

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 18.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Prävention von Respiratorisches-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirsevimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind ^b	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:

- 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
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst ausschließlich Kinder, die nicht im Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern (Arzneimittel-

Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) adressiert sind und damit keine Indikation für eine Sekundärprophylaxe haben.

Damit sind folgende Kinder nicht von der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst:

- 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
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung werden die Studien HARMONIE und MELODY herangezogen.

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der eine Behandlung mit Nirsevimab im Vergleich zu keiner Intervention zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege in der 1. RSV-Saison bei Kindern untersucht wird. Eingeschlossen wurden vornehmlich gesunde Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen. Die Kinder wurden sowohl vor als auch während ihrer 1. RSV-Saison eingeschlossen und durften gemäß Studieneinschlusskriterien entsprechend lokalen Richtlinien nicht für eine Behandlung mit Palivizumab geeignet sein.

Insgesamt wurden 8057 Kinder in die Studie HARMONIE eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 4038) oder keiner Intervention (N = 4019) randomisiert. Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Angaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist die RSV-bedingte Hospitalisierung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen

(einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Studie MELODY

Die Studie MELODY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Placebo zur Prävention von RSV-Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern. Eingeschlossen wurden vornehmlich gesunde Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 35 Schwangerschaftswochen. Die Kinder befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses überwiegend vor ihrer 1. RSV-Saison und durften gemäß Studieneignungskriterien entsprechend lokaler Richtlinien nicht für eine Behandlung mit Palivizumab geeignet sein.

Insgesamt wurden 3012 Kinder in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 2009) oder Placebo (N = 1003) randomisiert. Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Randomisierung erfolgte zeitlich versetzt in 2 Kohorten. Die primäre Kohorte umfasst 1490 Kinder, die für die RSV-Saison 2019/2020 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2020 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. Zwischen dem 15.03.2020 und 09.04.2021 wurden aufgrund der COVID-19-Pandemie keine weiteren Kinder eingeschlossen. Die 2. Kohorte, vom pU Sicherheitskohorte genannt, umfasst 1522 Kinder, die für die RSV-Saison 2021/2022 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2021 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MELODY betrachtet.

Primärer Endpunkt der Studie MELODY ist das Auftreten einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Betrachtete Auswertungszeitpunkte

Der pU grenzt für die Morbiditätsendpunkte die RSV-Saison über einen Stichtag (Datenschnitt der primären Analyse: 28.02.2023 [vom pU als Ende der RSV-Saison bezeichnet], Studie HARMONIE) bzw. einen definierten Zeitraum (Tag 151, Studie MELODY) ein. Auch wenn davon auszugehen ist, dass ein Großteil der RSV-Infektionen bis zu diesem Stichtag bzw. in diesem Zeitraum auftritt, ist es aufgrund saisonaler und regionaler Unterschiede nicht sicher möglich, die Dauer bzw. das Ende einer RSV-Saison anhand von Stichtagen oder einem 5-Monats-Zeitraum abzugrenzen. Um ein vollständiges Bild über die aufgetretenen RSV-Infektionen zu erhalten, ist daher grundsätzlich ein Beobachtungszeitraum über einen festgelegten Stichtag oder 5-Monats-Zeitraum hinaus sinnvoll (in der Studie HARMONIE Tag 366, in der Studie MELODY Tag 361).

In der Studie HARMONIE wurden fast alle Kinder während der 1. RSV-Saison in die Studie eingeschlossen. In der Studie MELODY ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Kinder vor Beginn der 1. RSV-Saison in die Studie eingeschlossen wurde. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte entsprechend vornehmlich innerhalb (HARMONIE) bzw. vornehmlich vor (MELODY) der vom pU definierten RSV-Saison.

Die Auswertung für die Studie HARMONIE zum Stichtag des Datenschnitts vom 28.02.2023, deckt nur einen Beobachtungszeitraum von im Mittel ca. 2 Monaten ab, da der Großteil der Kinder während der RSV-Saison eingeschlossen wurde und somit bis zum Datenschnitt nur für eine relativ kurze Zeit unter Beobachtung stand. Dieser Auswertungszeitpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Auswertungszeitpunkt Tag 151 bildet für alle eingeschlossenen Kinder einen einheitlichen und längeren Beobachtungszeitraum ab und hat somit einen höheren Informationsgehalt. Allerdings werden auch zu diesem Auswertungszeitpunkt nicht alle Zeiträume abgedeckt, in denen im Rahmen der 1. RSV-Saison RSV-Infektionen auftreten können. Beim Auswertungszeitpunkt mit dem höchsten Informationsgehalt (Tag 366) ist allerdings davon auszugehen, dass für die eingeschlossenen Kinder bereits ein Teil der 2. RSV-Saison mit abgebildet wird, der nicht Teil der vorliegenden Fragestellung ist.

Für die Studie MELODY liegen Ergebnisse zu Tag 151 und zu Tag 361 vor. Da der Großteil der eingeschlossenen Kinder vor dem Beginn der vom pU definierten RSV-Saison eingeschlossen wurde, bildet der Auswertungszeitpunkt Tag 151 maßgeblich den vom pU als RSV-Saison definierten Zeitraum ab. RSV-Infektionen, die außerhalb dieses definierten Zeitraums auftreten, gehen nicht in die Auswertung ein. Der Auswertungszeitpunkt Tag 361 hat daher einen deutlich höheren Informationsgehalt. Aufgrund des maßgeblichen Studieneinschlusses vor Beginn der RSV-Saison, wird davon ausgegangen, dass im Gegensatz zur Studie HARMONIE maximal für einen kleinen Teil der eingeschlossenen Kinder ein Teil der 2. RSV-Saison mit abgebildet wird.

In der vorliegenden Datensituation werden die Auswertungszeitpunkte Tag 151 und Tag 361/366 für die Morbiditätsendpunkte der Studien HARMONIE und MELODY jeweils in einer Metaanalyse zusammengefasst, gemeinsam betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nebenwirkungsendpunkte werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt Tag 361/366 berücksichtigt.

Die Gesamtpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY enthalten Kinder, die nicht von der Fragestellung umfasst sind

Die Gesamtpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY umfassen Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe. Daher legt der pU in Modul 4 C Analysen vor, aus denen er diejenigen Kinder ausschließt, für die aus seiner Sicht eine Indikation für eine

Sekundärprophylaxe besteht. Dies sind zum einen Kinder mit Trisomie 21 oder mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen. Der Ausschluss von Kindern mit Trisomie 21 ist sachgerecht. Der pauschale Ausschluss von Kindern mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen ist nicht adäquat, da Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison älter als 6 Monate waren, von der vorliegenden Fragestellung umfasst und daher in der Auswertung zu berücksichtigen wären. Es ist unklar, wie viele Kinder das betrifft, potenziell hat der pU Kinder aus diesen Analysen ausgeschlossen, die von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Der Anteil von 7,8 % von Kindern in der Gesamtpopulation beider Studien, die nicht der Fragestellung entsprechen, stellt somit potenziell eine Überschätzung dar. In der vorliegenden Situation werden analog zum Vorgehen des pU die Gesamtpopulationen der Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Berücksichtigung von Kindern außerhalb der vorliegenden Fragestellung führt jedoch zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse

Aufgrund der hinreichend ähnlichen Designs und Patientencharakteristika der Studien HARMONIE und MELODY ist eine metaanalytische Zusammenfassung grundsätzlich möglich und sinnvoll.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller patientenrelevanter Endpunkte außer des Endpunkts Studienabbruch wegen UEs in der Studie HARMONIE wird als niedrig bewertet. Der Grund für das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Studienabbruch wegen UEs in der Studie HARMONIE ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Es bestehen jedoch bei beiden Studien HARMONIE und MELODY Unsicherheiten zum Anteil eingeschlossener Kinder, die nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind. Diese Unsicherheiten führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Auf Basis der Ergebnisse aus den einzelnen Studien können somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien HARMONIE und MELODY können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten nur in der Studie MELODY im Interventionsarm 4 Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den nur in der Studie MELODY erhobenen kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt sich sowohl für die Auswertung zu Tag 361 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von RSV-bedingter Infektion der unteren Atemwege, zeigt sich in der Metaanalyse sowohl in der Auswertung zu Tag 361/366 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien HARMONIE und MELODY nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für den Endpunkt SUEs und schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Studienabbruch wegen UEs

Ausschließlich in der Studie HARMONIE brach jeweils 1 Kind in beiden Behandlungsarmen die Studie ab. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome /

Folgekomplikationen zeigt sich für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Es ist allerdings anzumerken, dass in diesen Endpunkt Ereignisse eingehen, die bereits im Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt.

Zusammenfassend gibt es zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind ^b	beobachtendes Abwarten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:</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 ▫ 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 ▫ Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.