

## 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 <sup>a, b</sup>
1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>c</sup> von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist <sup>d</sup>	Palivizumab
2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>c</sup> von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist <sup>d, e</sup>	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  $\leq 24$  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  $\leq 35$  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 <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>c</sup> von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist <sup>d</sup>	Palivizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>c</sup> von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist <sup>d, e</sup>	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.