



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-263 Nirsevimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nirsevimab

[Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) vom 15. August 2024 AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V zu RSV-Antikörper vom 2. November 2023
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirsevimab	„Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei: – Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison. – Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (siehe Abschnitt 5.1). Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.“
Palivizumab (Injektionslösung) J06BB16 Synagis	Synagis ist indiziert zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen: – Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind. – Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden. – Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-263 (Nirsevimab)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Garegnani L et al., 2021 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- Palivizumab

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT (n = 3.343)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review:

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

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

3.2 Systematische Reviews

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Infants between 28 days and three months of age

Intervention:

- palivizumab as an immunoprophylactic

Komparator:

- siehe Ergebnisse

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROB Tool für RCT, NIH Tool for Kohortenstudien

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

TABLE 2: Study characteristics

RCT: randomized controlled trials, ICU: intensive care unit

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

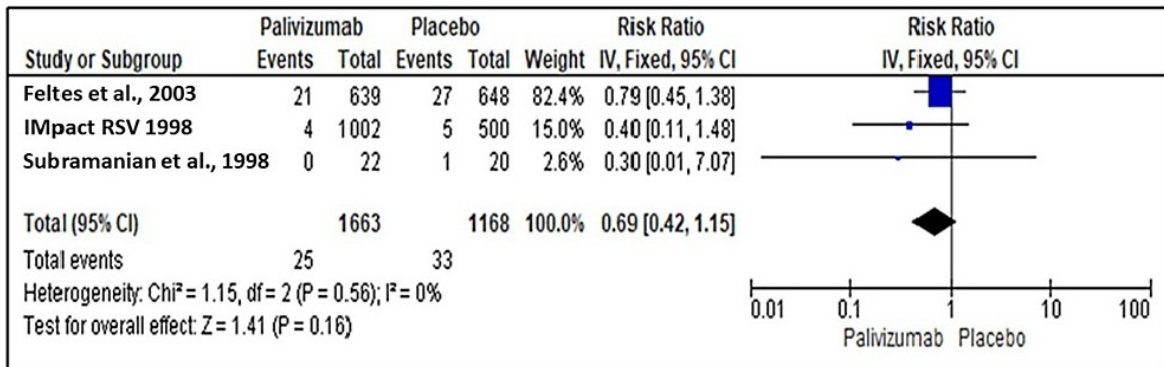


FIGURE 3: Forest plot showing the efficacy of palivizumab therapy regarding all-cause mortality

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

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

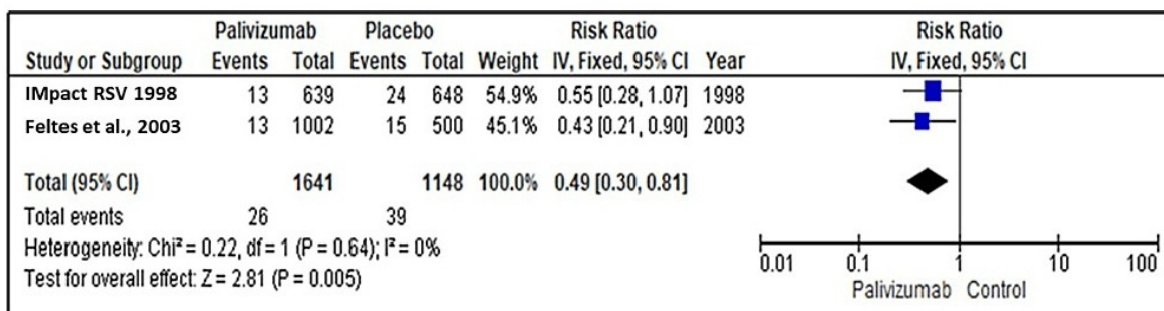


FIGURE 5: Forest plot showing the efficacy of palivizumab prophylaxis regarding ICU admission

ICU: intensive care unit

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

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

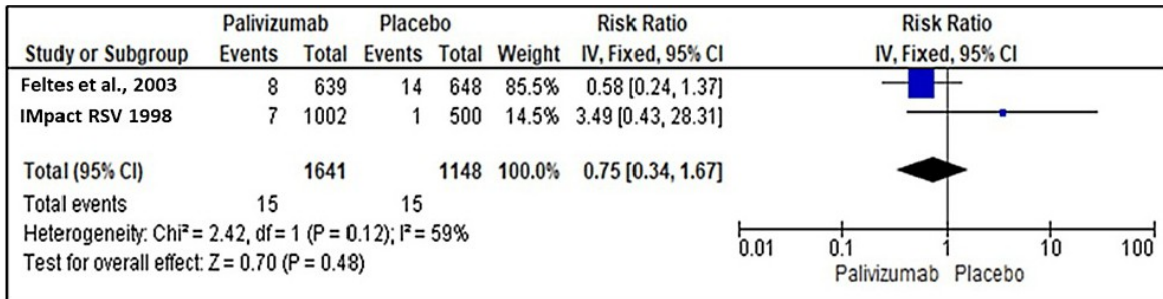


FIGURE 6: Forest plot showing the efficacy of palivizumab prophylaxis regarding mechanical ventilation for RSV infection

RSV: respiratory syncytial virus

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

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

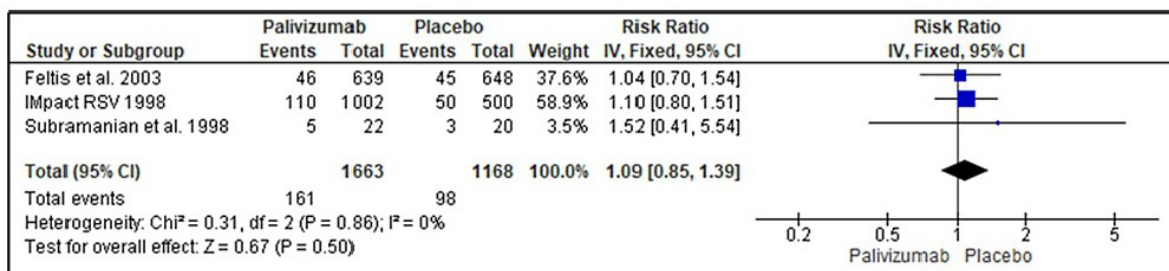


FIGURE 7: Forest plot showing the efficacy of palivizumab prophylaxis regarding the number of adverse events

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review:

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

Lewis L et al, 2021 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Infants

Intervention:

- palivizumab as an immunoprophylactic

Komparator:

- keine

Endpunkte:

- hospitalization with RSV infection bronchiolitis

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 retrospektive Kohortenstudien (2 in der Analyse)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

Table E2: Quality assessment using CASP checklist for cohort studies¹⁸

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

Studienergebnisse:

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

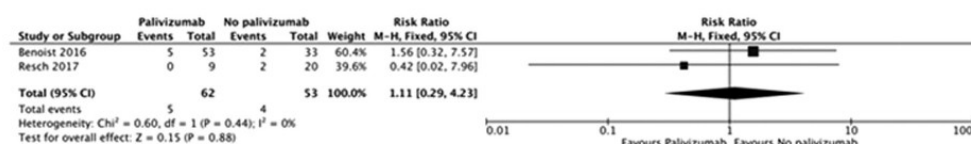


FIGURE 2 Forest plot from two cohort studies showing risk of RSV bronchiolitis in CDH infants with and without palivizumab prophylaxis. CDH, congenital diaphragmatic hernia; CI, confidence interval; RSV, respiratory syncytial virus

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review:

- Geringe Studienzahl
- retrospektive Kohortenstudien
- Studienqualität niedrig

Reicherz F et al, 2024 [5].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- palivizumab as an immunoprophylactic

Komparator:

- No palivizumab prophylaxis; no control

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 Studien (n = 625)

Charakteristika der Population:

- Siehe Anhang

Qualität der Studien:

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

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

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

Studienergebnisse:

RSV Hospitalizations

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

RSV Mortality

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review:

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

3.3 Leitlinien

DGPI, 2024 [1].

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

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

Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Der Empfehlungsgrad ist bei allen Kernaussagen anhand der Formulierung ersichtlich:

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

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

Konsensstärke

Starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

Konsens Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer

mehrheitliche Zustimmung Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer

kein Konsens Zustimmung von bis zu 50 % der Teilnehmer

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

Sonstige methodische Hinweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aktive Immunisierung inklusive maternaler Impfung

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.07.2024

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

Referenzen

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

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

Anhang

Table 2. Characteristics and Outcome of Synthesized Studies

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

Table 2. Continued

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO