

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 Clesrovimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.05.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Clesrovimab im Vergleich mit Palivizumab oder Nirsevimab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 1. Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Clesrovimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^{b, c} von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege	Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 ▫ Kinder mit hämodynamisch relevanten 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 (SSW) (34 [+6]) geboren wurden c. Der Therapiehinweis zu Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 ist zu berücksichtigen. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst Kinder, die im Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) adressiert sind und für die somit eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe besteht.

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 vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT MK-1654-007 herangezogen. Die Studie MK-1654-007 ist eine teilweise verblindete RCT zum Vergleich von Clesrovimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrer 1. und 2. RSV-Saison. Eingeschlossen wurden Kinder vor oder während ihrer 1. RSV-Saison, die laut nationalen oder lokalen Richtlinien für Palivizumab geeignet sind. Die Studie umfasst 2 Gruppen: eine Frühgeborenen-Gruppe (geboren in einem Gestationsalter von ≤ 35 Wochen) ohne bronchopulmonale Dysplasie (BPD) oder hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Defect [CHD]), sowie eine Gruppe von Kindern mit BPD und Kindern mit einem hämodynamisch signifikantem CHD (im Folgenden BPD / CHD-Gruppe genannt).

In die Studie wurden 1003 Kinder eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Clesrovimab (N = 502) oder Palivizumab (N = 501) zugeteilt. Ein Teil der Kinder aus beiden Behandlungsarmen erhielt bei Einwilligung zur Teilnahme an der 2. RSV-Saison nach Überprüfung weiterer Einschlusskriterien in der 2. RSV-Saison eine erneute Sekundärprophylaxe mit Clesrovimab. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist eine Behandlung mit Clesrovimab in der 2. RSV-Saison nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Clesrovimab und Palivizumab wurden jeweils gemäß Fachinformation dosiert. Im Interventionsarm wurde Clesrovimab an Tag 1 verabreicht. Da Clesrovimab nur eine Einmalgabe umfasst, erhielten die Kinder im Interventionsarm zur Aufrechterhaltung der Verblindung zusätzlich 1-mal an Tag 28 eine intramuskuläre Placebo-Injektion. Die Verblindung wurde nach Tag 60 aufgehoben. Im Vergleichsarm wurde Palivizumab in 3 bis 5 Dosen alle 4 Wochen verabreicht. Die Anzahl der Dosen hing von dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses relativ zur RSV-Saison ab.

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

Die Gesamtpopulation enthält potenziell Kinder, die nicht von der Fragestellung umfasst sind

In Modul 4 A gibt der pU an, dass das vorgelegte Dossier sich ausschließlich auf den erstattungsfähigen Einsatz von Clesrovimab bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer 1. RSV-Saison bezieht. Dies ergibt sich aus den Einschlusskriterien der Studie allerdings nicht unmittelbar. Die vom pU herangezogene Gesamtpopulation der Studie umfasst potenziell

auch Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit RSV-Antikörpern gemäß Therapiehinweis nicht angezeigt ist.

In der Frühgeborenen-Gruppe der Studie MK-1654-007 gab es für einen Studieneinschluss keine Alterseinschränkung auf frühgeborene Kinder im Alter von ≤ 6 Monate bei Beginn der 1. RSV-Saison entsprechend dem Therapiehinweis. Der Anteil der frühgeborenen Kinder im Alter von ≥ 6 Monate liegt in der Gesamtpopulation insgesamt jedoch nur bei 11 %, und darin sind potenziell auch Kinder aus der BPD / CHD-Gruppe enthalten, für die laut Therapiehinweis keine Altersbeschränkung von ≤ 6 Monaten bei Beginn der 1. RSV-Saison besteht. Es ist unklar, wie viele Frühgeborene im Alter von > 6 Monate zu Beginn der 1. RSV-Saison in die Studie MK-165-007 eingeschlossen wurden und somit nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Maximal beträgt dieser Anteil jedoch 11 % der Kinder der Gesamtpopulation.

Eine weitere Unsicherheit besteht bezüglich der eingeschlossenen Kinder mit BPD. Laut Therapiehinweis ist eine Indikation zur Sekundärprophylaxe für Kinder mit BPD nur angezeigt, wenn eine therapeutische Maßnahme (zusätzlicher Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika) zur Behandlung von BPD innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison stattgefunden hat. In die Studie MK-1654-007 wurden Kinder eingeschlossen, die mindestens 28 Tage nach der Geburt medizinische Maßnahmen aufgrund der BPD erhalten haben. Wie bereits weiter oben beschrieben, durften an der Studie allerdings auch Kinder im Alter < 1 Jahr teilnehmen, sodass nicht ausgeschlossen ist, dass ein Teil der Kinder keine medizinische Maßnahme aufgrund der BPD innerhalb der letzten 6 Monate vor Behandlung mit der Studienmedikation entsprechend der Vorgabe des Therapiehinweises erhalten hat. Da der Großteil der Kinder (89 %) bei Randomisierung allerdings < 6 Monate alt war (siehe oben), ist auf Basis dieses Einschlusskriteriums davon auszugehen, dass bei den meisten Kindern mit BPD eine Therapie innerhalb der letzten 6 Monate stattgefunden hat. Allerdings konnten gemäß Einschlusskriterien Kinder mit BPD auch nach nationalen oder lokalen Richtlinien oder Empfehlungen eingeschlossen werden. Wie groß der Anteil der so eingeschlossenen Kinder mit BPD ist und inwiefern die verwendeten nationalen oder lokalen Richtlinien von dem für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Therapiehinweis abweichen, ist unbekannt. Es wird jedoch mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen, dass für den Großteil der eingeschlossenen Kinder mit BPD eine RSV-Prophylaxe gemäß Therapiehinweisen angezeigt war.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass > 80 % der in die Studie MK-1654-007 eingeschlossenen Kinder der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Die potenzielle Berücksichtigung von Kindern außerhalb der vorliegenden Fragestellung wird aber bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MK-1654-007 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, SUEs und Abbruch wegen UEs wird als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts schwere UEs wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifisch hohe Verzerrungspotenzial (bis auf den Endpunkt schwere UEs) und die Limitationen zum Anteil eingeschlossener Kinder, die potenziell nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind, führen insgesamt zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Auf Basis der Ergebnisse können somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Clesrovimab im Vergleich mit Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, bestehend aus hierdurch bedingten Hospitalisierungen und ambulanter Versorgung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Clesrovimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie MK-1654-007 nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Clesrovimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Clesrovimab im Vergleich zu Palivizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Clesrovimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Clesrovimab im Vergleich mit Palivizumab. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Clesrovimab als Sekundärprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

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

Tabelle 3: Clesrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^{b, c} von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV	Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 ▫ Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien 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 (SSW) (34 [+6]) geboren wurden c. Der Therapiehinweis zu Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 ist zu berücksichtigen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

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