Nirsevimab (Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-33 Version: 1.1 Stand: 12.08.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2018

DOI: 10.60584/A25-33_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.02.2025

Interne Projektnummer

A25-33

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A25-33_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nirsevimab (Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-33_V1.1.

Schlagwörter

Nirsevimab, Respiratorische Synzytialvirusinfektionen, Kleinkind, Nutzenbewertung, NCT05437510, NCT03979313

Keywords

Nirsevimab, Respiratory Syncytial Virus Infections, Infant, Benefit Assessment, NCT05437510, NCT03979313

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O.F. Wagner

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

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Sebastian Kahnt.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Herzkranke Kinder e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Herzkranke Kinder e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Lars Beckmann
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Sonja Schiller

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Hintergrund ... 1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet ... 1
1.2 Verlauf des Projekts ... 1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung ... 2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ... 2
1.5 Änderung im Vergleich zur Version 1.0 ... 3
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ... 4
Teil I: Nutzenbewertung ... I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie ... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nirsevimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Neugeborene und Säuglinge während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern [1] adressiert sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nirsevimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.02.2025 übermittelt.

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

1.5 Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 27.05.2025. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Abschnitt I 4.3 wurden in Tabelle 13 die zwischen den Studien HARMONIE und MELODY vertauschten Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm sowie die Angaben für die Patientinnen und Patienten mit Ereignis (%) für den ergänzend dargestellten Endpunkt zu unerwünschten Ereignissen (UEs) korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

Seite

I Tabellenverzeichnis I.3
I Abbildungsverzeichnis I.5
I Abkürzungsverzeichnis I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung I.7
I 2 Fragestellung I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien I.16
I 3.2 Studiencharakteristika I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen I.32
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte I.32
I 4.2 Verzerrungspotenzial I.38
I 4.3 Ergebnisse I.39
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren I.44
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.47
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene I.47
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen I.49
I 6 Literatur I.51
I Anhang A Suchstrategien I.54
I Anhang B Forest Plots zu eigenen Berechnungen I.55
I Anhang B.1 RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege I.55
I Anhang B.2 Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege I.55
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen I.57
I Anhang C.1 Studie HARMONIE I.58
I Anhang C.2 Studie MELODY I.62
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.66

I Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirsevimab I.7
Tabelle 3: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirsevimab I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.29
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.31
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.33
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.39
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.41
Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo I.45
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten I.48
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten I.49
Tabelle 17: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.50
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE I.58
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE I.60
Tabelle 20: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE I.60

Tabelle 21: Studienabbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE I.61
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY I.62
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY I.64
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY I.65

I Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Subgruppenergebnisse zum Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) für den Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 151), Effektmaß RR, Studie MELODY I.55

Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 361/Tag 366), Effektmaß RR, Studien HARMONIE und MELODY I.55

Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 151), Effektmaß RR, Studien HARMONIE und MELODY I.56

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nirsevimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Prävention von Respiratorisches-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirsevimab

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind[b]	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:
- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst ausschließlich Kinder, die nicht im Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern (Arzneimittel-

Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) adressiert sind und damit keine Indikation für eine Sekundärprophylaxe haben.

Damit sind folgende Kinder nicht von der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung werden die Studien HARMONIE und MELODY herangezogen.

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der eine Behandlung mit Nirsevimab im Vergleich zu keiner Intervention zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege in der 1. RSV-Saison bei Kindern untersucht wird. Eingeschlossen wurden vornehmlich gesunde Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen. Die Kinder wurden sowohl vor als auch während ihrer 1. RSV-Saison eingeschlossen und durften gemäß Studieneinschlusskriterien entsprechend lokalen Richtlinien nicht für eine Behandlung mit Palivizumab geeignet sein.

Insgesamt wurden 8057 Kinder in die Studie HARMONIE eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 4038) oder keiner Intervention (N = 4019) randomisiert. Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Angaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist die RSV-bedingte Hospitalisierung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen

(einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Studie MELODY

Die Studie MELODY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Placebo zur Prävention von RSV-Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern. Eingeschlossen wurden vornehmlich gesunde Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 35 Schwangerschaftswochen. Die Kinder befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses überwiegend vor ihrer 1. RSV-Saison und durften gemäß Studieneignungskriterien entsprechend lokaler Richtlinien nicht für eine Behandlung mit Palivizumab geeignet sein.

Insgesamt wurden 3012 Kinder in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 2009) oder Placebo (N = 1003) randomisiert. Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Randomisierung erfolgte zeitlich versetzt in 2 Kohorten. Die primäre Kohorte umfasst 1490 Kinder, die für die RSV-Saison 2019/2020 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2020 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. Zwischen dem 15.03.2020 und 09.04.2021 wurden aufgrund der COVID-19-Pandemie keine weiteren Kinder eingeschlossen. Die 2. Kohorte, vom pU Sicherheitskohorte genannt, umfasst 1522 Kinder, die für die RSV-Saison 2021/2022 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2021 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MELODY betrachtet.

Primärer Endpunkt der Studie MELODY ist das Auftreten einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Betrachtete Auswertungszeitpunkte

Der pU grenzt für die Morbiditätsendpunkte die RSV-Saison über einen Stichtag (Datenschnitt der primären Analyse: 28.02.2023 [vom pU als Ende der RSV-Saison bezeichnet], Studie HARMONIE) bzw. einen definierten Zeitraum (Tag 151, Studie MELODY) ein. Auch wenn davon auszugehen ist, dass ein Großteil der RSV-Infektionen bis zu diesem Stichtag bzw. in diesem Zeitraum auftritt, ist es aufgrund saisonaler und regionaler Unterschiede nicht sicher möglich, die Dauer bzw. das Ende einer RSV-Saison anhand von Stichtagen oder einem 5-Monats-Zeitraum abzugrenzen. Um ein vollständiges Bild über die aufgetretenen RSV-Infektionen zu erhalten, ist daher grundsätzlich ein Beobachtungszeitraum über einen festgelegten Stichtag oder 5-Monats-Zeitraum hinaus sinnvoll (in der Studie HARMONIE Tag 366, in der Studie MELODY Tag 361).

In der Studie HARMONIE wurden fast alle Kinder während der 1. RSV-Saison in die Studie eingeschlossen. In der Studie MELODY ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Kinder vor Beginn der 1. RSV-Saison in die Studie eingeschlossen wurde. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte entsprechend vornehmlich innerhalb (HARMONIE) bzw. vornehmlich vor (MELODY) der vom pU definierten RSV-Saison.

Die Auswertung für die Studie HARMONIE zum Stichtag des Datenschnitts vom 28.02.2023, deckt nur einen Beobachtungszeitraum von im Mittel ca. 2 Monaten ab, da der Großteil der Kinder während der RSV-Saison eingeschlossen wurde und somit bis zum Datenschnitt nur für eine relativ kurze Zeit unter Beobachtung stand. Dieser Auswertungszeitpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Auswertungszeitpunkt Tag 151 bildet für alle eingeschlossenen Kinder einen einheitlichen und längeren Beobachtungszeitraum ab und hat somit einen höheren Informationsgehalt. Allerdings werden auch zu diesem Auswertungszeitpunkt nicht alle Zeiträume abgedeckt, in denen im Rahmen der 1. RSV-Saison RSV-Infektionen auftreten können. Beim Auswertungszeitpunkt mit dem höchsten Informationsgehalt (Tag 366) ist allerdings davon auszugehen, dass für die eingeschlossenen Kinder bereits ein Teil der 2. RSV-Saison mit abgebildet wird, der nicht Teil der vorliegenden Fragestellung ist.

Für die Studie MELODY liegen Ergebnisse zu Tag 151 und zu Tag 361 vor. Da der Großteil der eingeschlossenen Kinder vor dem Beginn der vom pU definierten RSV-Saison eingeschlossen wurde, bildet der Auswertungszeitpunkt Tag 151 maßgeblich den vom pU als RSV-Saison definierten Zeitraum ab. RSV-Infektionen, die außerhalb dieses definierten Zeitraums auftreten, gehen nicht in die Auswertung ein. Der Auswertungszeitpunkt Tag 361 hat daher einen deutlich höheren Informationsgehalt. Aufgrund des maßgeblichen Studieneinschlusses vor Beginn der RSV-Saison, wird davon ausgegangen, dass im Gegensatz zur Studie HARMONIE maximal für einen kleinen Teil der eingeschlossenen Kinder ein Teil der 2. RSV-Saison mit abgebildet wird.

In der vorliegenden Datensituation werden die Auswertungszeitpunkte Tag 151 und Tag 361/366 für die Morbiditätsendpunkte der Studien HARMONIE und MELODY jeweils in einer Metaanalyse zusammengefasst, gemeinsam betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nebenwirkungsendpunkte werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt Tag 361/366 berücksichtigt.

Die Gesamtpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY enthalten Kinder, die nicht von der Fragestellung umfasst sind

Die Gesamtpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY umfassen Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe. Daher legt der pU in Modul 4 C Analysen vor, aus denen er diejenigen Kinder ausschließt, für die aus seiner Sicht eine Indikation für eine

Sekundärprophylaxe besteht. Dies sind zum einen Kinder mit Trisomie 21 oder mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen. Der Ausschluss von Kindern mit Trisomie 21 ist sachgerecht. Der pauschale Ausschluss von Kindern mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen ist nicht adäquat, da Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison älter als 6 Monate waren, von der vorliegenden Fragestellung umfasst und daher in der Auswertung zu berücksichtigen wären. Es ist unklar, wie viele Kinder das betrifft, potenziell hat der pU Kinder aus diesen Analysen ausgeschlossen, die von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Der Anteil von 7,8 % von Kindern in der Gesamtpopulation beider Studien, die nicht der Fragestellung entsprechen, stellt somit potenziell eine Überschätzung dar. In der vorliegenden Situation werden analog zum Vorgehen des pU die Gesamtpopulationen der Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Berücksichtigung von Kindern außerhalb der vorliegenden Fragestellung führt jedoch zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse

Aufgrund der hinreichend ähnlichen Designs und Patientencharakteristika der Studien HARMONIE und MELODY ist eine metaanalytische Zusammenfassung grundsätzlich möglich und sinnvoll.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller patientenrelevanter Endpunkte außer des Endpunkts Studienabbruch wegen UEs in der Studie HARMONIE wird als niedrig bewertet. Der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Studienabbruch wegen UEs in der Studie HARMONIE ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Es bestehen jedoch bei beiden Studien HARMONIE und MELODY Unsicherheiten zum Anteil eingeschlossener Kinder, die nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind. Diese Unsicherheiten führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Auf Basis der Ergebnisse aus den einzelnen Studien können somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien HARMONIE und MELODY können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten nur in der Studie MELODY im Interventionsarm 4 Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den nur in der Studie MELODY erhobenen kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt sich sowohl für die Auswertung zu Tag 361 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von RSV-bedingter Infektion der unteren Atemwege, zeigt sich in der Metaanalyse sowohl in der Auswertung zu Tag 361/366 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien HARMONIE und MELODY nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für den Endpunkt SUEs und schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Studienabbruch wegen UEs

Ausschließlich in der Studie HARMONIE brach jeweils 1 Kind in beiden Behandlungsarmen die Studie ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome /

Folgekomplikationen zeigt sich für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Es ist allerdings anzumerken, dass in diesen Endpunkt Ereignisse eingehen, die bereits im Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt.

Zusammenfassend gibt es zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nirsevimab.

Tabelle 3: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind[b]	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:
- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

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

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Prävention von Respiratorisches-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern [1] adressiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirsevimab

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind[b]	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V [1]. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:
- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst ausschließlich Kinder, die nicht im Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) [1] adressiert sind und damit keine Indikation für eine Sekundärprophylaxe haben.

Damit sind folgende Kinder nicht von der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika

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

Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison entsprechend dem Therapiehinweis waren bereits Gegenstand einer vorherigen Nutzenbewertung [3-5].

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nirsevimab (Stand zum 02.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Nirsevimab (letzte Suche am 04.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nirsevimab (letzte Suche am 03.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nirsevimab (letzte Suche am 03.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nirsevimab (letzte Suche am 10.03.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie[a] (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studien-bericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
VAS00006 (HARMONIE[c])	nein	ja	nein	ja [6,7]	ja [8,9]	ja [10]
D5290C00004 (MELODY[c])	ja	nein[d]	nein	ja [11-13]	ja [14,15]	ja [16]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
d. AstraZeneca PLC war der ursprüngliche Zulassungsinhaber von Nirsevimab und hat die Studie MELODY durchgeführt. Sanofi Winthrop Industrie hat die Zulassung zum 01.12.2023 übernommen.

pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
HARMONIE	RCT, offen, parallel	gesunde Kinder[b, c] im Alter von ≤ 12 Monaten mit einem GA ≥ 29 Schwangerschafts-wochen in ihrer 1. RSV-Saison[d]	Nirsevimab (N = 4038) keine Intervention (N = 4019)	Screening: k. A. Behandlung: 1 Tag Beobachtung: bis Tag 366 in Deutschland und Frankreich bzw. bis Tag 731 im Vereinigten Königreich	235 Zentren in Deutschland, Frankreich und Vereinigtes Königreich 08/2022–laufend Datenschnitte ▪ 28.02.2023[e] ▪ 26.04.2024[f]	primär: RSV-bedingte Hospitalisierung sekundär: Morbidität, UEs
MELODY	RCT, doppelblind, parallel	gesunde Kinder[b, c] im Alter von ≤ 12 Monaten mit einem GA ≥ 35 Schwangerschafts-wochen, die in ihre 1. RSV-Saison eintreten[g]	Nirsevimab (N = 2009) Placebo (N = 1003)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: 1 Tag Beobachtung: bis Tag 511	211 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Österreich, Panama, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 07/2019–03/2023 Datenschnitte: ▪ 11.03.2021[h] ▪ 31.03.2022[i] ▪ 19.04.2023[j]	primär: RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Kinder, für die gemäß lokaler Richtlinien eine Therapie mit Palivizumab nicht geeignet ist
c. Kinder mit einer Grunderkrankung wie zystische Fibrose oder Trisomie 21 ohne weitere Risikofaktoren konnten eingeschlossen werden.
d. Kinder konnten vor oder während der RSV-Saison eingeschlossen werden; insgesamt wurden 8020 Kinder während der RSV-Saison und 37 Kinder vor der RSV-Saison in die Studie eingeschlossen.
e. primäre Analyse, geplant nach mindestens 61 RSV-bedingten Hospitalisierungen bzw. nicht später als bis zum 30.04.2023
f. Analyse, durchgeführt, nachdem alle Kinder das 12-monatige Sicherheits-Follow-up abgeschlossen haben
g. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Kinder vor oder während der RSV-Saison in die Studie eingeschlossen wurden. Anhand der Rekrutierungszeiträume wird davon ausgegangen, dass Kinder überwiegend vor Beginn der RSV-Saison eingeschlossen wurden (siehe Fließtext).
h. primäre Analyse, durchgeführt, nachdem die Kinder der primären Kohorte (zur Beschreibung siehe Fließtext) Tag 361 abgeschlossen hatten
i. Sicherheitsanalyse, durchgeführt, nachdem die Kinder der Sicherheitskohorte (zur Beschreibung siehe Fließtext) bis mindestens Tag 151 beobachtet wurden
j. finale Analyse, durchgeführt, nachdem alle Kinder Tag 511 abgeschlossen hatten

GA: Gestationsalter; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
HARMONIE	Nirsevimab i. m. an Tag 1: ▪ 50 mg bei Kindern < 5 kg Körpergewicht ▪ 100 mg bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht	keine Intervention
	Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung ▪ immunsuppressive Therapie zur Krebsbehandlung innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ langfristige systemische Kortikosteroidtherapie (Prednison oder Äquivalent für ≥ 2 aufeinanderfolgende Wochen innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn) ▪ monoklonale Antikörper (inklusive Palivizumab) ▪ Immunglobuline, Blut oder Blutpräparate innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn ▪ jegliche Prüfpräparate ▪ Impfung der Mutter mit einem RSV-Vakzin während der Schwangerschaft **Erlaubte Begleitbehandlung** ▪ jegliche Begleittherapie (mit Ausnahme der oben genannten Therapien) einschließlich routinemäßiger Impfungen innerhalb 14 Tage vor und nach Randomisierung und Medikation der Infektion der unteren Atemwege während einer Hospitalisierung	
MELODY	Nirsevimab i. m. an Tag 1: ▪ 50 mg bei Kindern < 5 kg Körpergewicht ▪ 100 mg bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht	Placebo i. m. an Tag 1
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ jegliche medikamentöse Therapie (chronisch oder andere) innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung oder eine zu erwartende Einnahme während der Studie ▪ laufende oder erwartete Einnahme von Immunsuppressiva inklusive Steroide ▪ vorheriger oder im Studienzeitraum geplanter Erhalt von Bluttransfusionen oder Immunglobuline ▪ jegliche Prüfpräparate ▪ Palivizumab oder andere monoklonale RSV-Antikörper oder jegliche RSV-Impfstoffe inklusive einer RSV-Impfung der Mutter ▪ monoklonale oder polyklonale Antikörper (z. B. Hepatitis-B-Ig, intravenöse Ig) **Erlaubte Begleitbehandlung** ▪ unterstützende Therapie[a] einschließlich der Einnahme von routinemäßigen Vitaminen und Eisen ▪ rezeptfreie Präparate zur systemischen Behandlung von typischen Symptomen im Säuglingsalter	

a. Bis auf routinemäßige Gaben von Vitaminen und Eisen sollte jegliche Begleitbehandlung einschließlich Kräutersupplemente bis Tag 15 nach Randomisierung vermieden werden.

i. m.: intramuskulär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der eine Behandlung mit Nirsevimab im Vergleich zu keiner Intervention zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege in der 1. RSV-Saison bei Kindern untersucht wird. Eingeschlossen wurden vornehmlich gesunde Kinder im

Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen. Damit wurden gemäß Studienprotokoll sowohl Frühgeborene als auch termingerecht geborene Kinder eingeschlossen. Die Kinder wurden sowohl vor als auch während ihrer 1. RSV-Saison eingeschlossen und durften gemäß Studieneinschlusskriterien entsprechend lokalen Richtlinien nicht für eine Behandlung mit Palivizumab geeignet sein. Zum Zeitpunkt der Randomisierung durfte weder eine aktive RSV-Infektion noch eine aktive Infektion der unteren Atemwege vorliegen. Kinder mit einer mäßigen oder schweren Erkrankung / Infektion oder Krankheit mit Fieber (Temperatur ≥ 38 °C) konnten erst dann in die Studie aufgenommen werden, wenn die Erkrankung abgeklungen war.

Insgesamt wurden 8057 Kinder in die Studie HARMONIE eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 4038) oder keiner Intervention (N = 4019) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land (Frankreich vs. Deutschland vs. Vereinigtes Königreich) und Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Angaben der Fachinformation [17]. Gemäß Studienprotokoll der Studie HARMONIE konnten Kinder in den Ländern, in denen Nirsevimab bereits während der Studiendurchführung auf den Markt gebracht wurde, Nirsevimab auch außerhalb der Studie im Rahmen einer Routinebehandlung (also nicht als Studienmedikation) erhalten. Da dies nur sehr wenige Kinder betrifft (4 Kinder im Interventionsarm und 12 Kinder im Vergleichsarm), ergeben sich hieraus keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Datenschnitte

Für die Studie HARMONIE liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- Datenschnitt vom 28.02.2023 (primäre Analyse), geplant nach mindestens 61 RSV-bedingten Hospitalisierungen; entspricht gemäß pU Ende der RSV-Saison; umfasst Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts
- Datenschnitt vom 26.04.2024 (1-Jahres-Analyse): Auswertung, nachdem alle Kinder das 12-monatige Sicherheits-Follow-up (Tag 366) abgeschlossen hatten; umfasst neben Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen zu Tag 366 auch Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität zu Tag 151

Der pU zieht je nach Endpunktkategorie unterschiedliche Auswertungszeitpunkte heran (siehe dazu Abschnitt Auswertungszeitpunkte weiter unten).

Studie MELODY

Die Studie MELODY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Placebo zur Prävention von RSV-Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern. Eingeschlossen wurden vornehmlich gesunde Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 35 Schwangerschaftswochen. Kinder mit einer Grunderkrankung wie zystische Fibrose oder Trisomie 21 ohne weitere Risikofaktoren konnten ebenfalls eingeschlossen werden. Die Kinder befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses überwiegend vor ihrer 1. RSV-Saison (siehe unten) und durften gemäß Studieneignungskriterien entsprechend lokaler Richtlinien nicht für eine Behandlung mit Palivizumab geeignet sein. Vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung durfte weder eine vorangegangene noch eine aktive RSV-Infektion oder Infektion der unteren Atemwege vorliegen. Kinder mit Fieber (Temperatur ≥ 38 °C) oder mit einer akuten Erkrankung innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung durften nicht an der Studie teilnehmen.

Insgesamt wurden 3012 Kinder in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 2009) oder Placebo (N = 1003) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hemisphäre (nördliche vs. südliche) und Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate vs. > 3 Monate bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate). Die Randomisierung erfolgte zeitlich versetzt in 2 Kohorten. Die primäre Kohorte umfasst 1490 Kinder, die für die RSV-Saison 2019/2020 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2020 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. Zwischen dem 15.03.2020 und 09.04.2021 wurden aufgrund der COVID-19-Pandemie keine weiteren Kinder eingeschlossen. Die 2. Kohorte, vom pU Sicherheitskohorte genannt, umfasst 1522 Kinder, die für die RSV-Saison 2021/2022 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2021 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Ergebnisse beider Kohorten der Studie MELODY gemeinsam betrachtet, da das Aussetzen der Rekrutierung zwischen dem 15.03.2020 und 09.04.2021 aufgrund der COVID-19-Pandemie keinen Einfluss auf die Randomisierung und Verblindung hatte. Darüber hinaus zeigt sich in den post hoc vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen zum Merkmal Studienkohorte keine Effektmodifikation.

Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Vorgaben der Fachinformation [17].

Primärer Endpunkt der Studie MELODY ist das Auftreten einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Datenschnitte

Für die Studie MELODY liegen 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 11.03.2021 (primäre Analyse): durchgeführt nachdem die Kinder der primären Kohorte (zur Beschreibung siehe oben) Tag 361 abgeschlossen hatten; umfasst Auswertungen zur primären Kohorte für die Endpunkte der Kategorie Morbidität zu Tag 151 und Tag 361, sowie zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zu Tag 361
- Datenschnitt vom 31.03.2022 (Sicherheitsanalyse): durchgeführt nachdem die Kinder der Sicherheitskohorte (zur Beschreibung siehe oben) bis mindestens Tag 151 beobachtet wurden; umfasst Analysen für Endpunkte der Kategorie Morbidität zu Tag 151 getrennt für die primäre Kohorte und die Sicherheitskohorte und für die Gesamtpopulation der Studie sowie Auswertungen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation der Studie, auf Basis der bis zum Datenschnitt erhobenen Sicherheitsdaten beider Kohorten
- Datenschnitt vom 19.04.2023 (finale Analyse): durchgeführt nachdem alle Kinder Tag 511 abgeschlossen hatten; umfasst auch Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität (Tag 151 und Tag 361) und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen (Tag 361)

Der pU zieht je nach Endpunktkategorie unterschiedliche Auswertungszeitpunkte heran (siehe dazu Abschnitt Auswertungszeitpunkte weiter unten).

Auswertungszeitpunkte

Vorgehen des pU

Der pU zieht je nach Endpunktkategorie unterschiedliche Auswertungszeitpunkte heran. Die Wahl der Auswertungszeitpunkte für die Endpunktkategorie Morbidität begründet er damit, dass sich die Fragestellung des Dossiers auf den Zeitraum innerhalb der RSV-Saison beziehe und Infektionen und somit RSV-bedingte Hospitalisierungen außerhalb dieses Zeitraums eher die Ausnahme darstellen. Für die Studie HARMONIE verwendet er für die Ableitung des Zusatznutzens für Endpunkte der Kategorie Morbidität daher die Ergebnisse zum Datenschnitt der primären Analyse (28.02.2023), da dieser Datenschnitt gemäß pU das Ende der RSV-Saison darstellt (siehe oben). Für die Studie MELODY verwendet der pU für Endpunkte der Kategorie Morbidität die Ergebnisse zu Tag 151 aus der finalen Analyse (Datenschnitt 19.04.2023). Dieser Auswertungszeitpunkt bildet gemäß pU eine durchschnittliche 5-monatige RSV-Saison ab.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zieht der pU für die Studie HARMONIE die Ergebnisse zu Tag 366 (1-Jahres-Analyse, Datenschnitt 26.04.2024) und für die Studie MELODY zu Tag 361 (finaler Datenschnitt 19.04.2023) heran.

Über die vom pU herangezogenen Auswertungszeitpunkte hinaus liegen für beide Studien für die Endpunkte zur Morbidität Ergebnisse zu Tag 361/366 sowie für die Studie HARMONIE Ergebnisse zu Tag 151 vor.

Einordnung des Vorgehens des pU und Vorgehen in der Nutzenbewertung

Der pU grenzt, wie oben beschrieben, für die Morbiditätsendpunkte die RSV-Saison über einen Stichtag (Studie HARMONIE) bzw. einen definierten Zeitraum (Tag 151, Studie MELODY) ein. Auch wenn davon auszugehen ist, dass ein Großteil der RSV-Infektionen bis zu diesem Stichtag bzw. in diesem Zeitraum auftritt, ist es aufgrund saisonaler und regionaler Unterschiede nicht sicher möglich, die Dauer bzw. das Ende einer RSV-Saison anhand von Stichtagen oder einem 5-Monats-Zeitraum abzugrenzen. Um ein vollständiges Bild über die aufgetretenen RSV-Infektionen zu erhalten, ist daher grundsätzlich ein Beobachtungszeitraum über einen festgelegten Stichtag oder 5-Monats-Zeitraum hinaus sinnvoll.

Die Studien HARMONIE und MELODY sind sich in ihrem Studiendesign sehr ähnlich (siehe Tabelle 6), ein relevanter Unterschied besteht jedoch darin, wann ein Großteil der Kinder in die Studien eingeschlossen wurde. In der Studie HARMONIE wurden fast alle Kinder während der 1. RSV-Saison in die Studie eingeschlossen (Zeitpunkt der Randomisierung: vor der RSV-Saison [n = 37] vs. während der RSV-Saison [n = 8020]), für Studie MELODY liegen solche Angaben nicht vor. Vor dem Hintergrund des Rekrutierungszeitraums der Studie MELODY (primäre Kohorte: 1027 Kinder auf der Nordhalbkugel vom 23.07.2019 bis 30.11.2019; 462 Kinder auf der Südhalbkugel 08.01.2020 bis 15.03.2020 / Sicherheitskohorte: 1197 Kinder auf der Nordhalbkugel vom 27.04.2021 bis 27.10.2021; 325 Kinder auf der Südhalbkugel 09.04.2021 bis 22.10.2021) ist allerdings davon auszugehen, dass ein Großteil der Kinder vor Beginn der 1. RSV-Saison in die Studie eingeschlossen wurde. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte entsprechend vornehmlich innerhalb (HARMONIE) bzw. vornehmlich vor (MELODY) der vom pU definierten RSV-Saison. Das Vorgehen zum Einschluss von Kindern in beiden Studien entspricht dem Versorgungskontext und die Behandlung mit der Studienmedikation den Empfehlungen der Fachinformation zu Nirsevimab und ist somit sachgerecht.

Aus den abweichenden Zeitpunkten des Studieneinschlusses resultieren allerdings Konsequenzen für die Auswertungszeitpunkte. Für die Studie HARMONIE liegen Auswertungen verschiedene Auswertungszeitpunkte für die Endpunktkategorie Morbidität vor, die alle Limitationen aufweisen. Nachfolgend werden die Auswertungszeitpunkte zum Datenschnitt der primären Analyse, zu Tag 151 und zu Tag 366 betrachtet. Die Auswertung zum Stichtag des Datenschnitts vom 28.02.2023, den der pU als Ende der RSV-Saison bezeichnet (siehe oben), deckt nur einen Beobachtungszeitraum von im Mittel ca. 2 Monaten ab. Dies liegt daran, dass der Großteil der Kinder während der RSV-Saison eingeschlossen wurde und somit bis zum Datenschnitt nur für eine relativ kurze Zeit unter Beobachtung stand.

Dieser Auswertungszeitpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Auswertungszeitpunkt Tag 151 bildet für alle eingeschlossenen Kinder einen einheitlichen und längeren Beobachtungszeitraum ab, umfasst dabei zusätzlich einen Teil der Monate außerhalb der vom pU definierten RSV-Saison und hat somit einen höheren Informationsgehalt. Allerdings werden auch zu diesem Auswertungszeitpunkt nicht alle Zeiträume abgedeckt, in denen im Rahmen der 1. RSV-Saison RSV-Infektionen auftreten können. Den höchsten Informationsgehalt bietet der Auswertungszeitpunkt zu Tag 366, hier ist allerdings davon auszugehen, dass für die eingeschlossenen Kinder bereits ein Teil der 2. RSV-Saison mit abgebildet wird, der nicht Teil der vorliegenden Fragestellung ist.

Für die Studie MELODY liegen Ergebnisse zu 2 Auswertungszeitpunkten vor, zu Tag 151 und zu Tag 361. Da der Großteil der eingeschlossenen Kinder vor dem Beginn der vom pU definierten RSV-Saison eingeschlossen wurde, bildet der Auswertungszeitpunkt Tag 151 maßgeblich den vom pU als RSV-Saison definierten Zeitraum ab. RSV-Infektionen, die außerhalb dieses definierten Zeitraums auftreten, gehen somit nicht in die Auswertung ein. Aus den Ergebnissen zu Tag 361 ist allerdings ersichtlich, dass auch außerhalb des vom pU als RSV-Saison definierten Zeitraums in relevantem Ausmaß RSV-Infektionen auftreten (siehe Tabelle 13). Somit enthält der Auswertungszeitpunkt Tag 361 einen deutlich höheren Informationsgehalt. Aufgrund des maßgeblichen Studieneinschlusses vor Beginn der RSV-Saison, wird davon ausgegangen, dass im Gegensatz zur Studie HARMONIE maximal für einen kleinen Teil der eingeschlossenen Kinder ein Teil der 2. RSV-Saison mit abgebildet wird.

Insgesamt bestehen somit für alle genannten Auswertungszeitpunkte zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität – insbesondere in der Studie HARMONIE – Limitationen. In der vorliegenden Datensituation werden die Auswertungszeitpunkte Tag 151 und Tag 361/366 für die Morbiditätsendpunkte der Studien HARMONIE und MELODY in jeweils einer Metaanalyse zusammengefasst (siehe unten), gemeinsam betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nebenwirkungsendpunkte werden analog zum Vorgehen des pU die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt Tag 361/366 berücksichtigt.

Insgesamt ist anzumerken, dass die Effektschätzungen in den Endpunkten zur Morbidität über die 3 oben beschriebenen Auswertungszeitpunkte hinweg konsistent sind und die Auswahl der Auswertungszeitpunkte somit keinen Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung hat.

Die Gesamtpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY enthalten Kinder, die nicht von der Fragestellung umfasst sind

Wie in Kapitel I 2 beschrieben umfasst die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Kinder, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern [1] adressiert sind und die nicht bereits von der Fragestellung des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens zu

Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege umfasst waren [3-5].

Von der vorliegenden Fragestellung sind damit nicht umfasst:

1) Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika
2) Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
3) Kinder mit Trisomie 21
4) Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

Vorgehen des pU

Der pU beschreibt in Modul 4 C, dass in die Studien HARMONIE und MELODY keine Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie und hämodynamisch relevantem Herzfehler eingeschlossen wurden. Weiterhin beschreibt der pU, dass allerdings Frühgeborene mit einem Gestationsalter ab 29 Wochen (HARMONIE) bzw. 35 Wochen (MELODY) oder Kinder mit Trisomie 21 eingeschlossen wurden, die eine Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege aufweisen. Aus diesem Grund legt der pU post hoc definierte Sensitivitätsanalysen vor, in denen er aus der Studie HARMONIE 712 Kinder (8,8 %) bzw. aus der Studie MELODY 156 Kinder (5,2 %) nicht in den Analysen berücksichtigt (gepoolt über beide Studien 7,8 %). Gemäß Angaben des pU in Modul 4 C handelt es sich bei den in den Sensitivitätsanalysen nicht berücksichtigten Kindern um solche mit Trisomie 21 oder mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen. Laut pU umfassen die Sensitivitätsanalysen damit ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe. Die Sensitivitätsanalysen legt der pU ausschließlich für die Endpunkte der Kategorie Morbidität vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Gesamtpopulationen der Studien mit der Begründung heran, dass der Anteil der Kinder, die nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind, bezogen auf die Gesamtpopulationen bei < 20 % liegt und daher formal keine Betrachtung der Teilpopulationen erfolgen müsse.

Einordnung des Vorgehens des pU und Vorgehen in der Nutzenbewertung

In der weltweit durchgeführten Studie MELODY waren Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie sowie einer angeborenen Herzerkrankung (bis auf unkomplizierte angeborene Herzerkrankungen wie z. B. Ductus arteriosus) von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

Somit ist sichergestellt, dass keine Kinder die unter die oben genannten Kriterien 1 und 2 fallen in der Studie MELODY enthalten sind. Solche Ausschlusskriterien waren für die in Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich durchgeführten Studie HARMONIE nicht unmittelbar festgelegt. Allerdings durften in der Studie HARMONIE Kinder nur an der Studie teilnehmen, wenn für sie eine Behandlung mit Palivizumab nach lokalen Vorgaben nicht geeignet war. Palivizumab ist laut Fachinformation (sowohl in Europa als auch im Vereinigten Königreich) angezeigt bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen [18,19]. Diese sind unter anderem definiert als Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden und Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern. Somit ist für die Studie HARMONIE ebenfalls sichergestellt, dass keine Kinder, die unter die oben genannten Kriterien 1 und 2 fallen, in der Studie HARMONIE enthalten sind.

Dennoch umfassen die Gesamtpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe. So wurden in beide Studien zu einem geringen Anteil (siehe Tabelle 9) Kinder mit Trisomie 21 eingeschlossen. Zudem sind auch Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden, enthalten. Daher legt der pU in Modul 4 C Analysen vor, aus denen er diejenigen Kinder ausschließt, für die aus seiner Sicht eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe besteht. Dies sind zum einen Kinder mit Trisomie 21 und zum anderen Kinder mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen. Der Ausschluss von Kindern mit Trisomie 21 ist sachgerecht. Der pauschale Ausschluss von Kindern mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschafts-wochen ist nicht adäquat, da Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison älter als 6 Monate waren, von der vorliegenden Fragestellung umfasst und daher in der Auswertung zu berücksichtigen wären. Es ist unklar, wie viele Kinder das betrifft. Potenziell hat der pU Kinder aus diesen Analysen ausgeschlossen, die von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Der Anteil von 7,8 % von Kindern in der Gesamtpopulation beider Studien, die nicht der Fragestellung entsprechen, stellt somit potenziell eine Überschätzung dar.

Es ist zudem anzumerken, dass der pU ausschließlich Analysen für die Endpunkte zur Morbidität für die zuvor beschriebenen Teilpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY vorlegt.

Bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Studien HARMONIE und MELODY entsprechen maximal 7,8 % der Kinder nicht der vorliegenden Fragestellung. Daher werden in der vorliegenden Situation analog zum Vorgehen des pU die Gesamtpopulationen der Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Berücksichtigung von Kindern außerhalb der vorliegenden Fragestellung führt jedoch zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Damit können auf

Basis der Ergebnisse der Studien HARMONIE und MELODY jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, und in der Metaanalyse beider Studien maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe auch Abschnitt I 4.2).

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse

Aufgrund der hinreichend ähnlichen Designs und Patientencharakteristika der Studien HARMONIE und MELODY ist eine metaanalytische Zusammenfassung grundsätzlich möglich und sinnvoll. Metaanalysen wurden für folgende Endpunkte durchgeführt: schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, SUEs und schwere UEs (siehe Tabelle 13). In diesen Endpunkten zeigt sich jeweils keine statistisch signifikante Heterogenität.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
HARMONIE	
Mortalität	
Gesamtmortalität	bis Tag 366 (Deutschland, Frankreich) bzw. Tag 731 (Vereinigtes Königreich)
Morbidität	
schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege	bis Tag 366 (Deutschland, Frankreich) bzw. Tag 731 (Vereinigtes Königreich)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben
Nebenwirkungen	
nicht schwerwiegende UEs	bis Tag 31
schwere UEs[a], SUEs, UEs von besonderem Interesse	bis Tag 366 (Deutschland, Frankreich) bzw. Tag 731 (Vereinigtes Königreich)
MELODY	
Mortalität	
Gesamtmortalität	bis Tag 361[b]
Morbidität	
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege	bis Tag 511
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Endpunkte in dieser Kategorie erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis Tag 361

a. Der Endpunkt umfasst potenziell nicht schwerwiegende UEs mit einem Schweregrad 3, die nur bis Tag 31 nachbeobachtet wurden.
b. In Modul 4 C gibt der pU an, dass UEs mit Todesfolge während der gesamten Studiendauer (Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Tag 511) dokumentiert wurden. Diese Angabe liegt im Studienprotokoll nicht vor.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Beobachtungszeit für den Endpunkt nicht schwerwiegende UEs ist in der Studie HARMONIE systematisch verkürzt, da sie lediglich für 30 Tage nach der Behandlung mit Nirsevimab erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum treffen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch dieser Endpunkt über den gesamten Studienzeitraum erhoben wird.

Charakteristika der in die Studienpopulationen

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Kinder in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	**HARMONIE**		**MELODY**	
Charakteristikum **Kategorie**	**Nirsevimab**	**Keine Intervention**	**Nirsevimab**	**Placebo**
	N = 4038	**N = 4019**	**N = 2009**	**N = 1003**
Alter bei Randomisierung [Monate], MW (SD)	4,5 (3,3)	4,5 (3,3)	2,9 (2,2)	2,9 (2,3)
Alterskategorie, n (%)				
≤ 3 Monate	1962 (49)	1953 (49)	1190 (59)	588 (59)
> 3 bis ≤ 6 Monate	959 (24)	954 (24)	636 (32)	323 (32)
> 6 Monate	1117 (28)	1112 (28)	183 (9)	92 (9)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	48 / 52	47 / 53	50 / 50
Abstammung, n (%)				
weiß	k. A.	k. A.	1052 (52)	541 (54)
schwarz	k. A.	k. A.	299 (15)	138 (14)
asiatisch	k. A.	k. A.	109 (5)	50 (5)
indigen	k. A.	k. A.	107 (5)[a]	60 (6)[a]
weitere	k. A.	k. A.	439 (22)[b]	214 (21)[b]
Gestationsalter [Wochen]				
MW (SD)	38,8 (2,3)	38,9 (2,2)	38,5 (1,6)	38,5 (1,6)
Median [Min; Max], n (%)	39,3 [28,4; 42,4]	39,3 [28,4; 43,0]	39,0 [35; 42]	39,0 [32; 42]
fehlend	33 (< 1)[c]	46 (1)[c]	1 (< 1)	0 (0)
Gestationsalter-Kategorie, n (%)				
< 37 Wochen[d]	567 (14)	543 (14)	239 (12)	123 (12)[c]
≥ 37 Wochen	3438 (85)	3430 (85)	1769 (88)	880 (88)
fehlend	33 (< 1)	46 (1)	1 (< 1)	0 (0)
Trisomie 21, n (%)				
ja	9 (< 1)	6 (< 1)	4 (< 1)	0 (0)
nein	4029 (< 100)[c]	4013 (< 100)[c]	2004 (< 100)	1003 (100)
Therapieabbruch, n (%)[e]	–	–	–	–
Studienabbruch, n (%)	244 (6)[f]	318 (8)[f]	136 (7)[g]	80 (8)[g]

a. bezieht sich auf indigene Kinder aus Amerika, Alaska, Hawaii oder den Pazifischen Inseln, eigene Berechnung
b. bestehend aus den Kategorien: „Andere“ und „divers“, eigene Berechnung
c. eigene Berechnung
d. Gemäß Einschlusskriterien war das Gestationsalter in der Studie HARMONIE ≥ 29 Wochen und in der Studie MELODY ≥ 35 Wochen.
e. Da die Studienbehandlung nur 1-malig verabreicht wurde, ist eine Angabe zu Behandlungsabbrüchen nicht zutreffend. In der Studie HARMONIE haben im Interventionsarm 23 Kinder keine Behandlung bekommen, im Vergleichsarm (keine Intervention) wurde 1 Kind fälschlicherweise immunisiert. In der Studie MELODY haben im Interventions- bzw. Kontrollarm 11 vs. 7 Kinder keine Studienbehandlung bekommen.
f. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm (bis Tag 366) war: Lost to follow-up (5 % vs. 7 %, Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	HARMONIE		MELODY	
Charakteristikum Kategorie	Nirsevimab	Keine Intervention	Nirsevimab	Placebo
	N = 4038	N = 4019	N = 2009	N = 1003
g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm (finale Analyse) waren: Lost to follow-up (jeweils 3 %), Abbruch durch die Eltern / Vormund: (2 % vs. 4 %), Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten. Darin enthalten sind im Vergleichsarm auch 5 Kinder, die gestorben sind.				
k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

HARMONIE

Die Charakteristika der Kinder sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie HARMONIE weitestgehend ausgeglichen. Die Kinder waren bei Randomisierung in beiden Behandlungsarmen im Mittel 4,5 Monate alt. Etwa die Hälfte der Kinder der Studienpopulation (48 %) war weiblich. In beiden Behandlungsarmen waren die Kinder bei Randomisierung überwiegend ≤ 3 Monate alt (49 %) und etwa ein Viertel der Kinder war zwischen 3 und 6 Monate alt. Der Anteil an Kindern, die zum Zeitpunkt der Randomisierung > 6 Monate alt waren, betrug in beiden Behandlungsarmen 28 %. 14 % der Kinder wurden mit einem Gestationsalter < 37 Schwangerschaftswochen geboren. Der Anteil an Kindern mit Trisomie 21 lag in beiden Behandlungsarmen unter 1 %. Der Anteil an Studienabbrüchen betrug 6 % im Interventionsarm vs. 8 % im Vergleichsarm.

MELODY

Die Charakteristika der Kinder sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie MELODY weitestgehend ausgeglichen. Die Kinder waren bei Randomisierung in beiden Behandlungsarmen im Mittel 2,9 Monate alt. Etwa die Hälfte der Kinder der Studienpopulation (48 %) war weiblich. In beiden Behandlungsarmen waren die Kinder bei Randomisierung überwiegend ≤ 3 Monate alt (59 %) und etwa ein Drittel der Kinder war zwischen 3 und 6 Monate alt (32 %). Der Anteil an Kindern, die zum Zeitpunkt der Randomisierung > 6 Monate alt waren, betrug in beiden Behandlungsarmen 9 %. 12 % der Kinder wurden mit einem Gestationsalter < 37 Schwangerschaftswochen geboren. Der Anteil an Kindern mit Trisomie 21 lag im Interventionsarm unter 1 %, im Vergleichsarm wurde kein Kind mit Trisomie 21 eingeschlossen. Der Anteil an Studienabbrüchen betrug 7 % im Interventionsarm und 8 % im Vergleichsarm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
HARMONIE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
MELODY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign der Studie HARMONIE ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Für die Studie HARMONIE gibt der pU an, dass durch die Beschränkung auf die 3 Länder Frankreich, Deutschland und dem Vereinigten Königreich, in denen die Studie durchgeführt wurde, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext garantiert sei, da 22 % der Kinder in Deutschland in die Studie eingeschlossen wurden und auch bei den anderen 78 % durch ihre Teilnahme im Vereinigten Königreich und in Frankreich eine mit Deutschland vergleichbare Gesundheitsversorgung mit ähnlichen sozialen Strukturen gewährleistet sei. Für die Studie MELODY gibt der pU an, dass sie überwiegend in europäischen und nord-amerikanischen Ländern durchgeführt wurde (74 % der Studienzentren lagen in Europa, den USA und Kanada), in denen die Gesundheitsversorgung und die sozialen Strukturen mit Deutschland vergleichbar seien. Die Ergebnisse der Studien MELODY und HARMONIE seien daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies gelte ebenfalls für die metaanalytische Auswertung beider Studien.

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

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität[a]	RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege[b]	Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege[c]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs	Studienabbruch wegen UEs	Spezifische UEs
HARMONIE	ja	nein[d]	ja	nein[d]	ja	ja[e]	ja	nein[f]
MELODY	ja	ja	ja	nein[d]	ja	ja[g]	ja	nein[h]

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten Hospitalisierung und ambulanter Behandlung, jeweils aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege
c. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege
d. Endpunkt nicht erhoben
e. zur Operationalisierung siehe Fließtext
f. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich; zur Begründung siehe Fließtext
g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
h. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie / den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

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

Anmerkungen zu Endpunkten

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Der kombinierte Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege wurde nur in der Studie MELODY erhoben, eine Metaanalyse mit der Studie HARMONIE ist somit nicht möglich. Der Endpunkt umfasst die Komponenten RSV-bedingte Hospitalisierung und RSV-bedingte ambulante Versorgung. Im Gegensatz zum weiter unten beschriebenen Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (operationalisiert über die Hospitalisierung aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege), liefert dieser Endpunkt ein vollständiges Bild über alle relevanten RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege, da zusätzlich Informationen zu weniger schweren RSV-Infektionen, die ambulant behandelt werden konnten, in die Auswertung eingehen.

Kriterien für eine bestätigte RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für die Erhebung einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege mussten für die beiden Komponenten Hospitalisierung und ambulante Versorgung definierte Kriterien erfüllt

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

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

Die erhöhte Atemfrequenz sowie die klinischen Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung stellen patientenrelevante Kriterien dar. Das Kriterium Hypoxämie ist hingegen das Ergebnis einer Messung mit einem Pulsoxymeter. Diese ist nicht zwangsläufig patientenrelevant. Jedoch liegen die in der Studie MELODY festgelegten Grenzwerte für eine Hypoxämie in einem Bereich eines relevanten Sauerstoffmangels und nahe eines kritischen Bereichs, der eine zusätzlichen Sauerstoffgabe erforderlich machen kann [20]. Aus diesem Grund wird das definierte Kriterium Hypoxämie in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevantes Kriterium eingestuft.

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

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

einem Zentrallabor mittels RT-PCR bestätigte RSV-Infektion vorlag. Kinder, die aufgrund einer Infektion der oberen oder unteren Atemwege hospitalisiert wurden, mussten zum respiratorischen Status bei Baseline zurückgekehrt oder von der respiratorischen Erkrankung genesen sein, bevor eine neu aufgetretene RSV-Infektion als nosokomiale Hospitalisierung erfasst wurde.

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

Für die Nutzenbewertung werden für den Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege die Auswertungszeitpunkte Tag 151 und Tag 361 betrachtet (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2).

Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Der Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ist in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als die Hospitalisierung aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege. Es ist anzumerken, dass die Ereignisse einer schweren RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege ebenfalls in den oben beschriebenen, nur in der Studie MELODY erhobenen, kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege der Studie MELODY eingehen. Die Ereignisse einer schweren RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege machen ca. 1/3 der Ereignisse im kombinierten Endpunkt aus (siehe Tabelle 13). Da aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege aus den Studien HARMONIE und MELODY eine höhere Ergebnissicherheit resultiert und zudem über diesen Endpunkt ausschließlich die schweren RSV-bedingten Infektionen und damit ein höherer Schweregrad separat abgebildet wird, ist in der vorliegenden Datensituation eine erneute Betrachtung dieser Ereignisse angemessen. Dieser Aspekt wird im Rahmen der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen (siehe Abschnitt I 5.2) berücksichtigt.

In der Studie HARMONIE war die Hospitalisierung aufgrund einer RSV-bedingten Infektion der Atemwege der primäre Studienendpunkt und wurde wie folgt definiert. Alle Hospitalisierungen der Kinder wurden während des 1. Jahres der Studiendurchführung über ein elektronisches Patiententagebuch an das Studienpersonal übermittelt. Daraufhin überprüfte die Prüfärztin / der Prüfarzt, ob es sich um eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-bedingten Infektion der Atemwege handelt. Handelte es sich bei der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt um die Prüfärztin / den Prüfarzt, so erfolgte die Bewertung, ob die Hospitalisierung aufgrund einer RSV-bedingten Infektion der Atemwege erfolgte, direkt anhand von RSV-Testergebnissen und dokumentierten Symptomen. Handelte es sich bei der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt hingegen nicht gleichzeitig um die Prüfärztin /

den Prüfarzt, wurden diese Informationen über die Kinder rückwirkend erhoben, indem die erforderlichen Informationen von der Einrichtung, in der die Kinder medizinisch behandelt wurden, eingeholt und in das elektronische Fallberichtsformular (eCRF) überführt wurden.

Das Testen auf RSV wurde im Rahmen der Routineuntersuchung im Krankenhaus erwartet. Basierend auf den Angaben zu den schweren RSV-bedingten Hospitalisierungen zu Tag 151 (zu Tag 366 liegen keine Angaben vor) wurde die Diagnose überwiegend (bei 44 Kindern) mittels PCR gestellt. Für insgesamt 23 Kinder mit schwerer RSV-bedingter Infektion der unteren Atemwege war unbekannt, welcher Test für den Nachweis von RSV verwendet wurde. Eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege lag gemäß Studienprotokoll dann vor, wenn zusätzlich zu dem Nachweis von RSV insbesondere folgende Symptome dokumentiert wurden:

- Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Giemen)
- Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (Alter < 2 Monate: ≥ 60 Atemzüge/min, Alter 2 bis 6 Monate: ≥ 50 Atemzüge/min, Alter > 6 Monate bis 2 Jahre: ≥ 40 Atemzüge/min)
- Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: eine Sauerstoffsättigung von < 95 %); zur Patientenrelevanz siehe oben

In der Studie MELODY ist die Definition schwerer RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege über die Teilkomponente RSV-bedingte Hospitalisierung des kombinierten Endpunkts RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege abgebildet (für Definition siehe oben).

Der pU schließt zusätzlich auch die sehr schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege als separaten Endpunkt in seine Bewertung ein. Dieser Endpunkt umfasst RSV-bedingte Hospitalisierungen, bei denen eine Verabreichung zusätzlichen Sauerstoffs oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr notwendig war. Sehr schwere Fälle von RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege sind aber bereits hinreichend über schwere RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege abgebildet, weshalb der Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zusätzlich separat betrachtet wird.

Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Endpunkte der Morbidität

Zu beiden eingeschlossenen Studien HARMONIE und MELODY ist anzumerken, dass diese während der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurden. Aufgrund der damalig geltenden Coronaschutzmaßnahmen ist nicht ausgeschlossen, dass hierdurch (schwere) RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege verhindert wurden. Da beide Therapiearme gleichermaßen betroffen waren, ergibt sich hieraus keine systematische Verzerrung für die dargestellten Ergebnisse.

Nebenwirkungen

In der Studie HARMONIE sollten Hospitalisierungen aufgrund von Infektionen der unteren Atemwege, inklusive Hospitalisierungen aufgrund von RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege, nicht als SUEs erfasst werden. Insgesamt gehen nur wenige eindeutig erkrankungsbezogene Ereignisse wie RSV-Infektion und RSV-Bronchiolitis in die Auswertungen zu Nebenwirkungen ein. Es ist allerdings unklar, ob zugrunde liegende Symptome einer RSV-Infektion der unteren Atemwege, kodiert z. B. über die bevorzugten Begriffe (PT) Pneumonie, Bronchitis oder Bronchiolitis, ebenfalls nicht in die Auswertungen eingehen. Die Auswertungen der Gesamtraten der SUEs und schweren UEs der Studie HARMONIE umfassen damit potenziell Ereignisse, die der Symptomatik einer RSV-bedingten unteren Atemwegsinfektion zugeordnet werden können. Auch in der Studie MELODY umfassen die Auswertungen der Gesamtraten der SUEs und schweren UEs potenziell Ereignisse, die der Symptomatik einer RSV-bedingten unteren Atemwegsinfektion zugeordnet werden können (z. B. PTs Pneumonie, Bronchitis oder Bronchiolitis) sowie wenige eindeutig erkrankungsbezogene Ereignisse, wie RSV-Infektion und RSV-Bronchiolitis.

Für eine adäquate Bewertung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind Auswertungen zu SUEs und schwere UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse notwendig. In der vorliegenden Datensituation ist jedoch auf Basis der Angaben zu häufigen UEs hinreichend sichergestellt, dass die Ergebnisse zu den Gesamtraten der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nicht relevant beeinflusst werden (siehe I Anhang C). Die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studienabbruch wegen UEs

Da Nirsevimab 1-malig verabreicht wird und im Vergleichsarm der Studien HARMONIE bzw. MELODY entweder keine Intervention bzw. 1-malig ein Placebo verabreicht wurde, kann ein Therapieabbruch wegen UEs nicht festgestellt werden. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt Studienabbruch wegen UEs betrachtet.

Schwere UEs

Der Endpunkt schwere UEs ist in den Studien HARMONIE und MELODY unterschiedlich operationalisiert. In der Studie MELODY fand die Schweregradeinteilung gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Kriterien statt, wobei ein schweres UE als ein UE von Grad ≥ 3 definiert ist. Dies stellt eine adäquate Operationalisierung für die Nutzenbewertung dar. In der Studie HARMONIE wurden UEs in die Schweregrade I bis III eingeteilt, wobei Schweregrad III ein schweres UE kennzeichnet. Die Schweregrade zur Bewertung der Intensität der UEs basierten auf der „FDA Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials“[21] und wurden für die Studie HARMONIE adaptiert. Ein schweres UE

(Schweregrad III) ist definiert als ein UE, das die alltäglichen Aktivitäten unterbricht, den klinischen Zustand erheblich beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Intervention erfordern kann. Die Schweregradeinteilung erfolgte nach Einschätzung der Prüfärztin / des Prüfarztes. Zwar bestehen Abweichungen zur Definition schwerer UEs nach CTCAE. Vor dem Hintergrund konsistenter Ergebnisse in beiden Studien (siehe Tabelle 13) wird in der vorliegenden Datensituation der Endpunkt schwere UEs der Studie HARMONIE ebenfalls eingeschlossen. Die Ergebnisse beider Studien werden metaanalytisch zusammengefasst.

Spezifische UEs

In der Studie HARMONIE wurden nicht schwerwiegende UEs gemäß Studienprotokoll nur für 30 Tage nach Gabe von Nirsevimab nachbeobachtet (siehe Tabelle 8). In der Studie MELODY wurden alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen hingegen bis Tag 361 nachbeobachtet. Aus diesem Grund wird die Auswahl spezifischer UEs allein auf Basis der Studie MELODY durchgeführt. Für die Auswahl spezifischer SUEs und spezifischer schwerer UEs werden die Studien HARMONIE und MELODY herangezogen, da in beiden Studien eine vollständige Erhebung bis Tag 361/366 erfolgte. Insgesamt wurden keine spezifischen UEs, spezifischen SUEs und spezifischen schweren UEs identifiziert.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität[a]	RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege[b]	Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege[c]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs	Studienabbruch wegen UEs	Spezifische UEs
HARMONIE	N	N	–[d]	N	–[d]	N	N[e]	H[f]	–[g]
MELODY	N	N	N	N	–[d]	N	N[h]	N	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten Hospitalisierung und ambulanter Behandlung, jeweils aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege
c. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege
d. Endpunkt nicht erhoben
e. zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1
f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
g. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1
h. Schwere UEs sind in der Studie MELODY operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller patientenrelevanter Endpunkte außer des Endpunkts Studienabbruch wegen UEs in der Studie HARMONIE wird als niedrig bewertet. Der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Studienabbruch wegen UEs in der Studie HARMONIE ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Es bestehen jedoch bei beiden Studien HARMONIE und MELODY Unsicherheiten zum Anteil eingeschlossener Kinder, die nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind (siehe Abschnitt I 3.2). Diese Unsicherheiten führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Auf Basis der Ergebnisse aus den einzelnen Studien können somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien HARMONIE und MELODY können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nirsevimab mit keiner Intervention bzw. Placebo zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern, die nicht

im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, während ihrer 1. RSV-Saison zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Es werden metaanalytisch zusammengefasste Ergebnisse der Studien HARMONIE und MELODY herangezogen, sofern dies methodisch adäquat ist.

Die Forest Plots zu eigenen Berechnungen befinden sich in I Anhang B. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Studienabbrüchen wegen UEs finden sich I Anhang C.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nirsevimab		Keine Intervention bzw. Placebo		Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität[a]					
HARMONIE (Tag 366)	4016	0 (0)	4018	0 (0)	–
MELODY (Tag 361)	1997	4 (0,2)	997	0 (0)	4,50 [0,24; 83,42]; 0,175[b]
Morbidität					
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt)					
HARMONIE (Tag 366)	Endpunkt nicht erhoben				
MELODY (Tag 361)	2009	40 (2,0)	1003	67 (6,7)	0,30 [0,20; 0,44]; < 0,001[c]
Hospitalisierung[d]	2009	11 (0,5)[e]	1003	22 (2,2)[e]	0,25 [0,12; 0,51]; < 0,001[c]
primär[f]	2009	11 (0,5)[e]	1003	22 (2,2)[e]	
nosokomial[g]	2009	0 (0)[e]	1003	0 (0)[e]	
ambulante Versorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Notfallambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
Akutversorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Klinikambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt)					
HARMONIE (Tag 151)	Endpunkt nicht erhoben				
MELODY (Tag 151)	2009	24 (1,2)	1003	54 (5,4)	0,22 [0,13; 0,35]; < 0,001[h]
Hospitalisierung[d]	2009	9 (0,4)	1003	20 (2,0)	0,22 [0,10; 0,48]; < 0,001[h]
primär[f]	2009	9 (0,4)[e]	1003	20 (2,0)[e]	
nosokomial[g]	2009	0 (0)[e]	1003	0 (0)[e]	
ambulante Versorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Notfallambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
Akutversorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Klinikambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege[i]					
HARMONIE (Tag 366)	4038	43 (1,1)[e]	4019	96 (2,4)[e]	0,45 [0,31; 0,64]; < 0,001[c]
MELODY (Tag 361)	2009	11 (0,5)[e]	1003	22 (2,2)[e]	0,25 [0,12; 0,51]; < 0,001[c]
Gesamt[j]					0,40 [0,29; 0,55]; < 0,001
schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege[i]					
HARMONIE (Tag 151)	4038	12 (0,3)	4019	67 (1,7)	0,18 [0,10; 0,33]; < 0,001[c]
MELODY (Tag 151)	2009	9 (0,4)	1003	20 (2,0)	0,22 [0,10; 0,49]; < 0,001[h]
Gesamt[j]					0,19 [0,12; 0,31]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Nirsevimab		Keine Intervention bzw. Placebo		Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
HARMONIE[k]	4016	3212 (80,0)	4018	3192 (79,4)	–
MELODY (Tag 361)	1997	1722 (86,2)	997	843 (84,6)	–
SUEs					
HARMONIE (Tag 366)[l]	4016	262 (6,5)	4018	222 (5,5)	1,18 [0,99; 1,40]; 0,071[b]
MELODY (Tag 361)	1997	149 (7,5)	997	83 (8,3)	0,90 [0,69; 1,16]; 0,450[b]
Gesamt[m]					1,09 [0,94; 1,25]; 0,264
schwere UEs					
HARMONIE[n] (Tag 366)	4016	151 (3,8)	4018	143 (3,6)	1,06 [0,84; 1,32]; 0,681[b]
MELODY[o] (Tag 361)	1997	79 (4,0)	997	41 (4,1)	0,96 [0,66; 1,39]; 0,888[b]
Gesamt[m]					1,03 [0,85; 1,25]; 0,745
Studienabbruch wegen UEs					
HARMONIE (Tag 366)	4016	1 (< 0,1)	4018	1 (< 0,1)	1,00 [0,06; 15,99]; > 0,999
MELODY (Tag 361)	1997	0 (0)	997	0 (0)	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [22])
c. RR, 95 %-KI und p-Wert aus eigener Berechnung, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [22])
d. entspricht den schweren RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege
e. eigene Berechnung
f. Zur Definition primärer Hospitalisierungen siehe Abschnitt I 4.1.
g. Zur Definition nosokomialer Hospitalisierungen siehe Abschnitt I 4.1.
h. Poisson-Regressionsmodell mit Logarithmus der Beobachtungsdauer als Offset, stratifiziert nach Hemisphäre (nördliche vs. südliche Hemisphäre), Alter bei der Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate vs. Alter > 3 bis ≤ 6 Monate vs. Alter > 6 Monate) und Kohorte (primäre Kohorte vs. Sicherheitskohorte).
i. Operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von RSV-bedingter Infektion der unteren Atemwege, zur Definition siehe Abschnitt I 4.1.
j. eigene Berechnung aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode
k. Unterschiedliche Beobachtungsdauer für die UEs: nicht schwerwiegende UEs wurden bis Tag 31, UEs mit ärztlicher Betreuung, schwerwiegende UEs und spezifische UEs bis Tag 361 beobachtet.
l. Die Auswertung berücksichtigt SUEs, die bei Kindern im Vereinigten Königreich zwischen Tag 366 und dem Datenschnitt der 1-Jahres-Analyse (26.04.2024) aufgetreten sind. Dies war jeweils 1 SUE pro Behandlungsarm.
m. berechnet aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt mit der inversen Varianz-Methode
n. zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1
o. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte, für die geeignete Daten aus nur 1 Studie vorliegen, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, und für Endpunkte, für die geeignete Daten aus beiden Studien vorliegen maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten nur in der Studie MELODY im Interventionsarm 4 Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den nur in der Studie MELODY erhobenen kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt sich sowohl für die Auswertung zu Tag 361 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der Randomisierung vor. Für Kinder ≤ 6 Monate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab. Für Kinder > 6 Monate zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Effektmodifikation führt in der vorliegenden Nutzenbewertung allerdings nicht zu einer getrennten Ableitung des Zusatznutzens für dieses Merkmal (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.4). Es ergibt sich für diesen Endpunkt für alle Kinder ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von RSV-bedingter Infektion der unteren Atemwege, zeigt sich in der Metaanalyse sowohl in der Auswertung zu Tag 361/366 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien HARMONIE und MELODY nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Studienabbruch wegen UEs

Ausschließlich in der Studie HARMONIE brach jeweils 1 Kind in beiden Behandlungsarmen die Studie ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter bei Randomisierung (≤ 3 Monate vs. > 3 Monate bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Die genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren in der Studie HARMONIE für die Endpunkte schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege sowie sehr schwere Infektion der unteren Atemwege und in der Studie MELODY für den Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege prädefiniert.

Der pU führt Subgruppenanalysen getrennt für die Studien HARMONIE und MELODY durch. Zu den Morbiditätsendpunkten liegen für die Studie HARMONIE in Modul 4 C Subgruppenanalysen für den Zeitraum bis zum primären Datenschnitt (28.02.2023) und für die Studie MELODY für den Zeitraum bis Tag 151 vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen legt der pU Subgruppenanalysen zum Auswertungszeitpunkt Tag 361/366 vor. Für die metaanalytische Zusammenfassung beider Studien berechnet der pU zudem Interaktionsterme für die Endpunkte schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, sehr schwere Infektion der unteren Atemwege und die Gesamtraten UEs, SUEs, schweren UEs und die SOC Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort.

Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen für die Endpunkte zur Morbidität Subgruppenanalysen für die Studie HARMONIE zu Tag 151 vor.

Es liegen keine Subgruppenanalysen zu den Morbiditätsendpunkten zum Auswertungszeitpunkt Tag 361 (MELODY) bzw. Tag 366 (HARMONIE) vor, weder für die Einzelstudien noch die metaanalytischen Zusammenfassungen.

In der vorliegenden Datensituation werden für Endpunkte der Kategorie Morbidität die Subgruppenanalysen zu Tag 151 betrachtet, für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen die zu Tag 361/366.

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Tabelle 14 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Nirsevimab mit keiner Intervention bzw. Placebo zusammen. Forest Plots zu den dargestellten Subgruppenergebnissen befinden sich in I Anhang B.1.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo

Endpunkt Merkmal	Nirsevimab		Keine Intervention bzw. Placebo		Nirsevimab vs. Keine Intervention bzw. Placebo	
Studie Subgruppe	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität						
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt)						
Alter bei der Randomisierung						
HARMONIE (Tag 151)	Endpunkt nicht erhoben					
MELODY (Tag 151)						
≤ 3 Monate	1190	19 (1,6)	588	28 (4,8)	0,33 [0,18; 0,59][a]	< 0,001
> 3 Monate bis ≤ 6 Monate	636	2 (0,3)	323	21 (6,5)	0,05 [0,01; 0,20][a]	< 0,001
> 6 Monate	183	3 (1,6)	92	5 (5,4)	0,30 [0,07; 1,27][a]	0,102
Gesamt					Interaktion[b]:	0,008

a. Poisson-Regressionsmodell, Modell unklar
b. Interaktions-p-Wert mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz und der Interaktion von Subgruppe und Studienarm

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den ausschließlich in der Studie MELODY erhobenen Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt) zeigt sich zu Tag 151 eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 Monate bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Für Kinder ≤ 6 Monate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirsevimab. Für Kinder > 6 Monate zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine vollständige Untersuchung der beobachteten Effektmodifikation für diesen Endpunkt ist nicht möglich, da für den Auswertungszeitpunkt Tag 361 keine Subgruppenanalysen vorliegen. Zudem wurde der Endpunkt in der Studie HARMONIE, in die wesentlich mehr Kinder eingeschlossen wurden, nicht erhoben.

Geeignete Daten für beide Studien liegen allerdings für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (zu Tag 151) vor. In der Metaanalyse der Studien HARMONIE und MELODY zeigt sich für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (zu Tag 151) für dieses Subgruppenmerkmal eine homogene Datenlage (eigene Berechnung, Interaktionstest p = 0,605). Da dieser Endpunkt in dem Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt) enthalten ist und zudem auf der aussagesichereren Metaanalyse beruht, wird keine getrennte Bewertung nach diesem Subgruppenmerkmal vorgenommen, da die Heterogenität nicht bestätigt wird.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Der kombinierte Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege umfasst die Komponenten Hospitalisierung und ambulante Versorgung (siehe Abschnitt I 4.1).

Es ist davon auszugehen, dass RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege, die ambulant behandelt werden können, einen geringeren Schweregrad aufweisen als RSV-Infektionen der unteren Atemwege, die zur Hospitalisierung führen. Da RSV-Infektionen der unteren Atemwege, die zur Hospitalisierung führen, in der vorliegenden Datensituation in der Studie MELODY nur etwa ein Drittel der Ereignisse im Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ausmachen, wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Der Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ist operationalisiert als RSV-Infektion der unteren Atemwege, die zur Hospitalisierung führt. Eine Hospitalisierung stellt ein schwerwiegendes Ereignis dar. Der Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege wird daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Nirsevimab vs. Keine Intervention bzw. Placebo** **Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Mortalität		
Gesamtmortalität[c]	0,2 % vs. 0 % RR: 4,50 [0,24; 83,42]; p = 0,175	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege[d]		
Tag 361	2,0 % vs. 6,7 % RR: 0,30 [0,20; 0,44]; p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI_o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Tag 151	1,2 % vs. 5,4 % RR: 0,22 [0,13; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege		
Tag 361/366	0,5 %–1,1 % vs. 2,2 %–2,4 % RR: 0,40 [0,29; 0,55]; p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI_o < 0,75, Risiko < 5% Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Tag 151	0,3 %–0,4 % vs. 1,7 %–2,0 % RR: 0,19 [0,12; 0,31]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	6,5 %–7,5 % vs. 5,5 %–8,3 % RR: 1,09 [0,94; 1,25]; p = 0,264	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	3,8 %–4,0 % vs. 3,6 %–4,1 % RR: 1,03 [0,85; 1,25]; p = 0,745	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Studienabbruch wegen UEs[e]	< 0,1 % vs. < 0,1 % RR: 1,00 [0,06; 15,99]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Nirsevimab vs. Keine Intervention bzw. Placebo** **Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Das Ergebnis beruht auf nur 1 Studie (MELODY). In der Studie HARMONIE traten keine Ereignisse auf. d. Das Ergebnis beruht auf nur 1 Studie (MELODY). In der Studie HARMONIE wurde der Endpunkt nicht erhoben. e. Das Ergebnis beruht auf nur 1 Studie (HARMONIE). In der Studie MELODY traten keine Ereignisse auf. KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten

Positive Effekte	**Negative Effekte**
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor	
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zeigt sich für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Es ist allerdings anzumerken, dass in diesen Endpunkt Ereignisse eingehen, die bereits im Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren

Atemwege berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt.

Zusammenfassend gibt es zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind[b]	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V [1]. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:
- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Einzelstudien HARMONIE und MELODY sowie deren metaanalytischen Zusammenfassungen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am: 15.10.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 23.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

3. Gemeinsamen Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) [online]. 2024 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6773/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_BAnz.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) [online]. 2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/998/#beschluesse.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-27_V1.1.

6. Sanofi Pasteur. HARMONIE; study VAS00006; Primary Clinical Study Report Version 1.0. [unveröffentlicht]. 2023.

7. Sanofi Pasteur. HARMONIE; study VAS00006; First Year Analysis Clinical Study Report Version 1.0 and Erratum [unveröffentlicht]. 2024.

8. Sanofi Pasteur. A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE) [online]. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20.

9. Sanofi Pasteur. Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life [online]. 2025 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437510.

10. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med 2023; 389(26): 2425-2435. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309189.

11. AstraZeneca. MELODY: A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab (MEDI8897), a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants; study D5290C00004; Interim Clinical Study Report; Primary Analysis [unveröffentlicht]. 2021.

12. AstraZeneca. MELODY: A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab (MEDI8897), a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants; study D5290C00004; Interim Clinical Study Report; Primary Analysis and Safety Analysis [unveröffentlicht]. 2022.

13. AstraZeneca. MELODY: A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab (MEDI8897), a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants; study D5290C00004; Final Clinical Study Report; Primary Analysis, Safety Analysis, and Final Analysis [unveröffentlicht]. 2023.

14. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection Due to Respiratory Syncytial Virus in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) [online]. 2024 [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979313.

15. MedImmune. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897; a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) [online]. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000114-11.

16. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med 2022; 386(9): 837-846. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275.

17. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 09.2024 [Zugriff: 23.04.2025]. URL: https://www.fachinfo.de/.

18. AstraZeneca. Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung, Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung [online]. 09.2023 [Zugriff: 23.04.2025]. URL: https://www.fachinfo.de/.

19. AstraZeneca UK. Synagis 100 mg/1ml solution for injection [online]. 2023 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6963/smpc.

20. Manti S, Staiano A, Orfeo L et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. Ital J Pediatr 2023; 49(1): 19. https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6.

21. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials; Guidance for Industry [online]. 2007 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: https://www.fda.gov/media/73679/download.

22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nirsevimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Nirsevimab OR MEDI-8897 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
nirsevimab* OR MEDI-8897 OR (MEDI 8897) OR MEDI8897

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
nirsevimab, MEDI-8897, MEDI8897

I Anhang B Forest Plots zu eigenen Berechnungen

I Anhang B.1 RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Nirsevimab vs. Kontrolle
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 151)

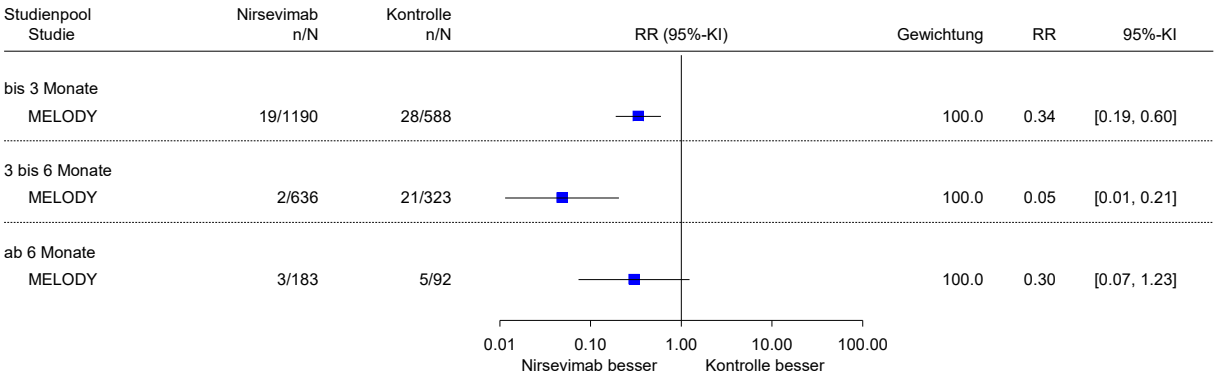
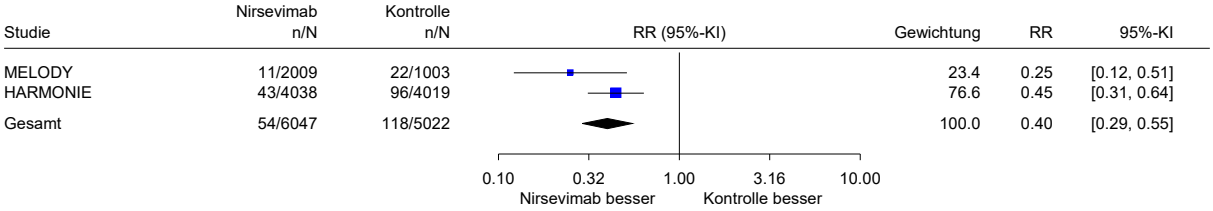


Abbildung 1: Subgruppenergebnisse zum Subgruppenmerkmal Alter bei Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) für den Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 151), Effektmaß RR, Studie MELODY

I Anhang B.2 Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Nirsevimab vs. Kontrolle
schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 366/361)
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: Q=2.00, df=1, p=0.157, I²=50.1%
Gesamteffekt: Z-Score=-5.65, p<0.001

Abbildung 2: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 361/Tag 366), Effektmaß RR, Studien HARMONIE und MELODY

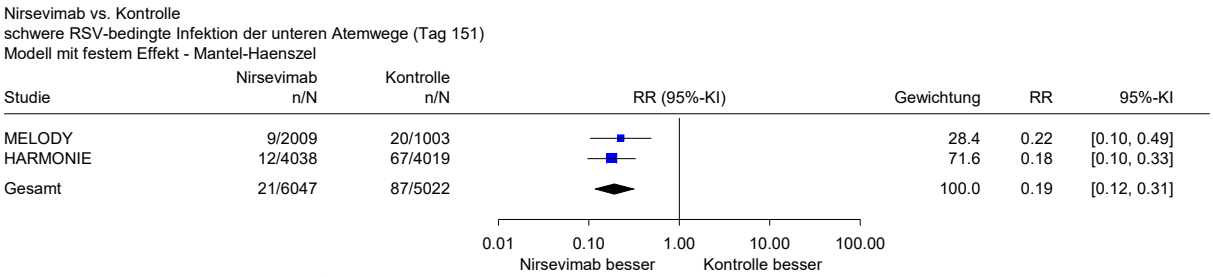


Abbildung 3: Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Tag 151), Effektmaß RR, Studien HARMONIE und MELODY

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

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

I Anhang C.1 Studie HARMONIE

Tabelle 18: Häufige UEs[a, b] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE (mehrseitige Tabelle)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[c] **PT[c]**	**Nirsevimab** **N = 4016**	**Keine Intervention** **N = 4018**
Gesamtrate UEs	3212 (80,0)	3192 (79,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	480 (12,0)	409 (10,2)
Fieber	405 (10,1)	370 (9,2)
Augenerkrankungen	65 (1,6)	63 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	804 (20,0)	776 (19,3)
Asthma	56 (1,4)	59 (1,5)
Giemen	84 (2,1)	90 (2,2)
Husten	444 (11,1)	445 (11,1)
Nasenverstopfung	95 (2,4)	89 (2,2)
Rhinorrhö	202 (5,0)	182 (4,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	505 (12,6)	489 (12,2)
Ausschlag	146 (3,6)	135 (3,4)
Ekzem	180 (4,5)	177 (4,4)
Windeldermatitis	67 (1,7)	65 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	620 (15,4)	586 (14,6)
Diarrhö	195 (4,9)	187 (4,7)
Erbrechen	143 (3,6)	129 (3,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	97 (2,4)	99 (2,5)
Obstipation	114 (2,8)	109 (2,7)
Erkrankungen des Immunsystems	122 (3,0)	131 (3,3)
Milchallergie	46 (1,1)	40 (1,0)
Nahrungsmittelallergie	46 (1,1)	47 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	80 (2,0)	66 (1,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	56 (1,4)	56 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2759 (68,7)	2762 (68,7)
Akute Otitis media	52 (1,3)	57 (1,4)
Atemwegsinfektion	59 (1,5)	60 (1,5)
Bronchiolitis	393 (9,8)	458 (11,4)
Bronchitis	190 (4,7)	203 (5,1)
Coronavirus-Infektion	56 (1,4)	52 (1,3)
COVID-19	91 (2,3)	85 (2,1)
Gastroenteritis	220 (5,5)	235 (5,8)
Grippe	58 (1,4)	56 (1,4)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	146 (3,6)	173 (4,3)

Tabelle 18: Häufige UEs[a, b] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE (mehrseitige Tabelle)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[c] **PT[c]**	**Nirsevimab** **N = 4016**	**Keine Intervention** **N = 4018**
Harnwegsinfektion	47 (1,2)	47 (1,2)
Impetigo	41 (1,0)	43 (1,1)
Infektion der oberen Atemwege	313 (7,8)	354 (8,8)
Infektion der unteren Atemwege	164 (4,1)	181 (4,5)
Konjunktivitis	458 (11,4)	425 (10,6)
Krupp infektiös	82 (2,0)	86 (2,1)
Laryngitis	75 (1,9)	67 (1,7)
Nasopharyngitis	788 (19,6)	709 (17,6)
Ohreninfektion	475 (11,8)	464 (11,5)
Orale Candidose	45 (1,1)	41 (1,0)
Otitis media	192 (4,8)	200 (5,0)
Pharyngitis	68 (1,7)	68 (1,7)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	21 (0,5)	47 (1,2)
Rhinitis	165 (4,1)	148 (3,7)
Tonsillitis	144 (3,6)	155 (3,9)
Virale Gastroenteritis	58 (1,4)	33 (0,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	132 (3,3)	138 (3,4)
Viraler Hautausschlag	96 (2,4)	91 (2,3)
Virusinfektion	460 (11,5)	421 (10,5)
Windpocken	96 (2,4)	123 (3,1)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	54 (1,3)	41 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	44 (1,1)	25 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	82 (2,0)	79 (2,0)
Untersuchungen	65 (1,6)	58 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	228 (5,7)	238 (5,9)
Kopfverletzung	57 (1,4)	64 (1,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. Unterschiedliche Beobachtungsdauer für die UEs: nicht schwerwiegende UEs wurden bis Tag 31, UEs mit ärztlicher Betreuung, schwerwiegende UEs und spezifische UEs bis Tag 366 beobachtet.
c. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

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

Tabelle 19: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE

SOC[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 4016	Keine Intervention N = 4018
Gesamtrate SUEs	262 (6,5)	222 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	137 (3,4)	114 (2,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

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

Tabelle 20: Häufige schwere UEs[a, b] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE

SOC[c]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 4016	Keine Intervention N = 4018
Gesamtrate schwere UEs	151 (3,8)	143 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (2,1)	74 (1,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1
c. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

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

Tabelle 21: Studienabbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. keine Intervention, Studie HARMONIE

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[a] **PT[a]**	**Nirsevimab** **N = 4016**	**Keine Intervention** **N = 4018**
Gesamtrate Studienabbrüche wegen UEs	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (< 0,1)
Bronchiolitis	0 (0)	1 (< 0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (< 0,1)	0 (0)
Kontusion	1 (< 0,1)	0 (0)

a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

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

I Anhang C.2 Studie MELODY

Tabelle 22: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY (mehrseitige Tabelle)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[b] **PT[b]**	**Nirsevimab** **N = 1997**	**Placebo** **N = 997**
Gesamtrate UEs	1722 (86,2)	843 (84,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	329 (16,5)	131 (13,1)
Fieber	293 (14,7)	123 (12,3)
Augenerkrankungen	32 (1,6)	13 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	458 (22,9)	227 (22,8)
Allergische Rhinitis	13 (0,7)	12 (1,2)
Husten	115 (5,8)	58 (5,8)
Nasenverstopfung	164 (8,2)	86 (8,6)
Rhinorrhö	152 (7,6)	65 (6,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (1,1)	17 (1,7)
Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	640 (32,0)	311 (31,2)
Ausschlag	93 (4,7)	48 (4,8)
Dermatitis	44 (2,2)	21 (2,1)
Dermatitis atopisch	56 (2,8)	25 (2,5)
Ekzem	90 (4,5)	52 (5,2)
Ekzem infantil	21 (1,1)	9 (0,9)
Kontaktdermatitis	39 (2,0)	16 (1,6)
Miliaria	60 (3,0)	37 (3,7)
Seborrhoische Dermatitis	40 (2,0)	17 (1,7)
Trockene Haut	39 (2,0)	19 (1,9)
Urtikaria	21 (1,1)	9 (0,9)
Windeldermatitis	224 (11,2)	103 (10,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	60 (3,0)	31 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	497 (24,9)	245 (24,6)
Diarrhö	172 (8,6)	89 (8,9)
Erbrechen	59 (3,0)	32 (3,2)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	33 (1,7)	14 (1,4)
Infantile Kolik	41 (2,1)	11 (1,1)
Obstipation	88 (4,4)	39 (3,9)
Zahnen	138 (6,9)	70 (7,0)
Erkrankungen des Immunsystems	63 (3,2)	34 (3,4)
Nahrungsmittelallergie	30 (1,5)	18 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (1,8)	19 (1,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	18 (0,9)	11 (1,1)

Tabelle 22: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY (mehrseitige Tabelle)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[b] **PT[b]**	**Nirsevimab** **N = 1997**	**Placebo** **N = 997**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1500 (75,1)	762 (76,4)
Akarodermatitis	32 (1,6)	15 (1,5)
Akute Otitis media	83 (4,2)	44 (4,4)
Bronchiolitis	138 (6,9)	86 (8,6)
Bronchitis	62 (3,1)	34 (3,4)
COVID-19	100 (5,0)	61 (6,1)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	35 (1,8)	19 (1,9)
Exanthema subitum	31 (1,6)	27 (2,7)
Gastroenteritis	213 (10,7)	103 (10,3)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	43 (2,2)	19 (1,9)
Harnwegsinfektion	29 (1,5)	18 (1,8)
Impetigo	44 (2,2)	31 (3,1)
Infektion der oberen Atemwege	641 (32,1)	317 (31,8)
Infektion der unteren Atemwege	53 (2,7)	34 (3,4)
Konjunktivitis	137 (6,9)	56 (5,6)
Laryngitis	38 (1,9)	11 (1,1)
Nasopharyngitis	441 (22,1)	237 (23,8)
Orale Candidose	55 (2,8)	22 (2,2)
Otitis media	154 (7,7)	78 (7,8)
Pharyngitis	72 (3,6)	28 (2,8)
Pneumonie	23 (1,2)	11 (1,1)
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	18 (0,9)	24 (2,4)
Rhinitis	201 (10,1)	102 (10,2)
Roseola	24 (1,2)	14 (1,4)
Tinea corporis	20 (1,0)	12 (1,2)
Virale Gastroenteritis	22 (1,1)	8 (0,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	136 (6,8)	60 (6,0)
Viraler Hautausschlag	85 (4,3)	30 (3,0)
Virusinfektion	37 (1,9)	21 (2,1)
Virusinfektion der unteren Luftwege	12 (0,6)	13 (1,3)
Windpocken	22 (1,1)	10 (1,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	57 (2,9)	16 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	33 (1,7)	13 (1,3)
Reizbarkeit	22 (1,1)	11 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	40 (2,0)	19 (1,9)

Tabelle 22: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY (mehrseitige Tabelle)

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[b] **PT[b]**	**Nirsevimab** **N = 1997**	**Placebo** **N = 997**
Untersuchungen	68 (3,4)	41 (4,1)
SARS-CoV-2-Test negativ	48 (2,4)	27 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	203 (10,2)	96 (9,6)
Arthropodenbiss	27 (1,4)	22 (2,2)
Impfkomplikation	72 (3,6)	34 (3,4)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

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

Tabelle 23: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY

	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC[b] **PT[b]**	**Nirsevimab** **N = 1997**	**Placebo** **N = 997**
Gesamtrate SUEs	149 (7,5)	83 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	109 (5,5)	67 (6,7)
Bronchiolitis	27 (1,4)	17 (1,7)
Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	5 (0,3)	10 (1,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

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

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo, Studie MELODY

SOC[b]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 1997	**Placebo N = 997**
Gesamtrate schwere UEs	79 (4,0)	41 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60 (3,0)	31 (3,1)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten
b. MedDRA-Version 25.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

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

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung führt die 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.

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 Dosiseinheit von 50 mg (0,5 ml) und 0,2 mg pro Dosiseinheit von 100 mg (1 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Immungeschwächte Kinder

Bei einigen immungeschwächten Kindern mit Proteinverlusterkrankungen 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.“

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

II Inhaltsverzeichnis

Seite

II Tabellenverzeichnis II.3

II Abkürzungsverzeichnis II.4

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2) II.5

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation II.5

II 1.2 Therapeutischer Bedarf II.5

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.6

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU II.6

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU II.7

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen II.8

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten II.8

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung II.8

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) .. II.9

II 2.1 Behandlungsdauer II.9

II 2.2 Verbrauch II.9

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie II.9

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen II.9

II 2.5 Jahrestherapiekosten II.10

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung II.11

II 2.7 Versorgungsanteile II.12

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6) II.13

II 4 Literatur II.14

II Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr II.11

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Nirsevimab ist gemäß Fachinformation [1] indiziert zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege u. a. bei

- Neugeborenen und Säuglingen während ihrer 1. RSV-Saison.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage IV – Therapiehinweis gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V [2]. Damit sind von der vorliegenden Zielpopulation nicht umfasst:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika.
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

Der pU charakterisiert die Zielpopulation als Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer 1. RSV-Saison. Demnach seien Kinder mit einem Gestationsalter ab 36 Wochen und ohne eine bronchopulmonale Dysplasie, Trisomie 21 oder einen hämodynamisch relevanten Herzfehler von der Zielpopulation umfasst.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe ein hoher therapeutischer Bedarf zur Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion während ihrer 1. RSV-Saison. Vor Nirsevimab sei für diese Kinder weder eine erstattungsfähige Prophylaxe noch eine RSV-spezifische Behandlung verfügbar gewesen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%][a]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2023	–	692 989
2	Anzahl der Kinder in der GKV	87,7	607 751
3	Anzahl der Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe	abzüglich n = 52 450–66 450	541 301–555 301

a. sofern nicht anders angegeben

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

Schritt 1: Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2023

Laut pU kann Nirsevimab nur bei Kindern unter 1 Jahr angewendet werden, da es sich nur bei diesen Kindern um die 1. RSV-Saison handelt. Als Ausgangsbasis wählt er deshalb die Anzahl der Lebendgeborenen in Deutschland und stützt sich bei seiner Berechnung auf die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2023 (Stand 03.07.2024) [3].

Schritt 2: Anzahl der Kinder in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [4,5] ermittelt der pU für das Jahr 2023 eine Anzahl von 541 301 bis 555 301 Kinder in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 3: Anzahl der Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe

Um die vorliegende GKV-Zielpopulation zu ermitteln, berechnet der pU die Differenz aus der Anzahl der Lebendgeburten in der GKV (siehe Schritt 2) und der Anzahl der Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe in der GKV während ihrer 1. RSV-Saison (Verfahren von Nirsevimab aus dem Jahr 2024 [6]). Im Beschluss vom 15.08.2024 zum Verfahren von Nirsevimab wurde für die Patientengruppe a) (bei denen Palivizumab angezeigt ist) eine Spanne von ca. 52 000 bis 66 000 Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV ausgewiesen [6]. Für die Patientengruppe b) (bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist) wurde eine Anzahl von ca. 450

Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV ausgewiesen [6].

Der pU ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 541 301 (= 607 751 − 66 450) bis 555 301 (= 607 751 − 52 450) Kindern in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze als unterschätzt und die Obergrenze als unsicher einzustufen.

Methodisch betrachtet verwendet der pU in Schritt 1 eine Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2023 von 692 989. Im vorherigen Verfahren von Nirsevimab aus dem Jahr 2024 [7] wurde die durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2022 von 774 614 verwendet. Somit beziehen sich die Angaben, die der pU für die Bildung der Differenz heranzieht, auf unterschiedliche Ausgangspopulationen. Ausgehend von der Ausgangspopulation aus dem vorherigen Verfahren würde sich auf Grundlage des oben beschriebenen Vorgehens des pU eine höhere Anzahl in der GKV-Zielpopulation ergeben (612 886 bis 626 886).

Da der pU die Anzahl der Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe in der GKV während ihrer 1. RSV-Saison (vorheriges Verfahren von Nirsevimab aus dem Jahr 2024 [7,8]) von der Anzahl der Lebendgeburten in der GKV abzieht, um diejenigen Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermitteln, gelten – unabhängig vom zuvor beschriebenen methodischen Aspekt – die im vorherigen Verfahren aufgeführten Gründe [7,8] für die Unsicherheiten weiterhin.

Die maßgeblichen Gründe für die Unsicherheiten liegen in Folgendem:

- In der Untergrenze des vorherigen Verfahrens wurden ausschließlich Frühgeborene berücksichtigt, obwohl auch für Kinder mit bestimmten anderen Risikofaktoren eine Indikation zur Sekundärprophylaxe besteht.
- 2 Quellen [9,10] beziehen sich auf Frühgeburten mit < 37 Schwangerschaftswochen. Da nur Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) relevant waren, wurden zu viele Fälle erfasst. Zudem wurde in der damaligen Berechnung des pU nicht berücksichtigt, dass für Frühgeborene eine Sekundärprophylaxe unter der Bedingung infrage kommt, dass sie zu Beginn der RSV-Saison ein Alter ≤ 6 Monate aufweisen.
- Frühgeborene mit bestimmtem Gestationsalter auf Basis von 2 Quellen [10,11], deren Anteile vom pU addiert wurden, werden potenziell mehrfach erfasst.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU sind in den nächsten Jahren keine Einflüsse absehbar, die Auswirkungen auf die Größe der Zielpopulation hätten. Zwar habe die Anzahl an Lebendgeburten in den letzten 5 verfügbaren Jahren (2019 bis 2023) geschwankt, doch sei keine eindeutige Tendenz erkennbar. Bei den Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit, Trisomie 21, bronchopulmonale Dysplasie und hämodynamisch relevanter Herzfehler, die eine Indikation zur Sekundärprophylaxe begründen, sei nicht von einer Änderung in den kommenden Jahren auszugehen. Daher schreibt der pU die Anzahl an Kindern in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2029 fort.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]	Kommentar
Nirsevimab	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind[b]	541 301—555 301	Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze als unterschätzt und die Obergrenze als unsicher einzustufen.

a. Angaben des pU

b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V [2]. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika.
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten bestimmt.

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nirsevimab entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nirsevimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab eine Spanne. Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Der pU stützt sich auf neu eingeführte Gebührenordnungspositionen (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM; Version 1. Quartal 2025). Er weist zunächst auf die direkt mit der intramuskulären Injektion von Nirsevimab in Zusammenhang stehende GOP 01941 hin (9,30 €, Untergrenze der Spanne). Für die Obergrenze addiert der pU dazu noch die GOP 01942 (Zuschlag zur GOP 01941, 4,21 €), die nicht berechnungsfähig ist, wenn Nirsevimab über den regional vereinbarten Sprechstundenbedarf bezogen werden kann. Auf diese Weise ermittelt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 9,30 € bis 13,51 €.

Zusätzlich thematisiert der pU die GOP 01943 (Aufklärung und Beratung zur RSV-Prophylaxe), die im Fall einer anschließenden Entscheidung gegen die Prophylaxe mit Nirsevimab

abgerechnet werden kann. Im Fall einer Entscheidung für die Prophylaxe mit Nirsevimab wird die GOP 01943 jedoch mit der GOP 01941 vollumfänglich verrechnet, sodass im Fall der Abrechnung beider Ziffern insgesamt keine höheren Kosten entstehen als bei alleiniger Abrechnung der GOP 01941.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nirsevimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 436,63 bis 440,84 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben sind für eine ambulante Gabe von Nirsevimab plausibel.

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

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahrestherapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Zu bewertende Therapie						
Nirsevimab	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind[b]	427,33	9,30—13,51	0	436,63—440,84	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind[b]	patientenindividuell				Die Kosten sind nicht bezifferbar.

a. Angaben des pU

b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V [2]. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatatoren oder Diuretika.
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU ist eine valide Prognose hinsichtlich des zu erwartenden Versorgungsanteils nicht möglich. Er nennt u. a. die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1]. Des Weiteren geht er davon aus, dass Kinder, die außerhalb der RSV-Saison geboren werden, Nirsevimab in der ambulanten Versorgung erhalten, und Kinder, die innerhalb der RSV-Saison geboren werden, Nirsevimab auch im stationären Bereich erhalten können.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 08.2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.fachinfo.de/.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am: 15.10.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 23.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf.

3. Statistisches Bundesamt. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2024 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html.

4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.

5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2024 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) [online]. 2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/998/#beschluesse.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 22.07.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-27_V1.1.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) [online]. 2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10741/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_TrG.pdf.

9. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020; Geburtshilfe; Qualitätsindikatoren und Kennzahlen [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf.

10. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report; Core Indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015 [online]. 2018 [Zugriff: 28.02.2023]. URL: https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf.

11. Wick M, Kliemt R, Poshtiban A et al. Respiratory Syncytial Virus Immunization Patterns in Germany, 2015-2020 [unveröffentlicht].