereignissen traten auch sehr schwere RSV-bedingte LRTI im Nirsevimab-Arm nur in Einzelfällen auf. Der Anteil lag mit 0,3 % deutlich unter dem Anteil von 1,7 % (17 Ereignisse) im Placebo-Arm.

Die Studie HARMONIE zeigt mit der Studie MELODY vergleichbare Ergebnisse; es wurde ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention nachgewiesen, da signifikant weniger RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95%-KI: 0,082; 0,296], p-Wert: < 0,0001). So mussten im Nirsevimab-Arm der Studienpopulation nur elf Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,3 % entspricht. Im Kontroll-Arm wurde dagegen bei 64 Kindern (1,6 %) eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention liegt auch bei den sehr schweren RSV-LRTI vor, da signifikant weniger Ereignisse auftreten (RR: 0,22 [95%-KI: 0,083; 0,584], p-Wert: 0,0024). So lag im Nirsevimab-Arm nur bei fünf Kindern eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI vor, was einem Anteil von 0,1 % entspricht.

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE zeigt analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienebene einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung gegenüber beobachtendem Abwarten um 82 % (RR: 0,18 [95%-KI: 0,110; 0,298], p-Wert: < 0,0001) und das Risiko für eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI um 79 % (RR: 0,21 [95%-KI: 0,109; 0,403], p-Wert: < 0,0001) reduziert wird. Insgesamt schützt die einmalige Gabe von Nirsevimab Kinder in beiden Studien hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. RSV-bedingte LRTI, RSV-bedingte Hospitalisierungen und sehr schwere RSV-bedingte LRTI treten nur in Einzelfällen auf.

³ 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

Bei der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierungen und sehr schweren RSV-bedingten LRTI handelt es sich um die langfristige Verhinderung schwerwiegender Symptome einer RSV-Infektion. Aufgrund der dokumentierten Effektmaße (RR von 0,16 bis 0,22) sowie der oberen Grenze des 95-%-KI (0,296 bis 0,584) ergibt sich daher basierend auf den Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung bzw. der Hypothesengrenzen laut allgemeiner Methoden des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison für Nirsevimab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

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 für die Studien MELODY und HARMONIE und, sofern durchgeführt, die meta-analytische Auswertung dieser beiden Studien: Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, schweren UE und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie deren nähere Betrachtung auf System Organ Class (SOC)- und Preferred Term (PT)-Ebene ergeben eine mit beobachtendem Abwarten vergleichbare gute Verträglichkeit von Nirsevimab. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab ist sowohl unmittelbar nach der Injektion als auch bezogen auf die jeweilige Beobachtungsdauer mit dem Sicherheitsprofil von beobachtendem Abwarten, in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt, vergleichbar. Die beobachteten Ereignisse entsprechen jeweils dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie eingeschlossenen Kinder. Auch die nur in Einzelfällen auftretenden unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) verdeutlichen die gute Verträglichkeit ebenfalls bei den Ereignissen, die in einem direkten Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen (könnten). In Einzelfällen und nur in der Studie MELODY wurden Todesfälle beobachtet, die jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

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

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studien MELODY und HARMONIE sowie deren meta-analytischer Zusammenfassung. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien und damit um Evidenz der Stufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils als niedrig einzustufen. Darüber hinaus sind aufgrund der Dauer der Studien von mindestens einem Jahr die Ergebnisse als robust zu werten.

Nirsevimab schützt Kinder effektiv vor (sehr schweren) RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei genauso gut verträglich wie beobachtendes Abwarten, das in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt wurde. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Studie MELODY als auch in der Studie HARMONIE nachgewiesen. Bestätigt wurden die Ergebnisse durch eine meta-analytische Auswertung der beiden Studien.

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, RSV-bedingten Hospitalisierungen und sehr schweren RSV-bedingten LRTI wird durch Nirsevimab verglichen mit beobachtendem Abwarten signifikant reduziert. Für Kinder ohne Indikation für eine Sekundärprophylaxe ergibt sich daher durch eine Prophylaxe mit Nirsevimab ein erheblicher Zusatznutzen. Diesem Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität steht kein höherer oder geringerer Schaden von Nirsevimab in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Sicherheit gegenüber. Für Nirsevimab wird daher gegenüber beobachtendem Abwarten ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** 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 unter anderem zur „Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ zugelassen. Am 15. August 2024 wurde bereits der Beschluss zur Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe im Rahmen der ersten RSV-Saison veröffentlicht, da bis zum September 2024 aus Sicht des G-BA nur für diese Kinder eine Erstattungsfähigkeit von Nirsevimab vorlag. Durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit infolge der Empfehlung der Ständigen Impfkommission für eine RSV-Prophylaxe bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison ist Nirsevimab seit September 2024 für alle Kinder im Rahmen der ersten RSV-Saison erstattungsfähig. Daraus ergibt sich gemäß des G-BA eine Dossierpflicht für alle Kinder, die vom ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison nicht umfasst waren.

Das vorliegende Dossier bezieht sich daher ausschließlich auf die Gabe von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments umfasst daher Kinder mit einem GA ab 36 Wochen und ohne eine bronchopulmonale Dysplasie, Trisomie 21 oder einem hämodynamisch relevanten Herzfehler.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bronchiolitis und andere Infektionen der unteren Atemwege (Oberbegriff: LRTI) gelten weltweit als eine der größten gesundheitlichen Belastungen und Todesursachen bei Kindern unter fünf Jahren. In Industrieländern sind sie der Hauptgrund für Hospitalisierungen bei unter Einjährigen. Hauptauslöser für LRTI ist das RSV, das als eines der bedeutendsten pädiatrischen Atemwegspathogene gilt. Es ist keine kausale RSV-spezifische Behandlung verfügbar, obwohl jährlich weltweit ca. 33 Millionen Kinder unter fünf Jahren an einer RSV-bedingten LRTI erkranken, von denen etwa 3,2 Millionen hospitalisiert werden müssen. Das RSV ist für bis zu 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich. Die Behandlung der Symptome einer RSV-Infektion einschließlich der Gabe von Schmerzmitteln, Fiebersenkern und Hustenstillern sowie die Sauerstoffgabe oder Beatmung von Kindern mit einer schweren LRTI sind die einzigen Möglichkeiten, um den erkrankten Kindern zu helfen und weiteren Komplikationen vorzubeugen.

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 Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe (Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem hämodynamisch relevanten Herzfehler sowie bei Frühgeborenen unter sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison und mit einem GA ≤ 35 Wochen) zugelassen und spielt daher für die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments keine Rolle. Bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe besteht keine anderweitige Möglichkeit zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der ersten RSV-Saison. Somit konnten diese Kinder im Falle einer Erkrankung vor der Zulassung von Nirsevimab nur symptomatisch bzw. unterstützend behandelt werden. Diese Behandlung verhindert weder das Fortschreiten der Erkrankung noch beugt sie Hospitalisierungen und / oder schwerwiegenden Komplikationen vor.

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.

Die Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs bezüglich der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison durch eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab verdeutlichen die ausgesprochenen Empfehlungen in Spanien, Frankreich, Luxemburg und den USA kurz nach der jeweiligen Zulassung: In den vier Ländern wurde vor Beginn der RSV-Saison 2023 / 2024 eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bei allen Kindern im Alter von bis zu sechs Monaten (oder älter) zu Beginn der RSV-Saison empfohlen. Aufgrund dieser RSV-Prophylaxe-Kampagnen in den genannten Ländern liegen bereits zwei Jahre nach der europäischen Zulassung von Nirsevimab eine Vielzahl von Daten aus der alltäglichen Praxis vor, die die in klinischen Studien nachgewiesene Wirksamkeit von Nirsevimab bestätigen. In der RSV-Saison 2023 / 2024 konnte auf Basis von Real-World-Erkenntnissen eine Effektivität von Nirsevimab gegen RSV-bedingte Hospitalisierungen von 93 % in den USA, 87,6 % in Spanien und 83 % in Frankreich bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison nachgewiesen werden. Auch die deutsche Empfehlung der Ständigen Impfkommission für eine RSV-Prophylaxe bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison zeigt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nirsevimab auf. Mit der dabei betrachteten Evidenz (randomisierte, kontrollierte Studien sowie Real-World-Erkenntnisse) konnte jeweils eine Effektivität von Nirsevimab bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen von mindestens 80 % nachgewiesen werden. Die vorliegenden Studien konnten neben der Wirksamkeit auch die Sicherheit von Nirsevimab belegen. So bilanziert die Ständige Impfkommission, dass Nirsevimab bis auf leicht vermehrt auftretende Lokalreaktionen gut vertragen wird.

Aufgrund der breiten Zulassung von Nirsevimab, die alle Kinder während ihrer ersten RSV-Saison umfasst, und der nachgewiesenen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit deckt Nirsevimab den hohen therapeutischen Bedarf bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe. Nirsevimab verhindert die Progression der RSV-Infektion in die unteren Atemwege bei Kindern mit und ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Durch den Einsatz von Nirsevimab können die Kinder vor einem schweren Verlauf der RSV-Infektion geschützt werden.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	541.301 bis 555.301
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	541.301 bis 555.301
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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	436,63 € bis 440,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Beobachtendes Abwarten	Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

Vor Nirsevimab bestand für die Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe keine erstattungsfähige 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 685,50 € bis 1.723,00 € entstehen können. Die stationäre Behandlung einer RSV-Infektion führte beispielsweise 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 Fach- und Gebrauchsinformation von Beyfortus[®] auf. Dem Anhang IIB der Entscheidung der Europäischen Kommission ist zu entnehmen, dass sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung ergeben.

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

Art der Anwendung

Beyfortus darf ausschließlich als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Es wird intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel. Aufgrund des Risikos einer Ischiasnervschädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden. Wenn zwei Injektionen erforderlich sind, sollten verschiedene Injektionsstellen gewählt werden.

Detaillierte Hinweise zur Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Verabreichung von Beyfortus berichtet. Anaphylaxie wurde bei monoklonalen Antikörpern gegen menschliches Immunglobulin G1 (IgG1) beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome von Anaphylaxie oder einer anderen klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie mit Arzneimitteln und / oder unterstützende Therapie einzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Klinisch relevante Erkrankungen des Blutes*

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

Polysorbat 80 (E 433)

Beyfortus[®] enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro Dosisseinheit von 50 mg (0,5 ml) und 0,2 mg pro Dosisseinheit von 100 mg (1 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Immungeschwächte Kinder

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*Gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen*

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

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

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

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln. Nicht direkter Hitze aussetzen.

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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