

Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, 2. RSV-Saison)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-82

Version: 1.0

Stand: 13.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1880

DOI: 10.60584/A24-82

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, 2. RSV-Saison) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.08.2024

Interne Projektnummer

A24-82

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-82>

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 (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, 2. RSV-Saison); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-82>.

Schlagwörter

Nirsevimab, Respiratorische Synzytialvirusinfektionen, Kleinkind, Nutzenbewertung, NCT03959488

Keywords

Nirsevimab, Respiratory Syncytial Virus Infections, Infant, Benefit Assessment, NCT03959488

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 Herzkranken Kinder e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Herzkranken Kinder e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Moritz Felsch
- Lisa Junge
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Sonja Schiller
- Veronika Schneck
- Kathrin Wohlföhner

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
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
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 Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer 2. RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind entsprechend dem Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [1].

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 15.08.2024 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur 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	ja	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 Medizinproduktehersteller 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 Medizinproduktehersteller 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 Medizinproduktehersteller 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 Medizinproduktehersteller 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 Medizinproduktehersteller 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 Medizinproduktehersteller 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 Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Fragestellung 1: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist.....	I.15
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.15
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.20
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.21
I 4 Fragestellung 2: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist.....	I.22
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.22
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.23
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.23
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.24
I 6 Literatur.....	I.25
I Anhang A Suchstrategien.....	I.27
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MEDLEY (Fragestellung 1).....	I.28
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.32

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab	I.5
Tabelle 3: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab	I.12
Tabelle 5: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab	I.28
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab	I.30

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPD	bronchopulmonale Dyplasie
CHD	Congenital Heart Disease (angeborener Herzfehler)
CPAP	Continous positive Airway Pressure (kontinuierlicher Atemüberdruck)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch

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 15.08.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. Respiratorische Synzytial-Virus(RSV)-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d	Palivizumab
2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{d, e}	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für Nirsevimab wird zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35a SGB V fällt.
c. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Kinder mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder
- Kinder mit Trisomie 21

d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) ist zu berücksichtigen.
e. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist
- Fragestellung 2: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen.

Für die Zuordnung der Patientenpopulationen zu Fragestellung 1 und 2 ist zudem gemäß G-BA der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) zu berücksichtigen. Hiernach ist der Einsatz von Nirsevimab für folgende Kinder ≤ 24 Lebensmonaten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Infektionsverlauf zum Beginn der 2. RSV-Saison angezeigt:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten; diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21

Gemäß oben genanntem Therapiehinweis und der Zulassung von Palivizumab ist für Kinder in einem Alter bis zu 24 Monate, die wegen der bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, und Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab geeignet. Sie sind daher von Fragestellung 1 umfasst. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) zur Fragestellung 2 zählen. Dies entspricht der Zuordnung durch den pU.

Darüber hinaus ordnet der pU allerdings auch Kinder mit Immunschwäche, neuromuskulären Grunderkrankungen oder schweren chronischen Lungenerkrankungen unter Berufung auf die Tragenden Gründe zum Therapiehinweis und die Zulassung von Palivizumab Fragestellung 2 zu. Die pauschale Zuordnung von Kindern mit diesen Grunderkrankungen zu Fragestellung 2

ist nicht sachgerecht. In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern ist beschrieben, dass das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion in Einzelfällen auch bei Vorliegen anderer Grunderkrankungen erhöht sein kann. Zu diesen Grunderkrankungen zählt der G-BA eine schwere Immunsuppression, angeborene Immundefekte, syndromale Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskuläre Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion und einzelne schwere Lungenerkrankungen. Bei Vorliegen dieser Erkrankungen kann, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion besteht, im Einzelfall und unter Begründung in der Patientenakte eine Verordnung eines RSV-Antikörpers erfolgen. Somit ist die Eignung von Kindern mit diesen Grunderkrankungen für eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper jeweils eine individuelle Entscheidung, sodass eine pauschale Zuordnung dieser Patientengruppe zu Fragestellung 2 nicht möglich ist. Die Abweichung seitens des pU hinsichtlich der pauschalen Zuordnung von Kindern mit weiteren Grunderkrankungen wie Immunschwäche, neuromuskulären Grunderkrankungen oder schweren chronischen Lungenerkrankungen zu Fragestellung 2 bleibt jedoch ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für Fragestellung 2 vorlegt.

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.

Fragestellung 1: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Studie MEDLEY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrer 1. und 2. RSV-Saison. Für die vorliegende Fragestellung 1 ist grundsätzlich nur der Zeitraum der 2. RSV-Saison von Interesse.

Die Studie MEDLEY umfasst 2 Kohorten, in die die Kinder während des Screenings vor Beginn der 1. RSV-Saison eingeschlossen wurden: eine Frühgeborenen-Kohorte und eine Kohorte mit Kindern, die mit einer bronchopulmonalen Dyplasie (BPD) und / oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Disease [CHD]) vorerkrankt sind (BPD / CHD-Kohorte). In die Frühgeborenen-Kohorte wurden gemäß Studienprotokoll Kinder mit einem Gestationsalter von ≤ 35 Wochen eingeschlossen, für die laut nationaler oder lokaler Richtlinien Palivizumab geeignet ist. In die BPD / CHD-Kohorte wurden Kinder eingeschlossen, die eine bronchopulmonale Dysplasie aufwiesen und aufgrund dieser innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung medizinische Maßnahmen wie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, Bronchodilatoren oder Diuretika benötigten, sowie Kinder mit einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde.

Für die vorliegende Fragestellung ist grundsätzlich nur die BPD / CHD-Kohorte von Interesse, die Frühgeborenen-Kohorte wird daher nicht weiter betrachtet.

In die BPD / CHD-Kohorte wurden zu Beginn der 1. RSV-Saison 209 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 101 Kinder in den Palivizumab-Arm randomisiert. Alle 262 Kinder der ursprünglich 310 randomisierten Kinder der BPD / CHD-Kohorte (84,5 %), die die Nachbeobachtung im Rahmen der 1. RSV-Saison abgeschlossen haben, gingen in die 2. RSV-Saison über. Diese Kinder wurden auch in der 2. RSV-Saison im Rahmen der Studie mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt. In der 2. RSV-Saison liegen 3 Studienarme vor. Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurden für die 2. RSV-Saison erneut dem Nirsevimab-Arm zugeteilt (Nirsevimab / Nirsevimab; N = 180). Kinder, die in der 1. RSV-Saison Palivizumab erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Nirsevimab (Palivizumab / Nirsevimab; N = 40) oder Palivizumab (Palivizumab / Palivizumab; N = 42) für die 2. RSV-Saison erneut randomisiert.

Nirsevimab und Palivizumab wurden jeweils gemäß Fachinformation dosiert. Palivizumab wurde insgesamt in 5 Dosen alle 4 Wochen verabreicht. Da Nirsevimab nur eine Einmalgabe (an Tag 1) umfasst, erhielten die Kinder im Interventionsarm zur Aufrechterhaltung der Verblindung zusätzlich 1-mal monatlich eine intramuskuläre Placebo-Injektion an Tag 31, 61, 91 und 121. Zudem erhielten die Kinder, sofern notwendig, unterstützende Maßnahmen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in der Kategorie Morbidität erhoben.

Eignung der vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten BPD / CHD-Kohorte unklar

Anforderungen an die Patientenpopulation für eine Eignung zur Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper

Gemäß Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) umfasst Fragestellung 1 Kinder im Alter bis zu 24 Monate, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn ihrer 2. RSV-Saison benötigten, sowie Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern. Diese Kriterien müssen zu Beginn der 2. RSV-Saison der Kinder vorliegen, damit gemäß G-BA ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung der unteren Atemwege und damit eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper besteht.

Vorgehen des pU

Der pU legt in Modul 4 B für die vorliegende Fragestellung 1 Ergebnisse aller Kinder der BPD / CHD-Kohorte der Studie MEDLEY vor, die in ihrer 2. RSV-Saison mit Nirsevimab oder

Palivizumab behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison war durch die Einschlusskriterien der Studie sichergestellt, dass bei den Kindern der BPD / CHD-Kohorte eine bronchopulmonale Dysplasie vorlag, die innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung medizinische Maßnahmen wie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, Bronchodilatoren oder Diuretika erforderte, und / oder ein hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde. Von den Kindern der BPD / CHD-Kohorte, die in ihrer 2. RSV-Saison mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt wurden, hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison 189 Kinder eine bronchopulmonale Dysplasie, die innerhalb der letzten 6 Monate eine Behandlung erforderte, und 81 Kinder einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler. Zu Beginn der 2. RSV-Saison erfolgte in der Studie MEDLEY keine erneute Überprüfung der Einschlusskriterien. Der pU macht in Modul 4 B keine Angaben dazu, inwiefern die Kinder der BPD / CHD-Kohorte auch in ihrem 2. Lebensjahr weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper aufwiesen. Die Eignung der BPD / CHD-Kohorte der Studie MEDLEY zur Beantwortung der Fragestellung 1 ist daher unklar.

Unklare Eignung der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie

In der Studie MEDLEY wurde zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aufgrund dieser in den letzten 6 Monaten medizinische Maßnahmen benötigten. Die Notwendigkeit von medizinischen Maßnahmen zur Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie in den letzten 6 Monaten ist ausschlaggebend für ein in der 2. RSV-Saison weiterhin erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion. Angaben hierzu liegen jedoch nicht vor. Es ist daher nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, die aufgrund dieser innerhalb der vorangegangenen 6 Monate vor Beginn der 1. RSV-Saison eine Behandlung benötigten, auch in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper aufweisen. Somit ist die Teilpopulation der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aus der Studie MEDLEY ohne weitere Angaben zur Beantwortung der Fragestellung 1 nicht geeignet.

Unklare Eignung der Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern

In die BPD / CHD-Kohorte der Studie MEDLEY wurden ausschließlich Kinder mit zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison bestehendem hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler eingeschlossen, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde. Für die Teilpopulation der Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern liegt zu Tag 1 der 2. RSV-Saison keine Krankheitsgeschichte oder Angaben zur bestehenden Medikation oder operativen Eingriffen vor. Für diese Kinder ist daher nicht ausgeschlossen, dass zumindest bei einem Teil zwischen ihrer 1. und 2. RSV-Saison die hämodynamisch relevanten Veränderungen vollständig zurückgegangen sind bzw. ggf. durch operative

Eingriffe behoben wurden. In diesen Fällen läge für die 2. RSV-Saison kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit keine Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper mehr vor.

Die Teilpopulation der Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern aus der Studie MEDLEY kann ohne weitere Angaben nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur BPD / CHD-Kohorte während ihrer 2. RSV-Saison sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da unklar ist, ob bzw. für wie viele dieser Kinder in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit die Indikation zur Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab besteht. Es liegen damit keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für Nirsevimab für diese Patientengruppe nicht belegt.

Fragestellung 2: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

Ergebnisse

Der pU identifiziert zwar keine RCT für Fragestellung 2, allerdings führt er in Modul 4 B Abschnitt 4.4.2 die 1-armige Studie MUSIC an, die er in seiner Argumentation ergänzend zur Ableitung Zusatznutzens heranzieht. In die Studie MUSIC wurden immunkomprimierte Kinder in ihrem 1. oder 2. Lebensjahr eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Gabe der 1. Dosis Nirsevimab jeweils in ihre 1. oder 2. RSV-Saison eintraten. Die Studie MUSIC ist eine 1-armige Studie und ermöglicht allein keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Zudem bildet die vom pU vorgelegte Studie MUSIC nicht die Population gemäß Fragestellung 2 (Kinder mit Trisomie 21 ohne bronchopulmonale Dysplasie und / oder hämodynamisch relevanten Herzfehler) ab.

Der pU legt somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für Nirsevimab für diese Patientengruppe nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d	Palivizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{d, e}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für Nirsevimab wird zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35a SGB V fällt.
c. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Kinder mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder
- Kinder mit Trisomie 21

d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) ist zu berücksichtigen.
e. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

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

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 bei Kindern während ihrer 2. Respiratorische Synzytial-Virus(RSV)-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d	Palivizumab
2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{d, e}	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für Nirsevimab wird zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35a SGB V fällt.
c. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:
□ Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder
□ Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Kinder mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder
□ Kinder mit Trisomie 21
d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [1] ist zu berücksichtigen.
e. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

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

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist
- Fragestellung 2: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen.

Für die Zuordnung der Patientenpopulationen zu Fragestellung 1 und 2 ist zudem gemäß G-BA der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [1] zu berücksichtigen. Hiernach ist der Einsatz von Nirsevimab für folgende Kinder ≤ 24 Lebensmonaten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Infektionsverlauf zum Beginn der 2. RSV-Saison angezeigt:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten; diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)
- Kinder mit Trisomie 21

Gemäß oben genanntem Therapiehinweis und der Zulassung von Palivizumab [3] ist für Kinder in einem Alter bis zu 24 Monate, die wegen der bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, und Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab geeignet. Sie sind daher von Fragestellung 1 umfasst. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) zur Fragestellung 2 zählen. Dies entspricht der Zuordnung durch den pU.

Darüber hinaus ordnet der pU allerdings auch Kinder mit Immunschwäche, neuromuskulären Grunderkrankungen oder schweren chronischen Lungenerkrankungen unter Berufung auf die Tragenden Gründe zum Therapiehinweis [4] und die Zulassung von Palivizumab [3] Fragestellung 2 zu. Die pauschale Zuordnung von Kindern mit diesen Grunderkrankungen zu Fragestellung 2 ist nicht sachgerecht. In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern [4] ist beschrieben, dass das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion in Einzelfällen auch bei Vorliegen anderer Grunderkrankungen erhöht sein kann. Zu diesen Grunderkrankungen zählt der G-BA eine schwere Immunsuppression, angeborene

Immundefekte, syndromale Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskuläre Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion und einzelne schwere Lungenerkrankungen. Bei Vorliegen dieser Erkrankungen kann, wenn ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion besteht, im Einzelfall und unter Begründung in der Patientenakte eine Verordnung eines RSV-Antikörpers erfolgen. Somit ist die Eignung von Kindern mit diesen Grunderkrankungen für eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper jeweils eine individuelle Entscheidung, sodass eine pauschale Zuordnung dieser Patientengruppe zu Fragestellung 2 nicht möglich ist. Die Abweichung seitens des pU hinsichtlich der pauschalen Zuordnung von Kindern mit weiteren Grunderkrankungen wie Immunschwäche, neuromuskulären Grunderkrankungen oder schweren chronischen Lungenerkrankungen zu Fragestellung 2 bleibt jedoch ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für Fragestellung 2 vorlegt, siehe Abschnitt I 4.1.

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 Fragestellung 1: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nirsevimab (Stand zum 08.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Nirsevimab (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nirsevimab (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nirsevimab (letzte Suche am 08.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nirsevimab (letzte Suche am 22.08.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die Studie MEDLEY [5-8] für den direkten Vergleich von Nirsevimab gegenüber Palivizumab identifiziert. Die Studie ist bereits aus einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bekannt [9,10]. Sie enthält potenziell eine relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung.

Der pU legt Auswertungen für die Teilpopulation der in die Studie MEDLEY eingeschlossenen Kinder vor, die in der 2. RSV-Saison mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt wurden. Die Teilpopulation enthält Kinder mit einer bronchopulmonalen Dyplasie und / oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Disease). Aus den Angaben des pU geht allerdings nicht hervor, ob bzw. wie viele Kinder in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege aufwiesen und somit von der vorliegenden Fragestellung 1 umfasst sind. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden wird die Studie MEDLEY charakterisiert und die Nichteignung der vorgelegten Teilpopulation begründet. Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie MEDLEY finden sich in den Tabelle 6 und Tabelle 7 in I Anhang B.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Studie MEDLEY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrer 1. und 2. RSV-Saison. Die Nutzenbewertung von

Nirsevimab zur Sekundärprophylaxe bei Kindern in ihrer 1. RSV-Saison erfolgte bereits in einem vorangegangenen Verfahren [9,10]. Für die vorliegende Fragestellung 1 ist nur der Zeitraum der 2. RSV-Saison von Interesse.

Die Studie MEDLEY umfasst 2 Kohorten, in die die Kinder während des Screenings vor Beginn der 1. RSV-Saison eingeschlossen wurden: eine Frühgeborenen-Kohorte und eine Kohorte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) und / oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Disease [CHD]) vorerkrankt sind (BPD / CHD-Kohorte). In die Frühgeborenen-Kohorte wurden gemäß Studienprotokoll Kinder mit einem Gestationsalter von ≤ 35 Wochen eingeschlossen, für die laut nationaler oder lokaler Richtlinien Palivizumab geeignet ist. In die BPD / CHD-Kohorte wurden Kinder eingeschlossen, die eine bronchopulmonale Dysplasie aufwiesen und aufgrund dieser innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung medizinische Maßnahmen wie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, Bronchodilatoren oder Diuretika benötigten, sowie Kinder mit einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde.

Insgesamt wurden zu Beginn der 1. RSV-Saison 925 Kinder in die Studie eingeschlossen, 615 Kinder in die Frühgeborenen-Kohorte und 310 Kinder in die BPD / CHD-Kohorte. Die Kinder wurden zu Beginn der 1. RSV-Saison im Verhältnis 2:1 zufällig den Behandlungsarmen zugeteilt. In den Interventionsarm wurden 616 Kinder und in den Vergleichsarm 309 Kinder randomisiert. In der BPD / CHD-Kohorte wurden 209 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 101 Kinder in den Palivizumab-Arm randomisiert. Die geplante Nachbeobachtung betrug in beiden RSV-Saisons jeweils 360 Tage nach der 1. Dosis der Studienmedikation (d. h. bis Tag 361). Aus der BPD / CHD-Kohorte schlossen 180 Kinder aus dem Nirsevimab-Arm und 82 Kinder aus dem Palivizumab-Arm die Nachbeobachtung im Rahmen 1. RSV-Saison (Tag 361) ab. Für die Frühgeborenen-Kohorte war die Beobachtungsdauer nach Tag 361 der 1. RSV-Saison beendet. Die Frühgeborenen-Kohorte der Studie MEDLEY ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da gemäß Therapiehinweis für Frühgeborene ohne bronchopulmonale Dysplasie und / oder hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler grundsätzlich kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im 2. Lebensjahr besteht [1]. Diese Kohorte wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Studienpopulation in der 2. RSV-Saison umfasst ausschließlich Kinder aus der BPD / CHD-Kohorte. Alle 262 Kinder der ursprünglich 310 randomisierten Kinder der BPD / CHD-Kohorte (84,5 %), die die Nachbeobachtung im Rahmen der 1. RSV-Saison abgeschlossen haben, verblieben in der Studie und gingen in die 2. RSV-Saison über. Diese Kinder wurden auch in der 2. RSV-Saison im Rahmen der Studie mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt. Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurden für die 2. RSV-Saison erneut dem Nirsevimab-Arm zugeteilt. Kinder, die in der 1. RSV-Saison Palivizumab

erhielten, wurden für die 2. RSV-Saison im Verhältnis 1:1 erneut auf eine Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert.

Innerhalb der BPD / CHD-Kohorte liegen damit 3 Studienarme für die 2. RSV-Saison vor:

- Nirsevimab / Nirsevimab: Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison und in der 2. RSV-Saison Nirsevimab erhielten (N = 180)
- Palivizumab / Nirsevimab: Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison Palivizumab und in der 2. RSV-Saison Nirsevimab erhielten (N = 40)
- Palivizumab / Palivizumab: Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison und in der 2. RSV-Saison Palivizumab erhielten (N = 42)

Durch die Studienteilnahme in ihrer 1. RSV-Saison waren alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte vor Beginn der 2. RSV-Saison mit Nirsevimab oder Palivizumab vorbehandelt.

Nirsevimab und Palivizumab wurden jeweils gemäß Fachinformation dosiert [3,11]. Palivizumab wurde insgesamt in 5 Dosen alle 4 Wochen verabreicht. Bei der Gabe von Palivizumab besteht gemäß Fachinformation keine zeitliche Begrenzung auf einen Zeitraum von 5 Monaten. Es wird jedoch beschrieben, dass die meiste Erfahrung mit 5 monatlichen Injektionen während einer RSV-Saison gesammelt wurde [3], weshalb die Beschränkung der Palivizumab-Gabe auf 5 Dosen ohne Konsequenz bleibt. Da Nirsevimab nur eine Einmalgabe (an Tag 1) umfasst, erhielten die Kinder im Interventionsarm zur Aufrechterhaltung der Verblindung zusätzlich 1-mal monatlich eine intramuskuläre Placebo-Injektion an Tag 31, 61, 91 und 121. Zudem erhielten die Kinder, sofern notwendig, unterstützende Maßnahmen. Hierunter fielen gemäß Studienprotokoll beispielsweise die Gabe von Bluttransfusionen und Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika und Analgetika. Bei Anzeichen einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege war eine Beatmung mit kontinuierlichem Atemüberdruck (CPAP-Beatmung) oder zusätzliche Sauerstoffzufuhr möglich sowie die erstmalige Gabe oder Dosiserhöhung von Bronchodilatoren, Steroiden, Diuretika oder Herzmedikamenten.

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in der Kategorie Morbidität erhoben.

Vom pU vorgelegte Analysen

Der pU legt in Modul 4 B Ergebnisse der finalen Analyse der 2. RSV-Saison (Datenschnitt vom 20.01.2023) zur BPD / CHD-Kohorte vor. Für die Nutzenendpunkte zieht der pU Auswertungen zu Tag 151 der 2. RSV-Saison heran, für die Sicherheitsendpunkte Auswertungen zu Tag 361 der 2. RSV-Saison.

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zu allen Kindern der BPD / CHD-Kohorte vor, die in ihrem 2. Lebensjahr Nirsevimab oder Palivizumab erhalten haben. Der pU legt für alle Endpunkte 2 Analysen vor:

- Hauptanalyse: ausschließliche Betrachtung der Studienarme, die in der 1. RSV-Saison Palivizumab erhalten haben: Palivizumab / Nirsevimab vs. Palivizumab / Palivizumab. Diese Analyse war präspezifiziert.
- Sensitivitätsanalyse: Zusammenfassung der Arme, die in der 2. RSV-Saison Nirsevimab erhalten haben: Nirsevimab / Nirsevimab und Palivizumab / Nirsevimab vs. Palivizumab / Palivizumab.

Die Hauptanalyse zieht der pU für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Eignung der vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten BPD / CHD-Kohorte unklar

Anforderungen an die Patientenpopulation für eine Eignung zur Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper

Die bewertungsrelevante Patientenpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung umfasst Kinder im Alter bis zu 24 Monaten, die bereits während ihrer 1. RSV-Saison eine Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen der unteren Atemwege hatten und für die diese Indikation während ihrer 2. RSV-Saison weiterhin bestehen bleibt. Gemäß Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [1] umfasst Fragestellung 1 Kinder im Alter bis zu 24 Monate, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn ihrer 2. RSV-Saison benötigten, sowie Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern. Diese Kriterien müssen zu Beginn der 2. RSV-Saison der Kinder vorliegen, damit gemäß G-BA ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung der unteren Atemwege besteht.

Vorgehen des pU

Der pU legt in Modul 4 B für die vorliegende Fragestellung 1 Ergebnisse aller Kinder der BPD / CHD-Kohorte der Studie MEDLEY vor, die in ihrer 2. RSV-Saison mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt wurden. In der Studie MEDLEY erhielten Kinder der BPD / CHD-Kohorte sowohl in ihrem 1. als auch in ihrem 2. Lebensjahr eine Sekundärprophylaxe mit entweder Nirsevimab oder Palivizumab. Zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison war durch die Einschlusskriterien der Studie sichergestellt, dass bei den Kindern der BPD / CHD-Kohorte eine bronchopulmonale Dysplasie vorlag, die innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung medizinische Maßnahmen wie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, Bronchodilatoren oder Diuretika erforderte, und / oder ein hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde. Damit lag für diese Kinder in ihrem 1. Lebensjahr gemäß Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern eine

Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen der unteren Atemwege vor (siehe auch A24-27 [9]). Von den Kindern der BPD / CHD-Kohorte, die in ihrer 2. RSV-Saison mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt wurden, hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison 189 Kinder eine bronchopulmonale Dysplasie, die innerhalb der letzten 6 Monate eine Behandlung erforderte, und 81 Kinder einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler. Es hatten 9 Kinder sowohl eine bronchopulmonale Dysplasie als auch einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler. Zu Beginn der 2. RSV-Saison erfolgte in der Studie MEDLEY keine erneute Überprüfung der Einschlusskriterien.

Der pU macht in Modul 4 B keine Angaben dazu, inwiefern die Kinder der BPD / CHD-Kohorte auch in ihrem 2. Lebensjahr weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper aufwiesen. Er zieht für die 2. RSV-Saison grundsätzlich alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte der Studie MEDLEY heran, die in ihrem 2. Lebensjahr erneut einen RSV-Antikörper erhalten haben. Allerdings beschreibt der pU in Modul 3 B, dass es bei den Risikofaktoren bronchopulmonale Dysplasie und hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler im 1. Lebensjahr bei der Entwicklung des Kindes zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes kommen könne, wodurch im Rahmen der 2. RSV-Saison kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege mehr bestehe. Beispielsweise könne die Korrektur eines hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlers durch einen operativen Eingriff erfolgen.

Unklare Eignung der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie

In der Studie MEDLEY wurde zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aufgrund dieser in den letzten 6 Monaten medizinische Maßnahmen benötigten. Die Notwendigkeit von medizinischen Maßnahmen zur Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie in den letzten 6 Monaten ist ausschlaggebend für ein in der 2. RSV-Saison weiterhin erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion. Grundsätzlich sind damit für die Beurteilung, ob für Kinder der Studie MEDLEY mit bronchopulmonaler Dysplasie auch in ihrer 2. RSV-Saison eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen der unteren Atemwege mit einem RSV-Antikörper besteht, Angaben zur Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie innerhalb der 6 Monate vor Beginn der 2. RSV-Saison notwendig. Es sollte gemäß Studienprotokoll zu Tag 1 der 2. RSV-Saison zwar ein Update zur Krankheitsgeschichte und bestehenden Medikation durchgeführt werden. Es liegen jedoch weder für das Update zur Krankheitsgeschichte noch zur bestehenden Medikation Angaben vor. Es ist daher nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, die aufgrund dieser innerhalb der vorangegangenen 6 Monate vor Beginn der 1. RSV-Saison eine Behandlung benötigten, auch in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper

aufweisen. Somit ist die Teilpopulation der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aus der Studie MEDLEY ohne weitere Angaben zur Beantwortung der Fragestellung 1 nicht geeignet.

Unklare Eignung der Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern

Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern stellen allgemein eine heterogene Gruppe mit verschiedenen Fehlbildungen und Funktionsstörungen dar. In die BPD / CHD-Kohorte der Studie MEDLEY wurden ausschließlich Kinder mit zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison bestehendem hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler eingeschlossen, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde. Kinder mit unkomplizierten kleinen arteriellen oder ventrikulären Septumdefekten oder persistierendem Ductus arteriosus oder einer Aortenklappenstenose, pulmonaler Stenose oder einer alleinigen Koarktation der Aorta waren in der BPD / CHD-Kohorte nicht enthalten.

Für die Teilpopulation der Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern liegt zu Tag 1 der 2. RSV-Saison kein Update zur Krankheitsgeschichte oder Angaben zur bestehenden Medikation oder operativen Eingriffen vor. Für diese Kinder ist daher nicht ausgeschlossen, dass zumindest bei einem Teil zwischen ihrer 1. und 2. RSV-Saison die hämodynamisch relevanten Veränderungen vollständig zurückgegangen sind bzw. ggf. durch operative Eingriffe behoben wurden. In diesen Fällen läge für die 2. RSV-Saison kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit keine Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper mehr vor.

Die Teilpopulation der Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern aus der Studie MEDLEY kann ohne weitere Angaben nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur BPD / CHD-Kohorte während ihrer 2. RSV-Saison sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da unklar ist, ob bzw. für wie viele dieser Kinder in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit die Indikation zur Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab besteht. Es liegen damit keine geeigneten Daten für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für Nirsevimab für diese Patientengruppe nicht belegt.

I 4 Fragestellung 2: Kinder im 2. Lebensjahr, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nirsevimab (Stand zum 08.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Nirsevimab (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nirsevimab (letzte Suche am 09.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nirsevimab (letzte Suche am 08.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nirsevimab (letzte Suche am 22.08.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten identifiziert.

Der pU identifiziert zwar keine RCT für die Beantwortung von Fragestellung 2, allerdings führt er in Modul 4 B Abschnitt 4.4.2 die 1-armige Studie MUSIC an, die er in seiner Argumentation ergänzend zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht [12]. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Studientypen führt der pU nicht durch. In die Studie MUSIC wurden immunkomprimierte Kinder in ihrem 1. oder 2. Lebensjahr eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Gabe der 1. Dosis Nirsevimab jeweils in ihre 1. oder 2. RSV-Saison eintraten. Kinder mit Trisomie 21, die gemäß G-BA grundsätzlich Fragestellung 2 der Nutzenbewertung zuzuordnen sind, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Studie MUSIC ist eine 1-armige Studie und ermöglicht allein keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Zudem bildet die vom pU vorgelegte Studie MUSIC nicht die Population gemäß Fragestellung 2 (Kinder mit Trisomie 21 ohne bronchopulmonale Dysplasie und / oder hämodynamisch relevante Herzfehler) ab. Eine pauschale Zuordnung von immunsupprimierten Kindern in der Studie MUSIC zu Fragestellung 2 ist ebenfalls nicht sachgerecht (zur Begründung siehe Kapitel I 2).

Der pU schließt aus Untersuchungen zur 1. RSV-Saison auf eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nirsevimab bei allen Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion unabhängig von der Palivizumab-Eignung und damit auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes

Abwarten. Die Ableitung eines Zusatznutzens ist ohne geeignete Daten zur vorliegenden Fragestellung 2 allerdings nicht sachgerecht.

Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2 vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für Nirsevimab für diese Patientengruppe nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d	Palivizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{d, e}	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Für Nirsevimab wird zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35a SGB V fällt.
c. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Kinder mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder
- Kinder mit Trisomie 21

d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [1] ist zu berücksichtigen.
e. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht für beide Fragestellungen von der des pU ab. Für die Fragestellung 1 leitet er einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab; für die Fragestellung 2 leitet er einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

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: 01.08.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/10/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung, Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 07.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise); Palivizumab [online]. 2023 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9935/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_TrG.pdf.
5. Domachowske J, Madhi SA, Simoes EAF et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med 2022; 386(9): 892-894. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2112186>.
6. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus(RSV) Lower Respiratory Track Infection (LRTI) in High-risk Children [online]. 2023 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488>.
7. MedImmune. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897; a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) [online]. [Zugriff: 10.09.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69.
8. AstraZeneca. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY); Clinical Study Report; Final Analysis, D5290C00005 [unveröffentlicht]. 2023.

9. 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.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege); Addendum zum Projekt A24-27 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 16.08.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-75>.

11. Sanofi. Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2024 [Zugriff: 07.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

12. AstraZeneca. Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children (MUSIC) [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nirsevimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nirsevimab OR MEDI8897 [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 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, MEDI8897

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MEDLEY (Fragestellung 1)

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MEDLEY	RCT, doppelblind, parallel	<p><u>1. RSV-Saison^b</u> Kinder, die in ihre 1. RSV-Saison eintreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frühgeborenen-Kohorte^c ▪ BPD / CHD-Kohorte <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kinder mit frühgeburtlich bedingte BPD, die innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung therapeutische Maßnahmen benötigten^d ▫ Kinder mit hämodynamisch relevantem CHD <p><u>2. RSV-Saison^b</u> Kinder der BPD / CHD-Kohorte (s.o.), die in ihre 2. RSV-Saison eintreten</p>	<p><u>1. RSV-Saison^b</u> Nirsevimab (N = 616)^e Palivizumab (N = 309)^f</p> <p>vom pU ausgewertete Teilpopulation: <u>2. RSV-Saison^b</u> BPD / CHD-Kohorte^g Nirsevimab / Nirsevimab^h (N = 180) Palivizumab / Nirsevimabⁱ (N = 40) Palivizumab / Palivizumab^j (N = 42)</p>	<p><u>1. RSV-Saison^b</u> Screening: bis zu 30 Tage</p> <p>Behandlung: bis einschließlich Tag 121</p> <p>Beobachtung: bis Tag 361</p> <p><u>2. RSV-Saison^{b, k}</u> Behandlung: bis einschließlich Tag 121 Beobachtung: bis Tag 361</p>	<p><u>2. RSV-Saison^l</u> 58 Studienzentren in: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Japan, Lettland, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten</p> <p>07/2019–01/2023</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ primäre Analyse^m: 03.05.2021 ▪ sekundäre Analyseⁿ: 30.04.2022 ▪ finale Analyse^o: 20.01.2023 	<p>primär: Sicherheit sekundär: Morbidität</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. Die Studie dauerte insgesamt 2 Jahre und umfasste damit 2 RSV-Saisons, die separat ausgewertet wurden. Nur die Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die die Nachbeobachtung im Rahmen der 1. RSV-Saison abgeschlossen haben, erhielten auch in der 2. RSV-Saison die Studienmedikation. Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich die 2. RSV-Saison betrachtet.</p> <p>c. Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 35 Wochen ohne BPD / CHD, für die Palivizumab in Übereinstimmung mit nationalen oder lokalen Richtlinien geeignet ist. Die Studie war für die Frühgeborenen-Kohorte nach der 1. RSV-Saison beendet.</p> <p>d. Beispielsweise zusätzlicher Sauerstoff, Bronchodilatoren oder Diuretika</p> <p>e. In der Frühgeborenen-Kohorte wurden 407 Kinder und in der BPD / CHD-Kohorte 209 Kinder in den Nirsevimab-Arm randomisiert.</p> <p>f. In der Frühgeborenen-Kohorte wurden 208 Kinder und in der BPD / CHD-Kohorte 101 Kinder in den Palivizumab-Arm randomisiert.</p> <p>g. Zu Beginn der 2. RSV-Saison erhielten alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison dem Nirsevimab-Arm zugeteilt worden waren und die Nachbeobachtung abgeschlossen haben, erneut Nirsevimab. Kinder, die in der 1. RSV-Saison dem Palivizumab-Arm zugeteilt worden waren und die Nachbeobachtung abgeschlossen haben, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab re-randomisiert.</p> <p>h. Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison und in der 2. RSV-Saison Nirsevimab erhielten</p> <p>i. Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison Palivizumab und in der 2. RSV-Saison Nirsevimab erhielten</p> <p>j. Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison und in der 2. RSV-Saison Palivizumab erhielten</p> <p>k. Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die auch im Rahmen der 2. RSV-Saison an der Studie teilnahmen, wurden vor Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut gescreent und es fand keine erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien statt.</p> <p>l. In der 1. RSV-Saison: 126 Studienzentren in Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten</p> <p>m. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Kinder mindestens eine Nachbeobachtung von 150 Tagen nach der 1. Dosis in der 1. RSV-Saison abgeschlossen hatten.</p> <p>n. Die sekundäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte die Tag-151-Visite der 2. RSV-Saison abgeschlossen hatten. Sie umfasst auch Auswertungen zu Nutzen- und Schadenendpunkte bis 360 Tage nach der 1. Dosis (1. RSV-Saison Tag-361-Visite).</p> <p>o. Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte eine Nachbeobachtung von 360 Tagen der 2. RSV-Saison abgeschlossen hatten (2. RSV-Saison Tag-361-Visite).</p> <p>BPD: bronchopulmonale Dysplasie; CHD: angeborener Herzfehler; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus;</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MEDLEY	<p><u>1. RSV-Saison 1:</u> Nirsevimab i. m. an Tag 1^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 50 mg bei < 5 kg Körpergewicht ▪ 100 mg bei ≥ 5 kg Körpergewicht <p>Placebo i. m. an Tag 31, 61, 91 und 121</p> <p><u>2. RSV-Saison (für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtete Saison):</u> Nirsevimab 200 mg i. m. an Tag 1^a Placebo i. m. an Tag 31, 61, 91 und 121</p>	<p><u>1. RSV-Saison:</u> Palivizumab 15 mg/kg Körpergewicht i. m. an Tag 1, 31, 61, 91 und 121^a</p> <p><u>2. RSV-Saison (für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtete Saison):</u> Palivizumab 15 mg/kg Körpergewicht i. m. an Tag 1, 31, 61, 91 und 121^a</p>
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung vor Studieneinschluss (1. RSV-Saison)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliches Prüfpräparat ▪ Palivizumab oder ein anderer gegen RSV-gerichteter monoklonaler Antikörper oder eine RSV-Impfung, einschließlich einer maternalen RSV-Impfung ▪ monoklonaler oder polyklonaler Antikörper (z. B. Hepatitis-B-Immunglobulin oder i. v. Immunglobuline) <p>Vorbehandlung vor Studieneinschluss (1. RSV-Saison)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemäß Einschlusskriterien erhielten Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie aufgrund dieser innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung medizinische Maßnahmen wie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, Bronchodilatoren oder Diuretika. <p>Vorbehandlung vor der 2. RSV-Saison (während der 1. RSV-Saison)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vor Beginn der 2. RSV-Saison waren alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die die Nachbeobachtung im Rahmen der 1. RSV-Saison abgeschlossen haben, mit einem monoklonalen RSV-Antikörper vorbehandelt. <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ routinemäßige Vitamine und Eisen ▪ unterstützende Therapie ab Tag 15 in Absprache mit der Prüffärztin / dem Prüfarzt einschließlich Bluttransfusionen und Blutprodukte, Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika, Analgetika sowie weitere Maßnahmen in Übereinstimmung mit geltenden institutionellen Leitlinien ▪ bei Anzeichen einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege <ul style="list-style-type: none"> ▫ Beatmung mit kontinuierlichem Atemüberdruck (CPAP-Beatmung) ▫ zusätzliche Sauerstoffzufuhr ▫ erstmalige Gabe oder Dosiserhöhung von Bronchodilatoren, Steroiden, Diuretika oder Herzmedikamenten <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoklonaler oder polyklonaler Antikörper ▪ geplante Herzoperation < 2 Wochen nach Randomisierung vor Beginn der 1. RSV-Saison 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Nach einer kardiopulmonalen Bypass-Operation < 90 Tagen nach der 1. Dosis und noch vor Erhalt der letzten Dosis erhielten Kinder der BPD / CHD-Kohorte in beiden Armen eine Ersatzdosis nach Protokolldosierungsschema. In der 1. RSV-Saison erhielten die Kinder bei einer kardiopulmonalen Bypass-Operation ≥ 90 Tage nach der 1. Dosis und noch vor Erhalt der letzten Dosis im Nirsevimab-Arm eine Ersatzdosis Nirsevimab von 50 mg bzw. im Palivizumab Arm eine Ersatzdosis Palivizumab von 15 mg/kg Körpergewicht. In der 2. RSV-Saison erhielten die Kinder bei einer kardiopulmonalen Bypass-Operation ≥ 90 Tage nach der 1. Dosis und noch vor Erhalt der letzten Dosis im Nirsevimab-Arm eine Ersatzdosis Nirsevimab von 100 mg bzw. im Palivizumab-Arm eine Ersatzdosis Palivizumab von 15 mg/kg Körpergewicht. Sofern die Kinder nach Meinung der Prüffärztin / des Prüfarztes für eine intramuskuläre Injektion stabil genug waren, konnten sie eine Ersatzdosis der Studienmedikation, für die sie randomisiert wurden, unmittelbar nach der Operation erhalten.</p> <p>BPD: bronchopulmonale Dysplasie; CHD: angeborener Herzfehler; CPAP: Continuous positive Airway Pressure; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>	

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

Klinisch relevante Erkrankungen des Blutes

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

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 und 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 Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch
SSW	Schwangerschaftswochen
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

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

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

Die Zielpopulation von Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege besteht gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet laut Fachinformation aus Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer 2. RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind [1].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass die Intervention für bestimmte Kinder eine Sekundärprophylaxe darstellt:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder
- Kinder mit Trisomie 21.

Der G-BA gibt an, dass die Verwendung von Nirsevimab zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern verursacht durch das RSV während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V fällt.

Darüber hinaus weist der G-BA darauf hin, dass der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Anlage IV der Arzneimittelrichtlinie – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [2] zu berücksichtigen ist. Diesem ist zusätzlich zu entnehmen, dass ausnahmsweise eine ärztliche Verordnung von gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus auch möglich ist, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV,

- bei denen Palivizumab angezeigt ist (Fragestellung 1) und
- bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Fragestellung 2).

Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation als Kinder im Alter von 12 bis zu 24 Monaten (im Folgenden bezeichnet als 1-Jährige), die ein anhaltend erhöhtes Risiko aufgrund von vorliegenden Grunderkrankungen aufweisen. Abweichend von den Angaben des G-BA sieht der pU neben Kindern mit Trisomie 21 weitere Risikogruppen wie Kinder mit Immunschwäche, neuromuskulärer Erkrankung oder schwerer chronischer Lungenerkrankung von der Fragestellung 2 umfasst. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA durchgeführt.

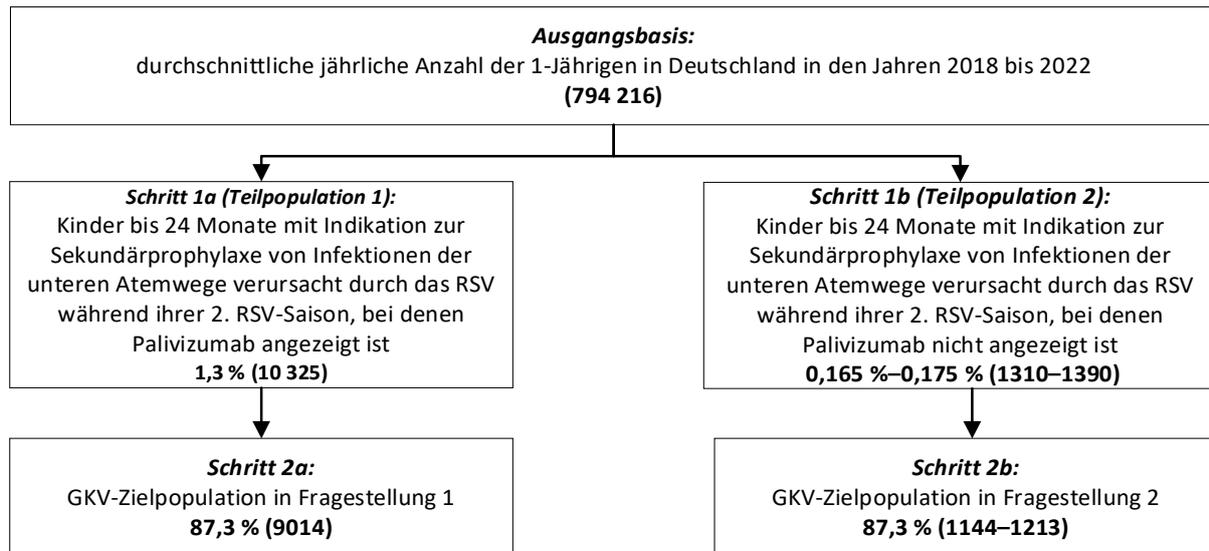
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht bei allen Kindern mit Risikofaktoren im Alter von 12 bis zu 24 Monaten ein hoher therapeutischer Bedarf zur Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion. Da alle Kinder innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets bereits an einer Grunderkrankung leiden würden, die das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auch während der 2. RSV-Saison begründe, sei es laut pU besonders bei diesen Kindern von entscheidender Bedeutung jegliche Erkrankung zu vermeiden, um den bereits angeschlagenen Gesundheitszustand nicht weiter zu verschlechtern.

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 Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Die vom pU in der Berechnung veranschlagten Anteilswerte entsprechen in weiten Teilen denjenigen aus dem 1. Verfahren zu Nirsevimab mit Bezug auf die Anwendung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer 1. RSV-Saison [3].



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

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

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

Ausgangsbasis: Durchschnittliche Anzahl der 1-Jährigen in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2022

Da Nirsevimab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als RSV-Prophylaxe bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer 2. RSV-Saison zugelassen ist [1], schlussfolgert der pU, dass 1-Jährige dafür infrage kommen. Als Ausgangsbasis wählt er deshalb die durchschnittliche Anzahl der 1-Jährigen in Deutschland und stützt sich bei seiner Berechnung auf die Angaben der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes der Jahre 2018 bis 2022 (Angaben jeweils für den 31.12. des Jahres, Stand 01.08.2024) [4]. Als Ergebnis gibt er einen Mittelwert 1-Jähriger von jährlich 794 216 Kindern in Deutschland an.

Schritt 1: Aufteilung in Teilpopulationen

Schritt 1a: Kinder bis 24 Monate mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist (Teilpopulation 1)

Der pU operationalisiert Kinder in der für Fragestellung 1 relevanten Population über alle 1-Jährigen mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler. Laut pU konnten keine Inzidenzen für 1-Jährige mit einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler identifiziert werden. Daher zieht er einen Anteil in Höhe von 1,3 % für Kinder, die mindestens 1-mal Palivizumab erhalten haben, basierend auf einer Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des

Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) [5], heran. Laut den Angaben des pU aus dem 1. Verfahren zu Nirsevimab [3], in der die Quelle ebenfalls vorgelegt wurde, umfasst die Datenbank demnach anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten, die bezüglich Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentativ für die deutsche GKV-Population seien. Aus dieser Datenbank wurde eine Stichprobe von gesetzlich Versicherten (n = 144 543) in ihrem 1. Lebensjahr gezogen, die zwischen 2015 und 2019 geboren wurden und für die Nachuntersuchungsdaten von mindestens 1 Jahr vorlagen. Im ambulanten Bereich wurden Versicherte identifiziert, wenn für sie eine Verordnung mit Palivizumab, gekennzeichnet über die Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ J06BB16 oder J06BD01, vorlag. Dabei zählte jedes eingelöste Rezept als 1 Verordnung. Zur Identifikation von Versicherten, welche eine Behandlung mit Palivizumab während eines stationären Aufenthaltes erhalten haben, wurde der Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 6-004.- („Applikation von Medikamenten“) in Verbindung mit dem Zusatzentgelt (ZE98.- „Gabe von Palivizumab, parenteral“) verwendet. Anhand dieser Kriterien wurden 1,3 % (n = 1947) aller Versicherten der Stichprobe identifiziert, denen mindestens 1-mal Palivizumab verabreicht wurde [5].

Diesen Anteil überträgt der pU auf die Ausgangsbasis und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 10 325 Kindern im Alter von 1 Jahr mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist.

Schritt 1b: Kinder bis 24 Monate mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Teilpopulation 2)

Analog zu seinem Dossier aus dem Jahr 2024 zum 1. Verfahren von Nirsevimab [8] veranschlagt der pU für den Anteil der Kinder, für die Palivizumab nicht angezeigt ist, eine Anteilsspanne von 0,165 % bis 0,175 %. Dabei operationalisiert er diese Gruppe als Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufgrund des Vorliegens von Trisomie 21, einer Immunschwäche, einer neuromuskulären Erkrankung oder einer schweren Lungenerkrankung wie einer zystischen Fibrose. Zur Bestimmung des Anteils der einzelnen Gruppen zieht der pU die bereits im Dossier zum 1. Verfahren [8] verwendeten 5 Quellen heran [9-13] und addiert die darin jeweiligen angegebenen Werte:

- Für den Anteil der Kinder mit Trisomie 21 zieht er die Studie von de Graaf et al. [9] heran, welche für den Zeitraum der Jahre 2011 bis 2015 einen Anteil von 12 Fällen pro

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage dienten die Versionen des Jahres 2019 [6] sowie 2020 [7].

10 000 Lebendgeburten in Deutschland angibt. Folglich setzt der pU einen Anteilswert von 0,12 % für Kinder mit Trisomie 21 an.

- In einem Bericht des Informationsportals „kinderblutkrankheiten.de“ von Wahn et al. aus dem Jahr 2017 [13] zu angeborenen, primären Immundefekten wird eine Prävalenz der primären Immundefekte von 1 Fall pro 10 000 Gesunde angegeben. Demnach setzt der pU einen Anteilswert von 0,01 % für Kinder mit Immunschwäche an.
- Zur Berechnung des Anteilswerts der Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen zieht der pU einen Buchbeitrag zu neuromuskulären Erkrankungen von Kaindl et al. aus dem Jahr 2019 [10] sowie Angaben einer Website zu angeborenen muskulären Dystrophien der Universität Leiden (Stand: 01.02.2004) [11] heran und addiert die darin angegebenen Inzidenzen für spinale und angeborene Muskelatrophien (1 Fall pro 10 000 Lebendgeburten bzw. 0,47 Fälle pro 10 000 Personen [eigene Berechnung]). Als Ergebnis gibt er einen Anteilswert von 0,015 % für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen an.
- Für Kinder mit Lungenerkrankungen greift der pU exemplarisch die Erkrankung zystische Fibrose heraus und veranschlagt für die Inzidenz basierend auf der Publikation von Naehrig et al. aus dem Jahr 2017 eine Spanne von 0,02 % bis 0,03 % für Neugeborene in Deutschland [12].

Durch Übertragung der Anteilsspanne von 0,165 % bis 0,175 % auf die Ausgangsbasis ergibt sich eine Anzahl von 1310 bis 1390 Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist.

Schritte 2a und 2b: Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation je Fragestellung

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % [14,15] ermittelt der pU für die GKV-Zielpopulation der Fragestellung 1 eine Anzahl von 9014 Kindern, bei denen Palivizumab angezeigt ist. Für Fragestellung 2 ermittelt er als GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1144 bis 1213, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 ist tendenziell überschätzt und die Spanne der Population für Fragestellung 2 ist überschätzt. Im Folgenden wird auf die maßgeblichen Punkte eingegangen.

Zu Schritt 1a: Kinder, bei denen Palivizumab angezeigt ist (Teilpopulation 1)

Der pU verwendet den Anteil von 1,3 % als Annäherung an die Anzahl derjenigen, für die in der 2. RSV-Saison Palivizumab infrage kommt. Er geht bei der Übertragung des Anteilswertes von 1,3 % [5] von Kindern unter 1 Jahr (1. RSV-Saison) auf die Ausgangsbasis (1-Jährige; 2. RSV-Saison) von einer Überschätzung aus, da Kinder im Rahmen der 1. RSV-Saison aufgrund ihrer

Frühgeburtlichkeit (≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, Geburt ≤ 35 . Schwangerschaftswochen [SSW]) Palivizumab verabreicht bekommen haben könnten. Gemäß der Festlegung des G-BA gehören die Patientinnen und Patienten, die Palivizumab allein aufgrund einer Frühgeburt erhalten haben, für die 2. RSV-Saison jedoch nicht mehr zur GKV-Zielpopulation.

Demgegenüber besteht die Möglichkeit, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Risikofaktoren in der Praxis auch Palivizumab erhalten haben.

Zudem könne es laut pU bei Kindern mit den Risikofaktoren bronchopulmonale Dysplasie und hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler, die während der 1. RSV-Saison bestanden, zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes kommen, so dass im Rahmen der 2. RSV-Saison kein erhöhtes Risiko mehr für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bestünde. So könne beispielsweise die Korrektur eines hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlers durch einen operativen Eingriff erfolgen. Gemäß Angaben des pU liegen jedoch keine validen Angaben hierzu vor.

Der Anteil ist somit insgesamt als tendenziell überschätzt einzustufen, da insbesondere der zuvor genannte Aspekt der Frühgeburtlichkeit überwiegt.

Zu Schritt 1b: Kinder, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Teilpopulation 2)

Ausgehend von der Konkretisierung des G-BA, dass ausschließlich Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie und ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von der Population der Fragestellung 2 umfasst sind, stellt die Angabe des pU zur Anzahl der Kinder eine Überschätzung dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der pU im Unterschied zur beschriebenen Konkretisierung des G-BA in seiner Schätzung Kinder mit einer Immunschwäche, neuromuskulären Erkrankungen und mit zystischer Fibrose (exemplarisch für schwere Lungenerkrankungen) hinzuaddiert.

Eigene Berechnung im vorliegenden Anwendungsgebiet: Kinder, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Auf Basis der Angaben des pU in Modul 3 B sowie der Quelle Bloemers et al. [16], die auch im 1. Verfahren von Nirsevimab [17,18] für eine entsprechende Neuberechnung verwendet wurde, wird eine eigene Berechnung wie folgt durchgeführt:

- 1) Ausgangsbasis: 794 216 1-Jährige (Mittelwert der 1-Jährigen in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2022, siehe [4])
- 2) Anwendung des Anteils der Trisomie 21 an den 1-Jährigen aus de Graaf et al. (12 pro 10 000 [9]):
 - $794\,216 \times 12 \div 10\,000 = \text{ca. } 953$ Kinder mit Trisomie 21 im 2. Lebensjahr

- 3) Abzug eines Anteils von ca. 35,7 % auf Grundlage der Häufigkeit von hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern bei Kindern mit Trisomie 21 basierend auf Bloemers et al. [16]
 - $953 \times (100 \% - 35,7 \%) = \text{ca. } 613$ Kinder ohne den Risikofaktor hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler
- 4) Anwendung eines GKV-Anteils von 87,3 % [14,15]:
 - $613 \times 87,3 \% = \text{ca. } 535$ Kinder in der Population für Fragestellung 2 innerhalb der GKV-Zielpopulation.

Aus der eigenen Berechnung ergibt sich eine Anzahl von 535 Kindern für die Fragestellung 2.

Bei der Quelle Bloemers et al. [16] handelt es sich um eine Untersuchung aus den Niederlanden, in der die Daten aus einer retrospektiven Kohorte und einer prospektiven Geburtenkohorte mit Trisomie 21 zusammengefasst wurden. Von den insgesamt 395 Betroffenen mit Trisomie 21 wiesen – ohne Überschneidung von Risikofaktoren – 141 (ca. 35,7 %) einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler auf.

Auch das vorgeschlagene Vorgehen weist Limitationen auf. Mit Blick auf die Studie von Bloemers et al. [16] ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- a) Zunächst handelt es sich um relativ alte Daten (Bezug auf Geburten bis zum Jahr 2005).
- b) Des Weiteren war eine Gabe von Palivizumab ein Ausschlusskriterium der beiden Kohorten. Da die Zulassung von Palivizumab sich u. a. auf den Risikofaktor Vorliegen eines hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlers bezieht, die die Betroffenen in Fragestellung 2 nicht aufweisen dürfen, könnte sich bei Berücksichtigung der Personen, die Palivizumab erhalten haben, ein geringfügig höherer Anteil für den Abzug als 35,7 % ergeben. Allerdings wurden in der Untersuchung insgesamt lediglich 15 Personen aufgrund dieses Kriteriums ausgeschlossen.
- c) Der Risikofaktor bronchopulmonale Dysplasie fand keine Berücksichtigung in der Untersuchung. Es ist lediglich zu entnehmen, dass insgesamt 1 Person von einer chronischen Lungenerkrankung betroffen war. Allerdings ist unklar, welche Erkrankung in diesem Fall vorlag.

Abschließend ist unklar, ob die Angaben aus Bloemers et al. [16] auf die Ausgangsbasis übertragbar sind (zum Beispiel aufgrund von Verstorbenen aufgrund eines angeborenen Herzfehlers im 1. Lebensjahr).

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten wird diese Schätzung für die Fragestellung 2 ausgehend von der Definition der Patientengruppe durch den G-BA als bessere Annäherung erachtet als die Schätzung des pU.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen 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 Anzahl an Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion hätten. Ebenso erwartet er keine Änderung der Anzahl an 1-Jährigen. Zwar habe die Anzahl der 1-Jährigen in den letzten 5 Jahren geschwankt [4]. Eine eindeutige Tendenz sei aber nicht erkennbar.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: 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 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^c (Fragestellung 1)	9014	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 ist tendenziell überschätzt. Die Spanne der Population für Fragestellung 2 ist überschätzt. Eine eigene Berechnung ergibt für die Fragestellung 2 unter Berücksichtigung von Unsicherheiten eine Anzahl von 535 Kindern mit Trisomie 21 ohne die weiteren Risikofaktoren.
	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{c, d} (Fragestellung 2)	1144–1213	

a. Angaben des pU

b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:

- Kinder die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder
- 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) oder
- Kinder mit Trisomie 21

c. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [2] ist zu berücksichtigen.

d. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie und ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist (Fragestellung 1):
 - Palivizumab
- Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Fragestellung 2):
 - beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten 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 und Palivizumab entsprechen den Fachinformationen [1,19]. Demnach wird Nirsevimab als Einmaldosis verabreicht [1]. Bei Palivizumab setzt der pU einen Behandlungsmodus von 1-mal pro Monat über einen Zeitraum von 5 Monaten an, da gemäß der Fachinformation [19] die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, mit 5 Injektionen während 1 Saison gesammelt wurde.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nirsevimab und Palivizumab entsprechen den Fachinformationen [1,19]. Demnach wird Nirsevimab 1-malig mit einer empfohlenen Dosis von 200 mg (2 Injektionen à 100 mg) verabreicht.

Der Verbrauch von Palivizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Die empfohlene Dosierung laut Fachinformation beträgt 15 mg/kg Körpergewicht 1-mal pro Monat [19]. Die Berechnung der Verbrauchsspanne erfolgt laut pU auf Basis von einem mittleren Körpergewicht von 9,69 kg bzw. 11,09 kg abgeleitet aus den in dem Referenzband

„Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS-Studie)“ angegebenen geschlechtsspezifischen 50. Perzentilen auf 2 Nachkommastellen gerundet für Kinder in einem Alter von 12 Monaten bzw. 20 Monaten [20].

Zur Kalkulation der Untergrenze des Verbrauchs verwendet der pU das mittlere Körpergewicht von 9,69 kg bei einem Alter von 12 Monaten. Somit setzt der pU die ersten 3 Gaben zu je 150 mg Injektionslösung in jeweils 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg an und die 4. bis 5. Gabe jeweils zu 200 mg Injektionslösung in je 2 Durchstechflaschen à 100 mg (Gesamtverbrauch 850 mg).

Für die Berechnung der Obergrenze verwendet der pU ein mittleres Körpergewicht von 11,09 kg bei einem Alter von 20 Monaten. Der pU begründet die Obergrenze auch damit, dass das Körpergewicht bis zu einem Alter von 24 Monaten nicht in einem Verbrauch von über 200 mg pro Gabe resultiert. Somit setzt der pU 5 Gaben zu je insgesamt 200 mg Injektionslösung in jeweils 2 Durchstechflaschen à 100 mg an (Gesamtverbrauch 1000 mg). Der vom pU angesetzte Verbrauch entspricht dem Therapiehinweis von Palivizumab [2].

Mit Bezug auf die Unter- und Obergrenze ist anzumerken, dass der Verbrauch von der individuellen Gewichtsentwicklung abhängt und in Abhängigkeit davon auch abweichen kann.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nirsevimab und Palivizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen von Nirsevimab und Palivizumab [1,19] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nirsevimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 854,66 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Der pU ermittelt für Palivizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 11 674,01 € bis 13 335,20 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Unter den vom pU getroffenen Annahmen zur Anzahl der Injektionen und der Gewichtsentwicklung der Kinder (vergleiche Abschnitte II 2.1 und II 2.2 sind die Jahrestherapiekosten für Palivizumab 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 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Nirsevimab	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV ^c	854,66	0	0	854,66	Die Jahrestherapiekosten von Nirsevimab sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Palivizumab	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^c (Fragestellung 1)	11 674,01– 13 335,20	0	0	11 674,01– 13 335,20	Unter den vom pU getroffenen Annahmen sind die Jahrestherapiekosten für Palivizumab plausibel.
beobachtendes Abwarten	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{c,d} (Fragestellung 2)	patientenindividuell				Die Kosten sind nicht bezifferbar.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kinder die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder ▫ 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) oder ▫ Kinder mit Trisomie 21 <p>c. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [2] ist zu berücksichtigen.</p> <p>d. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie und ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine valide Prognose hinsichtlich der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich ist.

Er nennt anschließend die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1].

Er geht zudem davon aus, dass die Betreuung und Vorsorge von Kindern routinemäßig im ambulanten Bereich erfolgt.

II 3 Literatur

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

1. Sanofi-Aventis Deutschland. Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. 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: 01.08.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/10/>.
3. 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.
4. Statistisches Bundesamt. Genesis-Online; 12411-0005; Bevölkerung; Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=0&levelid=1695806547962#abreadcrumb>.
5. Wick M, Kliemt R, Poshtiban A et al. Short Report; Respiratory Syncytial Virus Immunization Patterns in Germany, 2015-2020 [unveröffentlicht]. 2024.
6. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. 2019 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/atc_gkv-ai_2019.zip.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. 2020 [Zugriff: 11.04.2024]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/wido_atc_gkv-ai_2020.pdf.
8. Sanofi-Aventis Deutschland. Nirsevimab (Beyfortus); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/998/#dossier>.

9. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet* 2021; 29(3): 402-410.
<https://doi.org/10.1038/s41431-020-00748-y>.
10. Kaindl AM, Schara U, Schülke-Gerstenfeld M. Neuromuskuläre Erkrankungen. In: *Pädiatrie*. 2019. S. 221-235.
11. Leiden Muscular Dystrophy pages. Congenital Muscular Dystrophies (CMD) [online]. 2004 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://www.dmd.nl/CMD.html>.
12. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(33-34): 564-574. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0564>.
13. Wahn V, Dobke J, Niehues T. Angeborene, primäre Immundefekte (PID) [online]. 2017 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e167728/e196975/e197441/Aangeborene_Immundefekte.pdf.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
16. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007; 120(4): e1076-1081. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0788>.
17. 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: 10.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6773/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044.pdf.

18. 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]. 2023 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10741/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_TrG.pdf.

19. AstraZeneca. Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung, Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.