

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nirsevimab
Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen,
Kinder während ihrer 1. RSV-Saison**

Berlin, den 24. Juni 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1796,
Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege)

Auftrag: A24-27, Version 1.0, Stand: 29.05.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7514/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirsevimab_D-1044.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/998/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingereichte Daten	5
Fragestellung 1	5
Fragestellung 2	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Fazit	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, modifizierter, humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1 κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV). Nirsevimab bindet an ein hochkonserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle des Präfusionsproteins und hemmt die Membranfusion im Prozess des Viruseintritts.

Nirsevimab ist seit dem 31. Oktober 2022 zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirsevimab

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b. Für Nirsevimab zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) zu Beginn ihrer 1. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, wird keine ZVT bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35 a SGB V fällt.

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

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika.
- 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).
- Kinder mit Trisomie 21
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 ist zu berücksichtigen. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler, die nicht als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Eingereichte Daten

Fragestellung 1

Es wurden Daten aus einer Studie des pharmazeutischen Unternehmers (pU) eingereicht.

Die Studie MEDLEY (2) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie der Phase II/III zum Vergleich von Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrem ersten Lebensjahr, die in ihre erste RSV-Saison eintreten. Die Studie umfasst zwei Kohorten: eine Frühgeborenen-Kohorte und eine Kohorte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder einem hämodynamisch angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Defect (CHD)) vorerkrankt sind. Insgesamt wurden 925

Kinder in die Studie eingeschlossen, 615 Kinder in die Frühgeborenen-Kohorte und 310 Kinder in die BPD/CHD-Kohorte. In den Interventionsarm wurden 616 Kinder und in den Vergleichsarm 309 Kinder randomisiert. Die geplante Nachbeobachtung war für alle Kinder 360 Tage nach der ersten Dosis (d. h. bis Tag 361). Ausschließlich die Kinder der BPD/CHD-Kohorte erhielten auch in der zweiten RSV-Saison eine Studienmedikation. Für die Nutzenbewertung ist die zweite RSV-Saison nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Für Fragestellung 1 bestand für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nirsevimab und der ZVT, somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Eine weitere Einschränkung stellt die geringe Anzahl von RSV-Infektionen dar, die auf Grund der nicht pharmazeutischen Maßnahmen während der Corona-Pandemie während der Studienzeiträume aufgetreten sind: In der MEDLEY-Studie wurde der kombinierte Endpunkt „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“ im Nirsevimab-Arm bei 12/616 (1,9 %) und im Palivizumab-Arm bei 7/309 (2,3 %) Patientinnen und Patienten erreicht. Diese niedrigen Zahlen erschweren die statistische Aussagekraft.

Fragestellung 2

Es wurden Daten aus zwei Studien des pU eingereicht.

Die Studie D5290C00003 (3) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase II.

Die Studie HARMONIE (4) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, offene Studie der Phase III.

Bei den für die frühe Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten in diesen zwei Studien wäre allerdings Palivizumab ebenfalls angezeigt gewesen, so dass diese Daten für die Beantwortung von Fragestellung 2 nicht relevant sind. Geeignete Daten für Fragestellung 2 wurden somit nicht eingereicht, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für Fragestellung 1 bestand für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nirsevimab und der ZVT, somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In den eingeschlossenen Studien wurde die ZVT nur teilweise umgesetzt. Der pU zieht für die Nutzenbewertung zum Teil nicht die relevanten Kollektive heran, dies erschwert die Übertragung der Ergebnisse auf die Versorgung.

Die praktische Relevanz von Nirsevimab besteht jedoch in der Reduktion von Applikationsfrequenz und Therapiekosten bei gleich wirksamer und sicherer Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab gegenüber Palivizumab, sowie in der Verfügbarkeit eines für Kinder im ersten Lebensjahr ohne spezifische Einschränkungen zugelassenen Wirkstoffs. Dessen ärztliche Anwendungsindikation wird allerdings durch die Therapiehinweise des G-BA (5) erheblich eingeschränkt gegenüber den Empfehlungen der aktualisierten S2k-Leitlinie (6).

Es ist hervorzuheben, dass ca. 2/3 der Säuglinge, die auf Grund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden müssen, keine Risikofaktoren aufweisen (7, 8).

Allerdings schützen hohe Antikörpertiter nicht unbedingt gegen eine RSV-Infektion, es wird primär die Schwere der RSV-Infektion beeinflusst. Die zelluläre Immunität dürfte von wesentlich größerer Bedeutung sein wie es die schweren, z. T. tödlichen Verläufe bei kombinierter schwerer Immundefizienz (SCID) und Leukämien belegen. Der Endpunkt Hospitalisierung kann schwach und ungenau sein, abhängig von der Definition der Kriterien für eine Hospitalisierung.

Die für 2024 vorgesehene, evidenzbasierte Stellungnahme der STIKO bleibt abzuwarten.

Für Fragestellung 2 wurden keine geeigneten Daten eingereicht, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Wie vom IQWiG herausgearbeitet, war ein großer Teil der eingeschlossenen Frühgeborenen bei Einschluss < 6 Monate alt und so-mit für Palivizumab geeignet.

Für Fragestellung 2 hätten nicht nur Kinder mit Trisomie 21, sondern auch solche mit einem durch immunologische, neuromuskuläre oder andere pneumologische Grundkrankheit als BPD erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion berücksichtigt werden sollen, für welche der Therapiehinweis des G-BA eine individuelle Verordnung mit Begründung in der Patientenakte zulässt. Für diese Gruppe legt der pU allerdings keine Daten vor.

Auch wenn kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen unter Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab festgestellt wurde, sind die Einträge in der HARMONIE-Studie zu schweren Nebenwirkungen im Nirsevimab-Arm mit sieben Fällen von Krampfanfällen (7/4015 vs. 2/4020 in der Kontrollgruppe) sowie einem Fall von Herzstillstand (1/4015 vs. 0/4020 in der Kontrollgruppe) beachtenswert (9).

Fazit

Bei Kindern, während ihrer ersten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ist für Nirsevimab ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Bei Kindern, während ihrer ersten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, ist für Nirsevimab ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation "„Beyfortus 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze"". Stand: Dezember; 2023.
2. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K et al. Safety of Nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. N Engl J Med 2022; 386(9):892–4. doi: 10.1056/NEJMc2112186.
3. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med 2020; 383(5):415–25. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
4. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. N Engl J Med 2023; 389(26):2425–35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. Berlin; 2.8.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf.
6. Liese, J., Forster, J., Herting, E. S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-10.pdf (letzter Zugriff: 14.06.2024).
7. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM et al. Estimated burdens of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9(5):587–95. doi: 10.1093/jpids/piz087.
8. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. *Pediatrics* 2020; 146(1). doi: 10.1542/peds.2019-3611.
9. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2023; 389(26):2425–35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.