

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Nirsevimab
Neues Anwendungsgebiet:
**Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen,
Kinder während ihrer 2. RSV-Saison, ≤ 24
Lebensmonate**

Berlin, den 06. Dezember 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 (Neues Anwendungsgebiet: Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 2. RSV-Saison, ≤ 24 Lebensmonate) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1880,

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

Auftrag: A24-82, Version 1.0, Stand: 13.11.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7865/2024-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirsevimab_D-1105.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-08-15-D-1105:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1110/>

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	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

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 zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison und Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (1). In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird die Indikation zur passiven Immunisierung in der zweiten RSV-Saison betrachtet.

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 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 (ZVT).

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 ZVT 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 (z. B. 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) (2) 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; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu. Es besteht allerdings das Dilemma, dass Patientinnen und Patienten mit Immundefiziten, die mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe von RSV-Infektionen assoziiert sind, in der Fragestellung nicht berücksichtigt sind.

Eingereichte Daten

Fragestellung 1

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat die Studie MEDLEY (3–5) eingereicht.

Die Studie MEDLEY 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, und für eine Teilpopulation auch für die zweite RSV-Saison. 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 vorliegende Nutzenbewertung ist nur die zweite RSV-Saison relevant und wird im Folgenden weiter betrachtet.

Alle 262 Kinder der ursprünglich 310 randomisierten Kinder der BPD/CHD-Kohorte (84,5 %), die die Nachbeobachtung im Rahmen der ersten RSV-Saison abgeschlossen haben, verblieben in der Studie und gingen in die zweite RSV-Saison über. Diese Kinder wurden auch in der zweiten RSV-Saison im Rahmen der Studie mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt. Kinder der BPD/CHD-Kohorte, die in der ersten RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurden für die zweite RSV-Saison erneut dem Nirsevimab-Arm zugeteilt. Kinder, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab erhielten, wurden für die zweite RSV-Saison im Verhältnis 1:1 erneut auf eine Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert.

Innerhalb der BPD/CHD-Kohorte liegen damit drei Studienarme für die zweite RSV-Saison vor:

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

Insgesamt kann man sagen, dass in dieser Studie die ZVT angemessen umgesetzt wurde, die der Intervention mit Nirsevimab zugeführte Population aber nicht angemessen definiert wurde. Insbesondere wurde zu Beginn der zweiten RSV-Saison die Aktualität der BPD und der hämodynamisch relevanten Herzerkrankung nicht erneut überprüft. Eine weiter bestehende erhöhte Vulnerabilität gegenüber RSV ist damit nicht automatisch anzunehmen. Bei BPD wurde vor Studieneintritt in die zweite RSV-Saison nicht erneut geprüft, ob weiterhin ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bestand bzw. ob in den zurückliegenden sechs Monaten weiterhin Therapiebedarf bestand (z. B. anhaltender Sauerstoffbedarf). Auch in der CHD-Gruppe wurde nicht geprüft, ob auch zu Beginn der zweiten RSV-Saison noch eine relevante Erkrankung vorliegt. Bezüglich der CHD-Kohorte fällt auf, dass hier auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen im Säuglingsalter bzw. Kleinkindalter von einem hämodynamisch unbedeutsamen Verlauf ausgegangen werden kann (atrialer Septumdefekt, N = 10), oder eine biventrikuläre Korrektur im ersten Lebenshalbjahr erfolgt (AV-Kanal, n = 7 bzw. ventrikulärer Septumdefekt, N = 23), sodass hier in der zweiten RSV-Saison nicht von einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe ausgegangen werden kann. Auf Grund der großen Heterogenität angeborener Herzfehler ist die Population von 81 Patientinnen und Patienten nicht groß genug, um Aussagen bezüglich Subgruppen zu treffen. Die MEDLEY-Studie hatte aber auch das primäre Ziel, die Sicherheit (hier bei Wiederanwendung) zu bewerten, sodass das Studiendesign nicht für Subgruppenanalysen ausgelegt war.

Für die Fragestellung 1 besteht demnach keine ausreichende Fokussierung auf ernsthaft Erkrankte und für Infektionen der unteren Atemwege („lower respiratory tract infections“, LRTI) durch RSV-vulnerable Kinder.

Primärer Endpunkt der Studie war zudem die Beurteilung der Sicherheit, so dass bezüglich der Morbidität nur Daten aus sekundären Endpunkten vorliegen.

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 für die erste RSV-Saison 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 und in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten zweiten RSV-Saison bei keinem Patienten (Modul 4B, S. 72ff.). Diese niedrigen Zahlen erschweren die statistische Aussagekraft. [Dossier pU, Modul 4B, S. 72ff.]

Die AkdÄ teilt die Meinung des IQWiG, dass diese Daten nicht ausreichen, um den Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der ZVT festzulegen. Ein Zusatznutzen für Nirsevimab in dieser Indikation ist somit nicht belegt.

Fragestellung 2

Für diese Fragestellung wurden keine vergleichenden Studien identifiziert. Der pU führt die einarmige Studie MUSIC (6) an. In die Studie MUSIC wurden immunkomprimierte Kinder in ihrem ersten oder zweiten Lebensjahr eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis Nirsevimab jeweils in ihre erste oder zweite RSV-Saison eintraten. Kinder mit Trisomie 21, die gemäß G-BA grundsätzlich Fragestellung 2 der Nutzenbewertung zuzuordnen sind, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Diese Studie ist zur Beurteilung von Fragestellung 2 ungeeignet. Da keine relevanten Daten vorhanden sind, kann für diese Fragestellung kein Zusatznutzen für Nirsevimab festgestellt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für Fragestellung 1 muss konstatiert werden, dass das Studiendesign der eingereichten MEDLEY-Studie mit rein deskriptiven sekundären Endpunkten für die Morbidität und kleiner Fallzahlgröße nicht darauf ausgelegt ist, einen Zusatznutzen zu bewerten.

Die relativ kleinen Kohorten der vom pU herangezogenen Studien MEDLEY und MUSIC mit insgesamt nur rund 300 Kindern und erwartungsgemäß sehr wenigen Ereignissen hinsichtlich Nebenwirkungen (7) und keinen „medically attended“ bzw. zur Hospitalisierung führenden RSV-bedingten LTRI können gegenüber der ZVT weder hinsichtlich Wirksamkeit noch hinsichtlich Sicherheit statistisch signifikante Ergebnisse liefern. Der pU definiert Wirksamkeit in seinen Studien mittels pharmakokinetischer Extrapolation aus früheren pharmakokinetischen Studien einschließlich der MELO-DY-Studie (8).

Aus diesen Gründen schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass die eingereichten Daten nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen für Nirsevimab gegenüber der ZVT für Fragestellung 1 zu belegen.

Auch in der einarmigen MUSIC-Studie wurden keine RSV-LTRI in den 150 Tagen nach Nirsevimab-Gabe beobachtet (Modul 4B, S. 113).

Da keine relevanten Daten für Fragestellung 2 vorhanden sind, besteht für diese Fragestellung für Nirsevimab kein Zusatznutzen.

Dennoch ist festzuhalten, dass Vorteile der Studienmedikation gegenüber der ZVT Palivizumab bestehen: die Einmalapplikation bei Nirsevimab statt der monatlichen Applikation bei Palivizumab und der deutliche Preisvorteil.

Die Bewertung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zum Einsatz von Nirsevimab bei Kindern in der zweiten RSV-Saison bleibt abzuwarten.

Fazit

Bei Kindern, während ihrer zweiten 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, ist für Nirsevimab ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Bei Kindern, während ihrer zweiten 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, ist für Nirsevimab ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation „Beyfortus 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Stand: August; 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. Berlin; 2.11.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf.
3. Wilkins D, Wählby Hamrén U, Chang Y, Clegg LE, Domachowske J, Englund JA et al. RSV neutralizing antibodies following nirsevimab and palivizumab dosing. *Pediatrics* 2024; 154(5). doi: 10.1542/peds.2024-067174.
4. Tuffy KM, Ahani B, Domachowske JB, Furuno K, Ji H, Madhi SA et al. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). *Vaccine* 2024; 42(24):126276. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126276.
5. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA et al. Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2023; 12(8):477–80. doi: 10.1093/jpids/piad052.
6. Domachowske J, Hamrén UW, Banu I, Baronio R, Basavaraju B, Koen A et al. Safety and pharmacokinetics of nirsevimab in immunocompromised children. *Pediatrics* 2024; 154(4). doi: 10.1542/peds.2024-066508.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Beyfortus® (Nirsevimab). London, 20. Juli; 27.6.2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med* 2023; 388(16):1533–4. doi: 10.1056/NEJMc2214773.