

# Clesrovimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-67

Version: 1.0

Stand: 25.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2318

DOI: 10.60584/A26-67

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Clesrovimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

29.05.2026

**Interne Projektnummer**

A26-67

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A26-67>

**Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clesrovimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-67>.

**Schlagwörter**

Clesrovimab, Respiratorische Synzytialvirusinfektionen, Kind – Neugeborenes, Kleinkind, Nutzenbewertung, NCT04938830

**Keywords**

Clesrovimab, Respiratory Syncytial Virus Infections, Infant – Newborn, Infant, Benefit Assessment, NCT04938830

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Sebastian Kahnt.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Herzkranken Kinder e. V. (BVHK) für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Herzkranken Kinder e. V. (BVHK) waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Barbara Schaffran
- Valeria Biermann
- Lisa Junge
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Mandy Kromp
- Anne-Kathrin Petri
- Katherine Rascher
- Kathrin Wohlföhner

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                      | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>1</b>                                                                             |              |
| <b>Hintergrund.....</b>                                                              | <b>1</b>     |
| <b>1.1</b>                                                                           |              |
| <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>                                           | <b>1</b>     |
| <b>1.2</b>                                                                           |              |
| <b>Verlauf des Projekts .....</b>                                                    | <b>1</b>     |
| <b>1.3</b>                                                                           |              |
| <b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>                                    | <b>2</b>     |
| <b>1.4</b>                                                                           |              |
| <b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>                                   | <b>2</b>     |
| <b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>                                                 | <b>I.1</b>   |
| <b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b> | <b>II.1</b>  |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Clesrovimab ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer 1. RSV-Saison.

### **Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung**

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison entsprechend dem Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [1].

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapitel I 1                                                                      | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung                                                                                                                                                                                              |
| Kapitel I 2 bis I 5                                                              | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail<br>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht                                                                               |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kapitel II 1 bis II 2                                                            | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:<br>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)<br>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch                          |                                                                                                                                                                                                                                                   |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                      | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I Tabellenverzeichnis .....                                                                          | I.3   |
| I Abkürzungsverzeichnis .....                                                                        | I.4   |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....                                                            | I.5   |
| I 2 Fragestellung.....                                                                               | I.10  |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....                                                    | I.11  |
| I 3.1 Eingeschlossene Studien .....                                                                  | I.11  |
| I 3.2 Studiencharakteristika .....                                                                   | I.11  |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....                                                                | I.24  |
| I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....                                                                | I.24  |
| I 4.2 Verzerrungspotenzial .....                                                                     | I.31  |
| I 4.3 Ergebnisse .....                                                                               | I.32  |
| I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....                                                 | I.34  |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....                                             | I.36  |
| I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....                                           | I.36  |
| I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....                                                           | I.37  |
| I 6 Literatur .....                                                                                  | I.39  |
| I Anhang A Suchstrategien.....                                                                       | I.41  |
| I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache..... | I.42  |
| I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....                                                         | I.43  |
| I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                 | I.46  |

# I Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                     | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....                                                                                             | 2     |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Clesrovimab.....                                                                                   | I.5   |
| Tabelle 3: Clesrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                      | I.9   |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Clesrovimab.....                                                                                   | I.10  |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab .....                                                                 | I.11  |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich:<br>Clesrovimab vs. Palivizumab.....                             | I.12  |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs.<br>Palivizumab .....                                       | I.14  |
| Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab<br>vs. Palivizumab.....                                        | I.18  |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch –<br>RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab ..... | I.21  |
| Tabelle 10: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT,<br>direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab.....               | I.22  |
| Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab ..                                                          | I.25  |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial –<br>RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab .....    | I.31  |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter<br>Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab .....                     | I.33  |
| Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Clesrovimab vs. Palivizumab ..                                                              | I.37  |
| Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Clesrovimab im<br>Vergleich zu Palivizumab .....                                    | I.37  |
| Tabelle 16: Clesrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                     | I.38  |
| Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich:<br>Clesrovimab vs. Palivizumab.....                          | I.42  |
| Tabelle 18: Häufige UEs bis Tag 42 – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab ..                                                        | I.44  |
| Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab .....                                                               | I.45  |
| Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) bis Tag 42 – RCT, direkter Vergleich:<br>Clesrovimab vs. Palivizumab.....                    | I.45  |

# I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung                                                                    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|
| AAP       | American Academy of Pediatrics                                               |
| BPD       | bronchopulmonale Dysplasie                                                   |
| CHD       | angeborener Herzfehler                                                       |
| COVID-19  | Coronavirus Disease 2019                                                     |
| ECMO      | extrakorporale Membranoxygenierung                                           |
| EMA       | European Medicines Agency                                                    |
| FDA       | Food and Drug Administration                                                 |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                  |
| GKV       | gesetzliche Krankenversicherung                                              |
| i.m.      | intramuskulär                                                                |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen             |
| MedDRA    | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| mRNA      | Boten-RNA                                                                    |
| pU        | pharmazeutischer Unternehmer                                                 |
| RCT       | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)             |
| RKI       | Robert Koch-Institut                                                         |
| RR        | relatives Risiko                                                             |
| RSV       | Respiratorisches Synzytial-Virus                                             |
| RT-PCR    | Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion                              |
| SGB       | Sozialgesetzbuch                                                             |
| SUE       | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                       |
| UE        | unerwünschtes Ereignis                                                       |

## 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 <sup>a</sup>                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung) |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▫ 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</li><li>▫ 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)</li><li>▫ Kinder mit Trisomie 21</li><li>▫ Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 [+6]) geboren wurden</li></ul> <p>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.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch</p> |                                                                                                |

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  $\leq 35$  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  $\leq 6$  Monate bei Beginn der 1. RSV-Saison entsprechend dem Therapiehinweis. Der Anteil der frühgeborenen Kinder im Alter von  $\geq 6$  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  $\leq 6$  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 <sup>a</sup>                                                    | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung) | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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</li> <li>▫ Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)</li> <li>▫ Kinder mit Trisomie 21</li> <li>▫ Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 [+6]) geboren wurden</li> </ul> <p>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.</p> <p>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.

## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Clesrovimab

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung) |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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</li> <li>▫ 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)</li> <li>▫ Kinder mit Trisomie 21</li> <li>▫ Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 [+6]) geboren wurden</li> </ul> <p>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 [1] ist zu berücksichtigen.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch</p> |                                                                                                |

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) [1] 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. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Clesrovimab (Stand zum 20.04.2026)
- bibliografische Recherche zu Clesrovimab (letzte Suche am 23.04.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Clesrovimab (letzte Suche am 24.04.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Clesrovimab (letzte Suche am 24.04.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Clesrovimab (letzte Suche am 15.06.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studienkategorie                                                  |                                             |                            | Verfügbare Quellen                 |                                                    |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| MK-1654-007                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ja                                                                | ja                                          | nein                       | ja [3]                             | ja [4-6]                                           | ja [7]                          |
| <p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |                                                                   |                                             |                            |                                    |                                                    |                                 |

#### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie MK-1654-007 zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

| Studie      | Studien-design                                    | Population                                                                                                                                                                                                                                                                            | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer                                                                                                                                                                                                                                                   | Ort und Zeitraum der Durchführung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup> |
|-------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| MK-1654-007 | RCT, teilweise verblindet <sup>b</sup> , parallel | Kinder im Alter < 1 Jahr <sup>c</sup> in ihrer 1. RSV-Saison<br><u>Frühgeborenen-Gruppe:</u><br>▪ Frühgeborene mit einem GA ≤ 35 Wochen ohne BPD / CHD<br><u>BPD / CHD-Gruppe:</u><br>▪ Kinder mit BPD <sup>d</sup> oder<br>▪ Kinder mit hämodynamisch signifikantem CHD <sup>e</sup> | Clesrovimab (N = 502)<br>Palivizumab (N = 501)                      | Screening: bis zu 7 Tage<br><br>Behandlung:<br>Clesrovimab: bis einschließlich Tag 28 (1 Dosis Clesrovimab + 1 Dosis Placebo)<br>Palivizumab: bis maximal einschließlich Tag 120 (3–5 Dosen)<br><br>Nachbeobachtung <sup>f, g</sup> : bis Tag 365 nach Dosis 1 | 109 Studienzentren in:<br>Australien, Chile, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Hongkong, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Norwegen, Peru, Puerto Rico, Singapur, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA<br><br>11/2021–08/2025<br>Datenschnitte <sup>h</sup> :<br>05.02.2024 <sup>i</sup><br>11.04.2025 <sup>j</sup><br>01.08.2025 (finale Analyse) | primär: UEs<br>sekundär: Morbidität                 |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studien-<br>design | Population | Interventionen (Zahl<br>der randomisierten<br>Patientinnen und<br>Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer<br>Endpunkt;<br>sekundäre<br>Endpunkte <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studie wurde in der 1. RSV-Saison für 2 Dosierungen doppelblind durchgeführt. Eine Entblindung fand an Tag 60 zum Zeitpunkt der 3. Dosis im Kontrollarm statt. Die weitere Behandlungsdauer im Kontrollarm (maximal bis zu 5 Dosen) und die gesamte 2. RSV-Saison wurde in einem offenen Studiendesign durchgeführt.</p> <p>c. Kinder, für die gemäß nationaler oder lokaler Richtlinien oder Empfehlungen eine Therapie mit Palivizumab angezeigt ist</p> <p>d. Kinder mit BPD aufgrund von Frühgeburtlichkeit gemäß American Academy of Pediatrics [8] (<math>GA \leq 32</math> Wochen, gemäß Einschlusskriterien mit einer notwendigen therapeutischen Maßnahme [zusätzlicher Sauerstoff, Bronchodilatoren oder chronische systemische Kortikosteroide] nach der Geburt für mindestens 28 Tage oder gemäß anderen nationalen oder lokalen Richtlinien oder Empfehlungen)</p> <p>e. Gemäß Einschlusskriterien beinhaltet das eine unkorrigierte oder palliative zyanotische oder azyanotische Erkrankung in Verbindung mit dokumentierter pulmonaler Hypertonie (z. B. systolischer pulmonaler Arteriendruck <math>\geq 40</math> mmHg oder <math>\geq \frac{1}{2}</math> des systolischen Blutdrucks) oder der Notwendigkeit einer täglichen Medikamenteneinnahme zur Behandlung einer Herzinsuffizienz oder nach Diagnose durch eine Kinderkardiologin / einen Kinderkardiologen (entsprechend American Academy of Pediatrics [8]), alternativ gemäß anderen nationalen oder lokalen Richtlinien oder Empfehlungen</p> <p>f. Die Studie umfasst 2 RSV-Saisons; Kinder, die die Einschlusskriterien für eine Behandlung mit Clesrovimab in der 2. RSV Saison erfüllten, starteten die Beobachtung für die 2. RSV-Saison zwischen Tag 246 bis Tag 393 nach der 1. Dosis in der 1. RSV-Saison, je nachdem wann sie in die Studie eingeschlossen wurden. Kinder, die nicht in der 2. RSV-Saison behandelt wurden, wurden für SUEs bis zum Tag 365 nach Dosis 1 in der 1. RSV-Saison beobachtet.</p> <p>g. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>h. Zudem wurde ein weiterer Datenschnitt im Rahmen eines Safety Update Report für die FDA durchgeführt.</p> <p>i. 1. Interimsanalyse gemäß supplemental SAP vom 18.05.2022, nachdem 624 Kinder mindestens 240 Tage nach der 1. Dosis in der 1. RSV-Saison nachbeobachtet wurden</p> <p>j. Interimsanalyse 2 (nicht präspezifiziert)</p> <p>BPD: bronchopulmonale Dysplasie; CHD: angeborener Herzfehler; GA: Gestationsalter; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SAP: statistischer Analyseplan; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                    |            |                                                                              |              |                                   |                                                              |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervention                                                                   | Vergleich                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MK-1654-007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Clesrovimab 105 mg i. m. an Tag 1 <sup>a</sup><br>+<br>Placebo i. m. an Tag 28 | Palivizumab 15 mg/kg Körpergewicht i. m.<br><br>3–5 Dosen <sup>a, b</sup> an Tag 1, 28, 60, 90 und 120 |
| <b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine ECMO oder eine kontinuierliche positive Atemwegsdruckbeatmung erforderlich zum Studienbeginn oder voraussehbar bis 60 Tage nach Studienbeginn</li> <li>▪ mechanische Beatmung zu Studienbeginn</li> <li>▪ Impfstoffe oder monoklonale Antikörper zur Vorbeugung von RSV einschließlich einer RSV-Impfung der Mutter während der Schwangerschaft</li> <li>▪ andere monoklonale oder polyklonale Antikörper bis zu 30 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ Status nach Transplantation eines Organs oder von Knochenmark und systemische immunsuppressive Therapie</li> </ul> <b>Erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle empfohlenen Impfungen nach lokalen / nationalen Leitlinien</li> <li>▪ zugelassene COVID-19-Impfungen (nur mRNA-Impfstoffe, adenovirale Vektorimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe)</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Impfstoffe oder monoklonale Antikörper zur Vorbeugung von RSV</li> <li>▪ andere monoklonale oder polyklonale Antikörper bis zu 60 Tage nach 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ Herztransplantation innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung geplant oder während der Studie erwartet</li> <li>▪ chirurgische Korrektur, die zu einer hämodynamisch unbedeutenden CHD führt oder kardiochirurgischer Eingriff, der einen kardiopulmonalen Bypass erfordert, erwartet innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung</li> <li>▪ prophylaktische Behandlung für Injektionsreaktionen</li> </ul> |                                                                                |                                                                                                        |
| <p>a. Wenn ein Kind während der RSV-Saison eine ECMO erhält oder sich einem chirurgischen Eingriff aufgrund eines CHD unterzieht, bei dem während der Operation ein kardiopulmonaler Bypass eingesetzt werden muss, kann nach dem chirurgischen Eingriff nach Rücksprache mit dem Sponsor eine zusätzliche Dosis verabreicht werden.</p> <p>b. Anzahl der Dosen abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt das Kind relativ zur RSV-Saison in die Studie eingeschlossen wurde (siehe Fließtext).</p> <p>CHD: angeborener Herzfehler; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; i. m.: intramuskulär; mRNA: Boten-RNA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: respiratorisches Synzytial-Virus</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                |                                                                                                        |

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. Mit dem Studieneinschluss wurde ungefähr 4 Wochen vor dem voraussichtlichen Beginn der RSV-Saison begonnen und er endete vor dem voraussichtlichen Peak der RSV-Saison (nach ungefähr 17 Wochen einer durchschnittlichen RSV-Saison). Die RSV-Saison wurde für jede Region auf Basis der regionalen Daten vorangegangener RSV-

Saisons durch den Sponsor definiert. Die Studie umfasst 2 Gruppen: eine Frühgeborenen-Gruppe (geboren in einem Gestationsalter von  $\leq 35$  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).

Kinder mit BPD wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie mindestens 28 Tage nach Geburt eine medizinische Intervention gemäß American Academy of Pediatrics (AAP) [8] erhalten haben. Gemäß Einschlusskriterien konnte die medizinische Intervention allerdings neben in der AAP-Definition genanntem zusätzlichem Sauerstoff auch Bronchodilatoren oder chronische systemische Kortikosteroide beinhalten. Alternativ konnte eine BPD, die nach anderen lokalen oder nationalen Richtlinien definiert war, vorliegen.

Kinder mit CHD mussten einen hämodynamisch signifikanten CHD aufweisen. Das beinhaltet gemäß Einschlusskriterien eine unkorrigierte oder palliative zyanotische oder azyanotische Erkrankung in Verbindung mit dokumentierter pulmonaler Hypertonie (z. B. systolischer pulmonaler Arteriendruck  $\geq 40$  mmHg oder  $\geq \frac{1}{2}$  des systolischen Blutdrucks) oder der Notwendigkeit einer täglichen Medikamenteneinnahme zur Behandlung einer Herzinsuffizienz oder nach Diagnose durch eine Kinderkardiologin / einen Kinderkardiologen. Gemäß Einschlusskriterien entspricht das den Kriterien der AAP [8]. Alternativ konnte die CHD auch nach anderen lokalen oder nationalen Richtlinien oder Empfehlungen definiert sein.

Bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde für einen Teil der Kinder festgelegt, ob sie in der 2. RSV-Saison ggf. eine erneute Sekundärprophylaxe mit Clesrovimab erhalten sollten. Die Eignung für eine erneute Sekundärprophylaxe wurde vor der 2. RSV-Saison an Tag 240 nach der 1. Dosis anhand teilweise erweiterter Einschlusskriterien überprüft. Für die Frühgeborenen-Gruppe war das unter anderem das Vorliegen einer Trisomie 21, Kinder mit CHD mussten weiterhin einen hämodynamisch signifikanten CHD aufweisen oder nach Operation des CHD weiterhin Medikamente zur Behandlung des CHD erhalten (siehe auch Abschnitt I 4.1). Für Kinder mit BPD gab es keine erweiterten Einschlusskriterien. Diese Kinder erhielten dann, unabhängig von der Behandlung in der 1. RSV-Saison (Clesrovimab oder Palivizumab) eine Sekundärprophylaxe mit Clesrovimab. Eine Behandlung in der 2. RSV-Saison ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie nicht vom Anwendungsgebiet von Clesrovimab umfasst ist.

Kinder, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie auf eine mechanische Beatmung angewiesen waren, wurden nicht eingeschlossen. Ebenfalls wurden Kinder, die bereits einen Impfstoff oder einen monoklonalen Antikörper zur Vorbeugung von RSV erhalten haben, einschließlich einer RSV-Impfung der Mutter während der Schwangerschaft, nicht eingeschlossen. Kinder durften für einen Studieneinschluss zudem innerhalb von 7 Tagen vor der 1. Dosis keine Symptome einer Erkrankung der unteren Atemwege gehabt haben.

Insgesamt wurden 1003 Kinder in die Studie eingeschlossen. Die Kinder wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Clesrovimab (N = 502) oder Palivizumab (N = 501) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Studieneinschlusskriterium (BPD, CHD, weder BPD noch CHD und < 29 Schwangerschaftswochen und weder BPD noch CHD und ≥ 29 Schwangerschaftswochen) und Region (nördliche Hemisphäre vs. südliche Hemisphäre). Von den Kindern, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, waren 611 Kinder in der Frühgeborenen-Gruppe und 386 Kinder in der BPD / CHD-Gruppe. Die geplante Nachbeobachtung betrug für alle Kinder mindestens 365 Tage nach der 1. Dosis in der 1. RSV-Saison. Kinder konnten vor oder während ihrer 1. RSV-Saison eingeschlossen werden. Es gibt keine Angaben darüber, wie viele Kinder zu welchem Zeitpunkt relativ zur RSV-Saison eingeschlossen wurden.

Clesrovimab und Palivizumab wurden jeweils gemäß Fachinformation [9,10] dosiert. Im Interventionsarm wurde Clesrovimab und im Vergleichsarm Palivizumab 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. Bei der Gabe von Palivizumab besteht gemäß Fachinformation keine zeitliche Begrenzung auf einen Zeitraum von 5 Monaten. Es wird jedoch beschrieben, dass die meiste Erfahrung mit 5 monatlichen Injektionen während einer RSV-Saison gesammelt wurde [9], weshalb die Beschränkung der Palivizumab-Gabe auf maximal 5 Dosen adäquat erscheint.

Wenn ein Kind während der RSV-Saison einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder einem chirurgischen Eingriff wegen eines angeborenen Herzfehlers unterzogen wurde und während des chirurgischen Eingriffs einen kardiopulmonalen Bypass benötigte, konnte in beiden Behandlungsarmen nach Rücksprache mit dem Sponsor nach der Operation eine zusätzliche Dosis Studienmedikation, verabreicht werden. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich der Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen.

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.

## Datenschnitte

Für die Studie MK-1654-007 wurden folgende Datenschnitte durchgeführt:

- Datenschnitt vom 05.02.2024 (präspezifizierte Interimsanalyse): geplante Auswertung, wenn die Aufnahme der Kinder in die Studie langsamer als erwartet verlief, nachdem mindestens 600 Kinder mindestens 240 Tage nach der 1. Dosis in der 1. RSV-Saison

nachbeobachtet wurden. Die Auswertungen umfassen nur Kinder, die den Besuch an Tag 60 abgeschlossen haben und somit mindestens 42 Tage für UEs nachbeobachtet wurden.

- Datenschnitt vom 26.09.2024 (Safety Update Report, nicht-präspezifiziert): gemäß pU angefordert von der Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens für den Safety Update Report
- Datenschnitt vom 11.04.2025 (nicht-präspezifizierte Interimsanalyse): gemäß pU durchgeführt nach Abschluss der 1. RSV-Saison; enthält die finale Analyse zu allen Endpunkten für die 1. RSV-Saison. Nach Angaben des pU wurden Daten der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ausgewertet, zu diesem Datenschnitt wurde aber kein Studienbericht erstellt
- Datenschnitt vom 01.08.2025 (finale Analyse): geplant nachdem 1000 Kinder in die Studie eingeschlossen und in der 1. RSV-Saison mindestens bis Tag 365 nach der 1. Dosis nachbeobachtet worden waren, sowie für Kinder, die in der 2. RSV-Saison behandelt wurden und mindestens bis Tag 180 nach der 1. Dosis in der 2. RSV-Saison nachbeobachtet worden waren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle relevanten Endpunkte die Daten aus dem finalen Datenschnitt (Datenschnitt vom 01.08.2025) herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Geplante Nachbeobachtung                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunktkategorie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                   |
| <b>Endpunkt</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                   |
| <b>MK-1654-007</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                   |
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |
| Gesamt mortalität <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | bis Studienende <sup>b</sup>                                                      |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |
| RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | bis Tag 180 nach der 1. Dosis                                                     |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | nicht erhoben                                                                     |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                   |
| nicht-schwerwiegende /schwere UEs <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | bis Tag 42 im Interventionsarm, bis maximal Tag 134 im Vergleichsarm <sup>c</sup> |
| SUEs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | bis Studienende <sup>b</sup>                                                      |
| <p>a. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Das Studienende war geplant, nachdem 1000 Kinder in die Studie eingeschlossen worden waren und die Nachbeobachtung abgeschlossen hatten. Kinder, die ausschließlich in der 1. RSV-Saison die Studienmedikation erhielten, wurden mindestens 365 Tage nach der ersten Dosis beobachtet. Kinder, die in der 2. RSV-Saison eine Sekundärprophylaxe mit Clesrovimab erhielten, wurden mindestens 180 Tage nach Dosierung in der 2. RSV-Saison beobachtet. SUEs wurden bis zum Protokoll-Amendment 3 (25.09.2024) auch darüber hinaus weiterhin vollständig erfasst. Nach Amendment 3 erfolgte eine Meldung nur noch dann, wenn sie von der Prüferin / dem Prüfer als bedingt durch die Studienmedikation eingestuft wurden. Kinder, die in der 2. RSV-Saison behandelt wurden, wurden für die Auswertung nur bis zum letzten Tag vor der 1. Dosis in der 2. RSV-Saison für die SUEs einschließlich Mortalität berücksichtigt.</p> <p>c. Nach Tag 42 wurden im Vergleichsarm die nicht-schwerwiegenden und schweren UEs jeweils für 14 Tage nach jeder weiteren Dosis beobachtet. Eine postoperative Zusatzdosis war nach ECMO oder CHD-Operation mit kardiopulmonalem Bypass möglich, danach wurden nicht-schwerwiegende / schwere UEs für weitere 42 Tage (im Interventionsarm) bzw. 14 Tage (im Vergleichsarm) beobachtet.</p> <p>CHD: angeborener Herzfehler; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                                                                                   |

Die Beobachtung für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) erfolgte bis zum Studienende. In Modul 4 A wurden für Auswertungen dieser Endpunkte Ereignisse der Kinder, die in der 2. RSV-Saison Clesrovimab erhielten, nur bis zum letzten Tag vor der 1. Dosis in der 2. RSV-Saison berücksichtigt.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte nicht-schwerwiegende sowie schwere unerwünschte Ereignisse (UEs), die nicht gleichzeitig ein SUE darstellen und hierüber erfasst wurden, sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung im Interventionsarm mit der Studienmedikation (zuzüglich 14 Tage) erhoben wurden. Im Vergleichsarm wurden nicht-schwerwiegende und schwere UEs (die nicht gleichzeitig ein SUE darstellen und hierüber erfasst wurden), nach Tag 42 nicht durchgehend, sondern nur jeweils

14 Tage nach jeder weiteren Dosis beobachtet. Um eine verlässliche Aussage zu diesen Endpunkten zu gewährleisten, wäre es hingegen erforderlich, dass diese – wie das Überleben und SUEs – über den gesamten Zeitraum bis zum Studienende erhoben werden.

Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden bis Tag 180 nach der 1. Dosis beobachtet.

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

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) [1] adressiert sind und für die somit eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe besteht. Laut Therapiehinweis ist für folgende Kinder  $\leq 12$  Lebensmonaten mit hohem Risiko für einen schweren Infektionsverlauf eine Sekundärprophylaxe zum Beginn der RSV-Saison angezeigt:

- Kinder, die wegen BPD 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 CHD (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  $\leq 6$  Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 Schwangerschaftswochen [+6]) geboren wurden

Der pU legt zur Studie MK-1654-007 Ergebnisse für die Gesamtpopulation vor. 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 [1] 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  $\leq 6$  Monate bei Beginn der 1. RSV-Saison entsprechend dem Therapiehinweis. Der Anteil der frühgeborenen Kinder im Alter von  $\geq 6$  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  $\leq 6$  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 nach der Geburt mindestens 28 Tage medizinische Maßnahmen aufgrund der BPD erhalten haben (entsprechend AAP [8]). Wie bereits weiter oben beschrieben, durften an der Studie allerdings 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 Therapiehinweis 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 (siehe Abschnitt I 4.2). Auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MK-1654-007 können daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### **Charakteristika der Studienpopulation**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Clesrovimab<br>N <sup>a</sup> = 498 | Palivizumab<br>N <sup>a</sup> = 499 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Studie MK-1654-007</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |                                     |
| Alter bei Randomisierung [Monate], MW (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3,0 (2,0)                           | 3,1 (2,4)                           |
| Geschlecht [w / m], %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 49 / 51                             | 50 / 50                             |
| Alterskategorie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                     |                                     |
| < 6 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 455 (91)                            | 429 (86)                            |
| ≥ 6 – 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 35 (7)                              | 57 (11)                             |
| ≥ 9 Monate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 8 (2)                               | 13 (3)                              |
| Abstammung, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |                                     |
| Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 (1,0)                             | 9 (2)                               |
| Asiatisch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 90 (18)                             | 86 (17)                             |
| Schwarz oder Afroamerikaner                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 81 (16)                             | 85 (17)                             |
| Mehrere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 66 (13)                             | 62 (12)                             |
| Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5 (1)                               | 2 (< 1)                             |
| Weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 250 (50)                            | 255 (51)                            |
| Fehlend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 (< 1)                             | 0 (0)                               |
| Studieneinschlusskriterium, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |                                     |
| CHD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 54 (11)                             | 52 (10)                             |
| BPD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 138 (28)                            | 142 (29)                            |
| Weder BPD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 41 (8)                              | 38 (8)                              |
| Weder BPD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 265 (53)                            | 267 (54)                            |
| Trisomie 21, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6 (1)                               | 12 (2)                              |
| Therapieabbruch, n (%) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | k. A.                               | k. A.                               |
| Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 37 (7)                              | 39 (8)                              |
| <p>a. Anzahl randomisierter Kinder, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben.</p> <p>b. Im Interventionsarm gab es 14 Kinder, die die 2. Dosis (Placebo) nicht erhalten haben. Im Vergleichsarm haben 5 Kinder die 2. Dosis und 14 Kinder die 3. Dosis nicht erhalten. Es gibt keine Angaben dazu, wie viele Kinder im Vergleichsarm aufgrund des Zeitpunkts des Studieneinschlusses relativ zur RSV-Saison eine 4. und 5. Dosis hätten erhalten sollten. Es gab keine Therapieabbrüche wegen UEs.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Kinder): Widerruf der Eltern / Erziehungsberechtigten (3 % vs. 4 %), Lost To Follow-Up (2 % vs. 3 %). Die Angaben umfassen außerdem Kinder, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 2 % vs. Kontrollarm: 1 %).</p> <p>CHD: angeborener Herzfehler; BPD: bronchopulmonale Dysplasie; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p> |                                     |                                     |

Die Charakteristika der Kinder sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie MK-1654-007 weitgehend ausgeglichen. Die Kinder waren bei Randomisierung im Interventionsarm im Mittel 3,0 und im Vergleichsarm 3,1 Monate alt. Es wurden 49 % bzw. 50 % Mädchen in die Studie eingeschlossen. In beiden Armen waren die meisten Kinder (91 % bzw. 86 %) < 6 Monate alt. In beiden Behandlungsarmen hatten 11 % bzw. 10 % der Kinder einen CHD und 28 % bzw. 29 % eine BPD. Zum Anteil der Therapieabbrüche gibt es keine Angaben, allerdings haben im Interventionsarm > 99 % die erste Dosis (Clesrovimab) und 96 % die zweite Dosis (Placebo) erhalten. Im Vergleichsarm haben > 99 % die 1. Dosis, 99 % die 2. Dosis, 97 % die 3. Dosis, 79 % die 4. Dosis und 65 % die 5. Dosis Palivizumab erhalten. In den Behandlungsarmen gab es 3 bzw. 2 ungeplante Dosen nach einer ECMO oder einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass während der RSV-Saison. Der Anteil an Studienabbrüchen war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (7 % vs. 8 %).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie                                                                                                                                  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung <sup>a</sup>   |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                         |                                               |                                 | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen |                                       |                          |                                       |
| MK-1654-007                                                                                                                             | ja                                            | ja                              | nein                       | nein                 | ja                                    | ja                       | niedrig                               |
| a. Die Kinder sowie die behandelnden Personen waren bis Tag 60 nach der 1. Dosis verblindet.<br>RCT: randomisierte kontrollierte Studie |                                               |                                 |                            |                      |                                       |                          |                                       |

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

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie MK-1654-007 eine multizentrische Studie sei, die unter anderem Studienzentren in Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Italien, Spanien und Griechenland umfasse. Die Studie weise eine robuste Methodik, eine große Stichprobe sowie klinisch relevante Endpunkte auf. Diese Endpunkte korrelieren aus Sicht des pU direkt mit Versorgungsindikatoren im deutschen Gesundheitssystem, insbesondere Hospitalisierungsraten und Belastung von pädiatrischen Intensivkapazitäten. Auch würden die

demografischen und klinischen Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer die in Deutschland zu schützende Zielpopulation abbilden. So sei die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen worden. Die Ergebnisse ließen sich daher aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Clesrovimab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs, operationalisiert als Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Endpunkte                     |                                                          |                                    |      |                          |                   |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|------|--------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Gesamtmortalität <sup>a</sup> | RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege <sup>b</sup> | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Schwere UEs <sup>c</sup> | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs   |
| MK-1654-007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ja                            | ja                                                       | nein <sup>d</sup>                  | ja   | ja                       | ja                | nein <sup>e</sup> |
| <p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten Hospitalisierung und ambulante Behandlung, jeweils aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>d. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.</p> <p>e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                               |                                                          |                                    |      |                          |                   |                   |

### Anmerkungen zu Endpunkten

#### **RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege**

Bei dem Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Er umfasst die Komponenten RSV-bedingte Hospitalisierung und RSV-bedingte ambulante Versorgung.

Zur Erfassung von auftretenden respiratorischen Erkrankungen wurden in der Studie MK-1654-007 respiratorische Symptome nach der 1. Dosisgabe an Tag 3, Tag 7 und ab Tag 14 bis Tag 180 wöchentlich erfasst. Dabei wurde das Auftreten bzw. die Verschlechterung von Symptomen akuter Atemwegserkrankungen (Husten, verstopfte Nase, Fieber oder Probleme bei der Nahrungsaufnahme), sowie Symptome von Erkrankungen der unteren Atemwege (siehe unten) entweder mittels Patiententagebuch oder telefonisch abgefragt. Zusätzlich wurden die gesetzlichen Vertreter der Kinder am Tag der 1. Dosis darüber aufgeklärt, Symptome, die auf eine Infektion der Atemwege hindeuten oder andere auffällige Symptome sowie stationäre oder ambulante Besuche proaktiv beim Studienzentrum zu melden. Bei Auftreten der oben genannten Symptome, Verschlechterung oder Auftreten von neuen Anzeichen oder Symptomen einer Infektion der unteren Atemwege während einer bestehenden Infektion, sowie bei stationären oder ambulanten ärztlichen Untersuchungen sollten die Kinder innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn bis maximal innerhalb von 12 Tagen im Studienzentrum vorstellig werden und eine Untersuchung von

Atemwegserkrankungen durch die Prüferin / den Prüfer oder einen medizinisch qualifizierten Beauftragten stattfinden.

Ein Nasen-Rachen-Abstrich sollte bei jeglichen Anzeichen oder Symptomen einer Atemwegserkrankung erfolgen, um einen Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) auf RSV durchzuführen. Der Nasen-Rachen-Abstrich sollte sowohl bei neu auftretenden Symptomen sowie bei neuen oder Verschlechterung von bestehenden Symptomen einer Infektion der unteren Atemwege spätestens 12 Tage nach Einsetzen / Verschlechterung der Symptome durchgeführt und in einem Zentrallabor analysiert werden.

#### *Kriterien für eine bestätigte RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege*

Für die Feststellung einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege mussten für die beiden Komponenten Hospitalisierung und ambulante Versorgung definierte Kriterien erfüllt sein. Neben Husten und/oder Atembeschwerden war dies mindestens eines der Folgenden:

- Giemen
- Einziehen der Brustwand
- Rasselgeräusche
- Hypoxämie (Sauerstoffsättigung < 95 % in Raumluft auf Meereshöhe, Sauerstoffsättigung < 92 % in Raumluft bei  $\geq 1800$  Höhenmetern, oder 5 oder mehr Prozentpunkte unter der Baseline-Sauerstoffsättigung bei Kindern mit BPD oder CHD mit chronischer Hypoxämie)
- Tachypnoe (Alter < 2 Monate:  $\geq 60$  Atemzüge / min, Alter 2 bis 12 Monate:  $\geq 50$  Atemzüge / min, Alter > 12 bis 24 Monate:  $\geq 40$  Atemzüge / min)
- Dehydrierung aufgrund von Atemwegssymptomen

Zusätzlich musste ein per Nasen-Rachen-Abstrich positives RT-PCR-Testergebnis für eine RSV-Infektion aus einem Zentrallabor vorliegen.

Die erhöhte Atemfrequenz sowie die klinischen Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung stellen patientenrelevante Kriterien dar. Das Kriterium Hypoxämie ist hingegen das Ergebnis einer Messung mit einem Pulsoxymeter. Diese ist nicht zwangsläufig patientenrelevant. Jedoch liegen die festgelegten Grenzwerte für eine Hypoxämie in einem Bereich eines relevanten Sauerstoffmangels und nahe einem kritischen Bereich, der eine zusätzlichen Sauerstoffgabe erforderlich machen kann [11]. Aus diesem Grund wird das definierte Kriterium Hypoxämie in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevantes Kriterium eingestuft.

Bei der Erhebung des Endpunkts gibt es Unsicherheiten bezüglich des Nasen-Rachen-Abstrichs zur Bestätigung einer RSV-Infektion. Wie bereits beschrieben konnte der Nasen-Rachen-

Abstrich bis zu 12 Tage nach Einsetzen der Symptome erfolgen. Ein solcher Abstrich wird jedoch gemäß European Respiratory Society regelhaft bereits 4 Tage und gemäß Robert Koch Institut (RKI) zeitnah nach Symptombeginn empfohlen [12,13]. Darüber hinaus traten bei 9 % der randomisierten Kinder im Interventionsarm und 13 % der randomisierten Kinder im Vergleichsarm Atemwegssymptome auf, es wurde aber kein Nasen-Rachen-Abstrich gemäß Studienprotokoll durchgeführt. Es ist unklar, ob dies bedeutet, dass zumindest bei einem Teil der Kinder mit Symptomen einer Infektion der unteren Atemwege gar kein Nasen-Rachen-Abstrich durchgeführt wurde und damit potenziell RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege nicht als solche klassifiziert wurden. Insgesamt ergibt sich daher für den vorliegenden Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt I 4.2).

#### *Relevante Auswertung des kombinierten Endpunkts*

RSV-Infektionen der unteren Atemwege, die zur Hospitalisierung führen, sind potenziell schwerer als RSV-Infektionen der unteren Atemwege, die im Rahmen einer ambulanten Versorgung behandelt werden können. Allerdings ist für die vorliegende Nutzenbewertung das Auftreten jeglicher RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege, unabhängig von der sich entwickelnden Schwere, relevant. Daher wird der kombinierte Nutzenendpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung in seiner Gesamtheit herangezogen.

Zum kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege liegen Auswertungen bis 150 sowie 180 Tage nach Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation vor.

Der pU zieht in Modul 4 A Auswertungen des kombinierten Endpunkts bis zu Tag 150 nach der 1. Dosis heran. Zusätzlich stellt er die Auswertung zu Tag 180 ergänzend als sogenannte Sensitivitätsanalyse 1 dar. Bis Tag 150 trat bei 15 Kindern im Interventionsarm und bei 16 Kindern im Vergleichsarm eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege auf. Bis Tag 180 kam im Interventionsarm noch 1 Ereignis hinzu. Für die Endpunkte der Morbidität wäre eine längere Beobachtungsdauer von 365 Tagen wünschenswert, da RSV-Infektionen auch außerhalb der 150-tägigen Beobachtungsdauer auftreten können. Um ein vollständiges Bild über die aufgetretenen RSV-Infektionen zu erhalten, ist grundsätzlich der längst-mögliche Beobachtungszeitraum vor Beginn der 2. RSV Saison sinnvoll. In der vorliegenden Situation wird daher der Zeitraum von 180 Tagen nach der 1. Dosis betrachtet. Es ist anzumerken, dass sich für den Vergleich von Clesrovimab gegenüber Palivizumab an den Auswertungszeitpunkten Tag 150 und Tag 180 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

#### *Weitere Auswertungen des pU*

Zusätzlich stellt der pU in Modul 4 A eine post hoc (nach der Interimsanalyse) definierte Analyse zu RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege zu Tag 150 und Tag 180 dar (vom pU Post hoc Analyse 1 [Tag 150] und Post hoc Analyse 2 [Tag 180] genannt). In der vorgelegten Operationalisierung mussten neben den Symptomen Husten oder

Atembeschwerden entgegen der präspezifizierten Operationalisierung mindestens 2 weitere Symptome vorliegen. Ein Symptom musste dabei Giemen, Pfeifen oder Rasselgeräusche sein und mindestens ein Symptom Einziehen der Brustwand, Hypoxämie, Tachypnoe oder Dehydrierung aufgrund von Atemwegssymptomen. Zusätzlich musste ein RSV-positiver Nachweis mittels RT-PCR aus einem Nasen-Rachen-Abstrich vorliegen. Eine weitere präspezifizierte Auswertung zu RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege zu Tag 150 (Sensitivitätsanalyse 2) bezeichnet der pU als schwere RSV-bedingte Infektion der Atemwege. Diese war über das Vorliegen von Husten und / oder Atembeschwerden sowie zusätzlich einer schweren Hypoxämie (Sauerstoffsättigung < 90 % in Raumluft auf Meereshöhe, Sauerstoffsättigung < 87 % in Raumluft bei  $\geq 1800$  m) oder dem Bedarf an einer High-flow-Nasenkanüle, Sauerstoffmaske oder mechanischer Beatmungsunterstützung definiert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die weiter oben beschriebene präspezifizierte Operationalisierung als hinreichend für die Abbildung RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege betrachtet. Die zusätzlichen Auswertungen werden daher nicht herangezogen. Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse der zusätzlichen Auswertungen für den Vergleich von Clesrovimab gegenüber Palivizumab jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigen.

### **Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen**

Die Auswertungen der Gesamtraten der SUEs und schweren UEs umfassen potenziell Ereignisse, die der Symptomatik einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege zugeordnet werden können, wie z. B. die bevorzugten Begriffe (PT) Atemwegsinfektionen, Pneumonie, Bronchiolitis. Eindeutig erkrankungsbezogene Ereignisse wie die PTs RSV-Bronchiolitis und RSV-Infektion gehen nur wenige in die Auswertung ein. Für eine adäquate Bewertung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind Auswertungen zu SUEs und schweren UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse notwendig. In der vorliegenden Datensituation ist jedoch auf Basis der Angaben zu häufigen UEs hinreichend sichergestellt, dass die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nicht relevant beeinflusst werden (siehe I Anhang C). Die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **SUEs**

SUEs sollten in der Studie MK-1654-007 bis Protokoll-Amendment 3 (25.09.2024) bis zum Studienende beobachtet werden (siehe Tabelle 8). Danach erfolgte eine Meldung von SUEs nach Tag 365 in der 1. RSV-Saison bzw. bei einer erneuten Sekundärprophylaxe in der 2. RSV-Saison nach Tag 180 der 2. RSV-Saison nur noch dann, wenn sie von der Prüferärztin / dem Prüferarzt als durch die Studienmedikation bedingt eingestuft wurden. Kinder wurden für SUEs im Median 25,8 Monate im Interventionsarm und 25,7 Monate im Vergleichsarm beobachtet.

Die maximale Beobachtungszeit betrug in beiden Armen 44 Monate. Die laut Studienprotokoll geplante Auswertung der SUEs ausschließlich für den Zeitraum der Teilnahme an der 1. RSV-Saison, (maximal 365 Tage nach der 1. Dosis) wurde vom pU nicht vorgelegt.

In die Auswertungen zu SUEs in Modul 4 A geht für Kinder, die nur in der 1. RSV-Saison eine Sekundärprophylaxe erhielten, die gesamte Beobachtungsdauer bis zum Studienende ein. Für Kinder, die in der 2. RSV-Saison behandelt wurden, wurde die Beobachtungsdauer bis zum letzten Tag vor der erneuten Behandlung mit Clesrovimab in der 2. RSV-Saison berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist prinzipiell sachgerecht, da somit patientenindividuell die längste verfügbare Beobachtungsdauer unter fachinformationskonformer Behandlung (1 Dosis Clesrovimab in der 1. RSV-Saison) in die Auswertung eingeht. Allerdings ist durch das oben beschriebene Protokoll-Amendment nicht sichergestellt, dass alle bis Studienende aufgetretenen SUEs erfasst wurden, da nach Tag 365 nur noch SUEs mit einem vermuteten Kausalzusammenhang erhoben wurden. Eine vollständige Erhebung aller SUEs ist somit nicht gewährleistet. Zudem hing die in die Auswertung eingehende Beobachtungsdauer für den Endpunkt SUEs davon ab, ob in der 2. RSV-Saison eine erneute Sekundärprophylaxe mit Clesrovimab erfolgte. Zwar wurde eine erneute Sekundärprophylaxe grundsätzlich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses festgelegt, allerdings hing die tatsächliche Gabe einer Sekundärprophylaxe in der 2. RSV-Saison von Kriterien ab, die sich im Verlauf der Studie ändern konnten (Verlaufsparemeter). Das bedeutet, dass für einen Teil der eingeschlossenen Kinder die berücksichtigte Beobachtungsdauer im Endpunkt SUEs bis Studienende oder nur bis zur erneuten Gabe der Sekundärprophylaxe in der 2. RSV-Saison nicht auf die vor Studienbeginn durch Randomisierung festgelegte Behandlung zurückzuführen ist. Ob die durch die Randomisierung erreichte Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen ab der erneuten Dosis der Sekundärprophylaxe in der 2. RSV-Saison im Endpunkt SUEs noch gewährleistet ist, bleibt unklar.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses kam gemäß Studienprotokoll für alle Kinder der BPD / CHD-Gruppe eine Sekundärprophylaxe mit Clesrovimab in der 2. RSV-Saison infrage (106 Kinder mit CHD und 280 Kinder mit BPD). Um eine Sekundärprophylaxe in der 2. RSV-Saison erhalten zu können, mussten Kinder mit CHD in der 2. RSV-Saison weiterhin einen hämodynamisch signifikanten CHD haben oder nach Operation des CHD immer noch auf Medikamente zur Behandlung des CHD angewiesen sein. Für Kinder mit BPD gab es keine erweiterten Einschlusskriterien für die 2. RSV-Saison. Aus der Frühgeborenen-Gruppe kam zu Studienbeginn für Kinder mit Trisomie 21, zystischer Fibrose mit ernährungsbedingter Beeinträchtigung (z. B. Körpergewicht < 10. Perzentil zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) und Kinder der indigenen Bevölkerung Amerikas oder Alaskas oder andere indigene Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem RSV-Risiko eine erneute Sekundärprophylaxe in der 2. RSV-Saison infrage. Wie viele Kinder aus der Frühgeborenen-Gruppe sich damit für die Gabe von Clesrovimab in der 2. RSV-Saison qualifizierten, ist unklar. Unabhängig von den zuvor

genannten Kriterien für eine erneute Sekundärprophylaxe in der 2. RSV-Saison konnten Kinder ausgeschlossen werden, wenn es aus Sicht der Prüferärztin / des Prüferarztes weitere Gründe gab, die die im Rahmen der Studie erforderlichen Auswertungen beeinträchtigen konnten. In der 2. RSV-Saison erhielten 43 von 106 Kindern mit CHD zu Studienbeginn und 229 von 280 Kindern mit BPD zu Studienbeginn erneut eine Sekundärprophylaxe mit Clesrovimab. Aus der Frühgeborenen-Gruppe erhielten 4 Kinder erneut eine Sekundärprophylaxe. Ob der tatsächliche Anteil der Kinder mit einer erneuten Sekundärprophylaxe zumindest teilweise durch Änderungen der Patientencharakteristika im Laufe der Studie zustande kommt (z. B. Operation des hämodynamisch signifikanten CHD ohne weiterhin auf Medikamente angewiesen zu sein), ist unklar. Der Anteil der Kinder, der in der 2. RSV-Saison behandelt wurde, ist zwar zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (jeweils 138 Kinder aus jedem Behandlungsarm), es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass die Ein- bzw. Ausschlussgründe für die Behandlung in der 2. RSV-Saison zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich sind und die Strukturgleichheit der Gruppen ab Beginn der 2. RSV-Saison somit nicht gewährleistet ist.

In der vorliegenden Datensituation werden die in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen der SUEs trotz der beschriebenen Unsicherheiten herangezogen. Die Unsicherheiten die sich aus der Abhängigkeit der maximalen Beobachtungsdauer vom Verlauf verschiedener Patientencharakteristika ergeben und der SUEs, die nicht vollständig bis zum Studienende erfasst wurden, werden beim Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

#### *Schwere UEs und weitere spezifische UEs*

Die Schweregradeinteilung erfolgte in der Studie MK-1654-007 gemäß CTCAE-Kriterien, wobei ein schweres UE als ein UE von Grad  $\geq 3$  definiert ist. Schwere UEs sowie weitere spezifische UEs, die nicht gleichzeitig ein SUE darstellen und hierüber erfasst wurden, wurden in der Studie MK-1654-007 nur unvollständig erhoben. So erfolgte eine vollständige Erhebung in beiden Behandlungsarmen nur bis Tag 42 nach der 1. Dosis der Studienmedikation. Im Vergleichsarm wurden im Anschluss daran nach jeder weiteren Dosis Palivizumab UEs jeweils für 14 Tage erhoben. Daraus resultiert im Vergleich zur Gesamtstudiendauer im Interventionsarm eine deutlich verkürzte Nachbeobachtungsdauer und im Vergleichsarm eine ebenfalls verkürzte und zusätzlich mehrfach unterbrochene Erhebung der UEs. Der pU beschreibt, dass eine Ereigniszeitanalyse aufgrund der informativen Zensierung im Interventionsarm und der Unterbrechungen im Beobachtungszeitraum im Vergleichsarm nicht möglich sei. Die Einschätzung ist sachgerecht.

Der pU legt in Modul 4 A eine Auswertung der schweren UEs für den gesamten Beobachtungszeitraum analog den SUEs vor. Um die oben genannten Mängel bei der Erhebung der schweren UEs zu adressieren, zieht der pU aus den länger beobachteten SUEs alle Ereignisse heran, die gleichzeitig die Kriterien für schwere UEs erfüllen. Der pU gibt an,

dass 91,6 % der schweren UEs die Kriterien für ein SUE erfüllen. Darüber hinaus legt der pU eine geplante Analyse der schweren UEs nach 42 Tagen in beiden Behandlungsarmen als ergänzende Analyse in Modul 4 A vor.

Die Auswertung der schweren UEs über den gesamten Beobachtungszeitraum ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Es ist unklar, wie viele schwere UEs tatsächlich nach 42 bzw. 134 Tagen aufgetreten sind. Dies lässt sich aus den Angaben zu SUEs nicht ableiten. Für die Auswahl spezifischer UEs aus den häufigen UEs, sowie für die schweren UEs, ermöglicht ausschließlich der 42-Tage-Zeitraum einen geeigneten Vergleich zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist jedoch deutlich verkürzt und deckt im Vergleichsarm nicht die gesamte Therapiestrategie mit Palivizumab ab, die Aussagekraft ist daher deutlich eingeschränkt. Aussagen für den gesamten Beobachtungszeitraum analog der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität ist für die nicht-schwerwiegenden und schweren UEs somit nicht möglich. Hierfür wäre eine langfristige kontinuierliche Beobachtung aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen notwendig.

#### I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studienebene | Endpunkte                     |                                                          |                                    |                |                          |                   |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------------------|-------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              | Gesamtmortalität <sup>a</sup> | RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege <sup>b</sup> | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs           | Schwere UEs <sup>c</sup> | Abbruch wegen UEs | Spezifische UEs |
| MK-1654-007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N            | H <sup>d</sup>                | H <sup>d</sup>                                           | – <sup>e</sup>                     | H <sup>d</sup> | N                        | H <sup>f</sup>    | –               |
| <p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.<br/> b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten stationäre und ambulante Behandlung, jeweils aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege.<br/> c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥3.<br/> d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1<br/> e. Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben.<br/> f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |              |                               |                                                          |                                    |                |                          |                   |                 |

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und SUEs wird als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die potenziell unvollständige Beobachtung der SUEs nach Tag 365 bis zum Studienende, sowie die fragliche Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ab der 2. RSV-Saison (siehe Abschnitt I 4.1). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege wird ebenfalls als hoch eingestuft. Grund hierfür sind Unsicherheiten bezüglich der Endpunkterhebung (siehe Abschnitt I 4.1). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts schwere UEs wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird aufgrund fehlender Verblindung ab Tag 60 bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

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 (siehe Abschnitt I 3.2), führen insgesamt zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Auf Basis der Ergebnisse können somit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Clesrovimab mit Palivizumab bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu jeglicher Hospitalisierung bis Tag 150 sind ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs finden sich in I Anhang C. Da keine Abbrüche aufgrund von UEs aufgetreten sind, entfällt eine tabellarische Darstellung in I Anhang C.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                               | Clesrovimab |                                               | Palivizumab |                                               | Clesrovimab vs. Palivizumab            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                    | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>      |
| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                             |             |                                               |             |                                               |                                        |
| Studie MK-1654-007                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |                                               |             |                                               |                                        |
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |                                               |             |                                               |                                        |
| Gesamtmortalität <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                        | 497         | 8 (1,6)                                       | 499         | 4 (0,8)                                       | 2,01 [0,61; 6,63]; 0,248               |
| Morbidität (Tag 180)                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |                                               |             |                                               |                                        |
| RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege                                                                                                                                                                                                                                          | 495         | 16 (3,2 <sup>c</sup> )                        | 485         | 16 (3,3 <sup>c</sup> )                        | 0,98 [0,50; 1,94] <sup>c</sup> ; 0,997 |
| Hospitalisierungen <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                      | 495         | –                                             | 485         | –                                             | –                                      |
| ambulante Versorgung <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    | 495         | –                                             | 485         | –                                             | –                                      |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                   |             |                                               |             |                                               |                                        |
| Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben.                                                                                                                                                                                                                                 |             |                                               |             |                                               |                                        |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                       |             |                                               |             |                                               |                                        |
| UEs (Tag 42; ergänzend dargestellt)                                                                                                                                                                                                                                                  | 497         | 364 (73,2)                                    | 499         | 345 (69,1)                                    | –                                      |
| SUEs <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    | 497         | 122 (24,5)                                    | 499         | 137 (27,5)                                    | 0,89 [0,72; 1,10]; 0,302               |
| schwere UEs <sup>g</sup> (Tag 42)                                                                                                                                                                                                                                                    | 497         | 47 (9,5)                                      | 499         | 48 (9,6)                                      | 0,98 [0,67; 1,44]; 0,952               |
| Abbruch wegen UEs                                                                                                                                                                                                                                                                    | 497         | 0                                             | 499         | 0                                             | –                                      |
| a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14])                                                                                                                                                                                                               |             |                                               |             |                                               |                                        |
| b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.                                                                                                                                                                                           |             |                                               |             |                                               |                                        |
| c. eigene Berechnung                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |                                               |             |                                               |                                        |
| d. Es liegen zum Anteil an Hospitalisierungen von RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege bis Tag 180 keine Daten vor. Bis Tag 150 wurden 5 bzw. 8 Kinder hospitalisiert.                                                                                                     |             |                                               |             |                                               |                                        |
| e. Es liegen zum Anteil der Kinder, deren RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ambulant versorgt wurde, keine Daten vor.                                                                                                                                                      |             |                                               |             |                                               |                                        |
| f. SUEs wurden für Kinder, die in der 2. RSV-Saison mit Clesrovimab behandelt wurden, bis zum letzten Tag vor der 1. Dosis in der 2. RSV-Saison in die Analyse eingeschlossen. SUEs wurden für Kinder, die in der 2. RSV-Saison nicht behandelt wurden, bis Studienende ausgewertet. |             |                                               |             |                                               |                                        |
| g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3                                                                                                                                                                                                                                              |             |                                               |             |                                               |                                        |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;                                                                                 |             |                                               |             |                                               |                                        |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus;                                                                                                                                                                                |             |                                               |             |                                               |                                        |
| SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                                                                                              |             |                                               |             |                                               |                                        |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

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.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Bewertung wurden folgende Subgruppen betrachtet:

- Geschlecht
- Alter (<6 Monate, ≥ 6 Monate)
- Studieneinschlusskriterium (BPD, CHD, weder BPD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen und weder BPD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen. Für den Endpunkt schwere UEs liegen keine Subgruppenanalysen, zum in der Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungszeitpunkt Tag 42, vor.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Clesrovimab vs. Palivizumab<br>Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                              |                                                  |
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                              |                                                  |
| Gesamtmortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1,6 vs. 0,8<br>RR: 2,01 [0,61; 6,63]<br>p = 0,248                                                                            | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                              |                                                  |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                              |                                                  |
| RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3,2 vs. 3,3<br>RR: 0,98 [0,50; 1,94]<br>p = 0,997                                                                            | geringerer Nutzen / Zusatznutzen<br>nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben                                                                           |                                                  |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                              |                                                  |
| SUEs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24,5 vs. 27,5<br>RR: 0,89 [0,72; 1,10]<br>p = 0,302                                                                          | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt     |
| schwere UEs (Tag 42) <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9,5 vs. 9,6<br>RR: 0,98 [0,67; 1,44]<br>p = 0,952                                                                            | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt     |
| Abbruch wegen UEs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 vs. 0<br>RR: –                                                                                                             | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt     |
| a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt<br>b. Ergebnisse beruhen auf Auswertungen einer verkürzten Beobachtungsdauer, siehe Abschnitt I 4.1<br>KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RSV: Respiratorische Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis |                                                                                                                              |                                                  |

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Clesrovimab im Vergleich zu Palivizumab

| Positive Effekte                                                | Negative Effekte |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| –                                                               | –                |
| Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor. |                  |

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

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Clesrovimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Clesrovimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                    | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung) | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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</li> <li>▫ Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)</li> <li>▫ Kinder mit Trisomie 21</li> <li>▫ Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 [+6]) geboren wurden</li> </ul> <p>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 [1] ist zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p> |                                                                                                |                                                 |

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aufgrund der gewichtsunabhängigen Einmalapplikation von Clesrovimab einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Hier: Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper (z. B. Palivizumab – Synagi, Nirsevimab – Beyfortus). Beschluss vom: 2. November 2023. In Kraft getreten am: 18. Januar 2024 / 1. August 2024. BAnz AT 17.01.2024 B2 / BAnz AT 27.08.2024 B5 [online]. 2024 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2024-10-15.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Merck Sharp & Dohme. Studienbericht P007V01MK1654: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. 2026.
4. Merck Sharp & Dohme. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab- Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease [online]. [Zugriff: 19.06.2026]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-005996-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005996-11).
5. Merck Sharp & Dohme. Palivizumab-Controlled Evaluation of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease [online]. 2025 [Zugriff: 19.06.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500752-39-00>.
6. Merck Sharp & Dohme. Clesrovimab (MK-1654) in Infants and Children at Increased Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease (MK-1654-007) (SMART) [online]. 2026 [Zugriff: 19.06.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938830>.
7. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P et al. Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. N Engl J Med 2025; 393(13): 1343-1345. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2506107>.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2014; 134(2): 415-420. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1665>.

9. AstraZeneca. Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung [online]. 09.2023 [Zugriff: 15.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020439/synagis-r-50-mg-0-5-ml-100-mg-1-ml-injektionsloesung>.
10. Merck Sharp & Dohme. ENFLONSIA [online]. 06.2026 [Zugriff: 15.07.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025531/enflonsia-r>.
11. Manti S, Staiano A, Orfeo L et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. Ital J Pediatr 2023; 49(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>.
12. Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. Eur Respir J 2021; 58(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.03766-2020>.
13. Robert Koch-Institut. RSV-Infektionen; RKI-Ratgeber [online]. 2025 [Zugriff: 03.08.2026]. URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber\\_RSV.html](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_RSV.html).
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: [https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden\\_V8.0](https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                        |
|--------------------------------------|
| Clesrovimab OR MK-1654 [Other terms] |

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                  |
|------------------------------------------------|
| Clesrovimab* OR MK-1654 OR MK1654 OR (MK 1654) |

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                             |
|-----------------------------------------------------------|
| Clesrovimab, MK1654, MK-1654 [Contain any of these terms] |

## I Anhang B    Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                              | Clesrovimab |                                                  | Palivizumab |                                                  | Clesrovimab vs. Palivizumab       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Studie MK-1654-007</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |                                                  |             |                                                  |                                   |
| <b>Morbidity</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |                                                  |             |                                                  |                                   |
| Hospitalisierung (bis Tag 150)                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 494         | 96 (19,4 <sup>b</sup> )                          | 485         | 93 (19,2 <sup>b</sup> )                          | 1,01 [0,78; 1,31]; 0,931          |
| a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14])<br>b. eigene Berechnung<br><br>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko |             |                                                  |             |                                                  |                                   |

## I Anhang C    Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 18: Häufige UEs<sup>a</sup> bis Tag 42 – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>            | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                              | Clesrovimab<br>N = 497                           | Palivizumab<br>N = 499 |
| <b>MK-1654-007</b>                                           |                                                  |                        |
| <b>Gesamtrate UEs</b>                                        | 364 (73,2)                                       | 345 (69,1)             |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 10 (2,0)                                         | 5 (1,0)                |
| Augenerkrankungen                                            | 10 (2,0)                                         | 12 (2,4)               |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 63 (12,7)                                        | 49 (9,8)               |
| Verstopfung                                                  | 10 (2,0)                                         | 14 (2,8)               |
| Erbrechen                                                    | 14 (2,8)                                         | 9 (1,8)                |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 89 (17,9)                                        | 75 (15,0)              |
| Erythem an der Injektionsstelle                              | 31 (6,2)                                         | 26 (5,2)               |
| Schmerz an der Injektionsstelle                              | 39 (7,8)                                         | 41 (8,2)               |
| Schwellung an der Injektionsstelle                           | 32 (6,4)                                         | 23 (4,6)               |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 147 (29,6)                                       | 175 (35,1)             |
| Bronchiolitis                                                | 19 (3,8)                                         | 15 (3,0)               |
| Nasopharyngitis                                              | 13 (2,6)                                         | 20 (4,0)               |
| Atemwegsinfektion                                            | 15 (3,0)                                         | 17 (3,4)               |
| Infektion der oberen Atemwege                                | 60 (12,1)                                        | 69 (13,8)              |
| Untersuchungen                                               | 32 (6,4)                                         | 36 (7,2)               |
| Körpertemperatur erhöht                                      | 30 (6,0)                                         | 28 (5,6)               |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | 76 (15,3)                                        | 49 (9,8)               |
| Appetit vermindert                                           | 68 (13,7)                                        | 47 (9,4)               |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 99 (19,9)                                        | 87 (17,4)              |
| Somnolenz                                                    | 95 (19,1)                                        | 84 (16,8)              |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | 148 (29,8)                                       | 140 (28,1)             |
| Reizbarkeit                                                  | 147 (29,6)                                       | 139 (27,9)             |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 61 (12,3)                                        | 57 (11,4)              |
| Husten                                                       | 9 (1,8)                                          | 14 (2,8)               |
| Nasale Kongestion                                            | 22 (4,4)                                         | 19 (3,8)               |
| Rhinorrhoe                                                   | 13 (2,6)                                         | 19 (3,8)               |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes               | 48 (9,7)                                         | 57 (11,4)              |
| Windeldermatitis                                             | 7 (1,4)                                          | 18 (3,6)               |
| Miliaria                                                     | 11 (2,2)                                         | 7 (1,4)                |
| Ausschlag                                                    | 7 (1,4)                                          | 12 (2,4)               |

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind

b. MedDRA-Version 28.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 19: Häufige SUEs<sup>a, b</sup> – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Clesrovimab<br>N = 497                           | Palivizumab<br>N = 499 |
| <b>MK-1654-007</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |                        |
| <b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 122 (24,5)                                       | 137 (27,5)             |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11 (2,2)                                         | 13 (2,6)               |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 89 (17,9)                                        | 109 (21,8)             |
| Bronchiolitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 34 (6,8)                                         | 26 (5,2)               |
| COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 11 (2,2)                                         | 7 (1,4)                |
| Gastroenteritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10 (2,0)                                         | 13 (2,6)               |
| Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 16 (3,2)                                         | 23 (4,6)               |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12 (2,4)                                         | 19 (3,8)               |
| <p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. SUEs wurden für Kinder, die in der 2. RSV Saison behandelt wurden, bis zum letzten Tag vor der 1. Dosis in der 2. RSV-Saison in die Analyse eingeschlossen. SUEs wurden für Kinder, die in der 2. RSV-Saison nicht behandelt wurden, bis Studienende ausgewertet.</p> <p>c. MedDRA-Version 28.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> |                                                  |                        |

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>a</sup> bis Tag 42 – RCT, direkter Vergleich: Clesrovimab vs. Palivizumab

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Clesrovimab<br>N = 497                           | Palivizumab<br>N = 499 |
| <b>MK-1654-007</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |                        |
| <b>Gesamtrate schwere UEs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 47 (9,5)                                         | 48 (9,6)               |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 28 (5,6)                                         | 29 (5,8)               |
| Bronchiolitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11 (2,2)                                         | 7 (1,4)                |
| <p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 28.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                                                  |                        |

## **I Anhang D    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Alle im Folgenden zusammengefassten Angaben können der Fachinformation von ENFLONSIA® (Stand April 2026) bzw. Modul 3 Abschnitt 3.4 entnommen werden.*

*Die empfohlene ENFLONSIA® Dosis beträgt 105 mg, die als Einmalinjektion zu 0,7 ml intramuskulär (i.m.) angewendet wird. Säuglinge, die während der RSV-Saison geboren werden, erhalten ENFLONSIA® nach der Geburt; bei außerhalb der Saison geborenen Säuglingen ist die Anwendung einmalig vor Beginn ihrer ersten RSV-Saison empfohlen.*

*Die Dosierung für Säuglinge mit 0,5–1,1 kg basiert auf Extrapolation, klinische Daten liegen nicht vor. Bei einem Gewicht < 1,1 kg ist mit höheren Expositionen zu rechnen, sodass Nutzen und Risiko sorgfältig abgewogen werden müssen.*

*Für extrem frühgeborene Säuglinge (Gestationsalter < 29 Wochen) mit chronologischem Alter < 8 Wochen liegen nur begrenzte klinische Daten vor; für ein postmenstruelles Alter < 32 Wochen sind keine klinischen Daten vorhanden.*

*Bei Säuglingen, die während der RSV-Saison eine Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass erhalten, wird nach Stabilisierung eine zusätzliche Dosis von 105 mg empfohlen.*

*Für Kinder im Alter von 1 bis 18 Jahren sind Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen, da keine Daten vorliegen.*

*Clesrovimab darf ausschließlich intramuskulär durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden. Die Injektion soll in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels erfolgen und nicht in den Glutealmuskelbereich oder in die Nähe großer Nerven und/oder Blutgefäße.*

*Zur Rückverfolgbarkeit sind nach Applikation Arzneimittelbezeichnung und Chargennummer zu dokumentieren.*

*Bei Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie ist eine geeignete Behandlung bzw. unterstützende Therapie einzuleiten. Bei Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen ist wegen des Blutungs- bzw. Hämatomrisikos Vorsicht geboten.*

*Jede Dosis enthält 0,14 mg Polysorbat 80, das allergische Reaktionen auslösen kann. Das Präparat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.*

*Es liegen keine Wechselwirkungsstudien vor. Monoklonale Antikörper haben üblicherweise ein geringes Interaktionspotenzial, und Clesrovimab hat keinen Einfluss auf den diagnostischen Nachweis mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder auf RSV-Antigen-Schnelltests, die kommerziell erhältliche Antikörper verwenden, die auf die Antigenstelle 0, I, II, III oder V des RSV-Fusionsproteins (F) abzielen. Bei negativem Antigenschnelltest trotz klinischem Verdacht ist eine RT-PCR zur Bestätigung empfohlen.*

*Bei Clesrovimab ist nicht zu erwarten, dass die aktive Immunantwort auf gleichzeitig gegebene Impfstoffe beeinträchtigt wird; Erfahrungen sind begrenzt, aber Studien zeigten kein verändertes Sicherheitsprofil. Wird es gleichzeitig mit Impfstoffen verabreicht, ist eine separate Spritze und eine andere Injektionsstelle zu verwenden. Mischen in derselben Spritze ist nicht zulässig. Es gibt keine Daten zum Austausch von Clesrovimab durch Palivizumab, sofern eine Prophylaxebehandlung mit Palivizumab für die RSV-Saison begonnen wird.*

*Die häufigsten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle sind Schmerzen (6,5 %), Erythem (4,4 %), Schwellung (3,2 %) und Ausschlag (2,3 %), bei > 96 % der Nebenwirkungen waren diese leicht bis mäßig ausgeprägt. Im Falle einer Überdosierung gibt es keine spezifische Therapie; das Kind ist zu überwachen und gegebenenfalls symptomatisch zu behandeln. Wegen fehlender Kompatibilitätsstudien darf ENFLONSIA® nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.*

*Die Haltbarkeit beträgt 30 Monate; das Arzneimittel ist im Kühlschrank (2–8 °C) zu lagern, darf nicht eingefroren werden und ist im Umkarton lichtgeschützt aufzubewahren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann die Fertigspritze bei Raumtemperatur (20–25 °C) maximal 48 Stunden verwendet werden. Vor Anwendung soll die Spritze etwa 15 Minuten auf Raumtemperatur kommen, visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden und bei Beschädigung, sichtbaren Unregelmäßigkeiten oder abgelaufenem Verfallsdatum nicht verwendet werden. ENFLONSIA® ist zur einmaligen Anwendung bestimmt; nicht verwendetes Arzneimittel und Abfall sind entsprechend der nationalen Vorgaben zu entsorgen.*

*ENFLONSIA® ist durch medizinisches Fachpersonal anzuwenden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                            | Seite        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                                        | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                                                      | <b>II.4</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b> | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>                                                   | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>                                                                                                  | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>                                                        | <b>II.6</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....                                                                                           | II.6         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....                                                                                              | II.8         |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                                             | II.11        |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....                                                                | II.11        |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....                                                                     | II.11        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12</b>                                              | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch .....</b>                                                                                         | <b>II.12</b> |
| <b>II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>                                        | <b>II.13</b> |
| <b>II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>                                                                         | <b>II.13</b> |
| <b>II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung .....</b>                                                                     | <b>II.14</b> |
| <b>II 2.5 Versorgungsanteile .....</b>                                                                                                     | <b>II.16</b> |
| <b>II 3 Literatur.....</b>                                                                                                                 | <b>II.17</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                         | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....                                     | II.6         |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....                                                                        | II.11        |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.14        |

## II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung  | Bedeutung                                                        |
|------------|------------------------------------------------------------------|
| BPD        | bronchopulmonale Dysplasie                                       |
| G-BA       | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV        | gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| IQTIG      | Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen        |
| IQWiG      | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| PAN-Studie | Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen-Studie         |
| pU         | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RKI        | Robert Koch-Institut                                             |
| RSV        | Respiratorisches Synzytial-Virus                                 |
| SGB        | Sozialgesetzbuch                                                 |
| SSW        | Schwangerschaftswoche                                            |
| STIKO      | Ständige Impfkommission                                          |

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Clesrovimab [1] als Neugeborene und Säuglinge zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer 1. RSV-Saison.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass die Intervention für bestimmte Kinder eine Sekundärprophylaxe darstellt:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) 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  $\leq 6$  Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

Das Patientenkollektiv mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe ist vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Clesrovimab umfasst [1]. Angaben des G-BA zufolge ergibt sich eine darüber hinausgehende Erstattungsfähigkeit derzeit auch nicht aus der Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen RSV-Viren vom 10.09.2024 (RSV-Prophylaxeverordnung) [2]. Darüber hinaus weist der G-BA darauf hin, dass der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Anlage IV der Arzneimittelrichtlinie – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 [3] zu berücksichtigen ist. Diesem ist zusätzlich zu entnehmen, dass ausnahmsweise eine ärztliche Verordnung über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus auch möglich ist, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Es besteht laut pU grundsätzlich bei allen Kindern  $< 1$  Jahr ein hoher therapeutischer Bedarf zur Vermeidung schwerer Verläufe einer RSV-Infektion. Clesrovimab würde die bisher verfügbaren Optionen der passiven Immunisierung gegen RSV erweitern. Da es als

gewichtsunabhängige standardisierte Einmaldosis verabreicht wird, würden dem pU zufolge potenzielle Fehlerquellen bei der Dosierungsberechnung verringert und so die Sicherheit für Neugeborene und Säuglinge maßgeblich erhöht.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt       | Vorgehen des pU                                            | Anteil [%] <sup>a</sup>  | Ergebnis (Patientenzahl) <sup>a</sup> |
|---------------|------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| Ausgangsbasis | Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland für das Jahr 2026 | –                        | 616 086                               |
| 1             | Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe               | 7,12–9,4 <sup>b, c</sup> | 43 865–57 912                         |
| 1a            | Frühgeborene (< 37 SSW) <sup>d</sup>                       | 6,18–8,2 <sup>c</sup>    | 38 074–50 519                         |
| 1b            | Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern            | 0,82–1,08 <sup>c</sup>   | 5052–6654                             |
| 1c            | Kinder mit Trisomie 21                                     | 0,12 <sup>c</sup>        | 739                                   |
| 2             | Kinder in der GKV-Zielpopulation                           | 89,11                    | 39 089–51 067                         |

a. Angaben des pU, sofern nicht anders angegeben  
b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU: Summe der Schritte 1a bis 1c  
c. Die Anteilswerte beziehen sich auf die Ausgangsbasis.  
d. Laut pU umfasst dies auch Kinder mit BPD.  
BPD: bronchopulmonale Dysplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSW: Schwangerschaftswoche

### Ausgangsbasis: Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland im Jahr 2026

Da Clesrovimab nur bei Neugeborenen und Säuglingen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer 1. RSV-Saison zugelassen ist [1], schlussfolgert der pU, dass nur für Kinder in ihrem 1. Lebensjahr eine Anwendung in Frage kommt. Daher wählt er als Ausgangsbasis die Anzahl an Lebendgeburten in Deutschland und stützt sich bei seinen Berechnungen auf die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Anzahl der Lebendgeburten der Jahre 2019 bis 2024 und den Raten Lebendgeborener pro 1000 Personen der Jahre 2019 bis 2022 [4,5]. Für die Jahre 2023 bis 2024 berechnet der pU die Rate Lebendgeborener anhand der Daten der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [6] und der Anzahl der Lebendgeburten [4,5]. Um Angaben zu aktuelleren Jahren liefern zu können, extrapoliert der pU die Rate Lebendgeborener aus den Jahren 2019 bis 2024 mittels linearer Regression bis zum Jahr 2026. Die daraus resultierenden Geburtenrate ab dem Jahr 2025 überträgt er anschließend auf die entsprechende Anzahl in

der Gesamtbevölkerung gemäß der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes in der Variante G1-L2-W2 (niedrige Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und moderate Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [7]. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 616 086 Lebendgeburten in Deutschland an.

### **Schritt 1: Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe**

Der pU operationalisiert die Anzahl der Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe als Kinder mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf aufgrund des Vorliegens der Notwendigkeit begleitender therapeutischer Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison bei BPD, eines hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlers, einer Trisomie 21 oder einer Frühgeburtlichkeit.

Dabei geht der pU davon aus, dass Kinder in ihrem 1. Lebensjahr mit einer BPD, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der 1. RSV-Saison begleitende therapeutische Maßnahmen benötigten, bereits in der Gruppe der Frühgeborenen abgebildet sind, da diese Erkrankung i. d. R. bei Frühgeborenen auftritt [8].

Zur Bestimmung des Anteils der einzelnen Gruppen zieht der pU 5 Quellen [9-13] (siehe nachfolgende Schritte 1a bis 1c) heran und summiert abschließend die Anzahl aller Kinder mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.

#### ***Schritt 1a: Frühgeborene (< 37 SSW)***

Für die Ermittlung des Anteilswertes Frühgeborener zieht der pU 2 Quellen [9,10] heran und ermittelt daraus eine Spanne in Höhe von 6,18 % bis 8,2 %.

Für die untere Grenze greift der pU auf die Bundesauswertung Perinatalmedizin Geburtshilfe des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) (Stand: 15.08.2024), die auf 630 Krankenhäusern in Deutschland im Jahr 2023 beruht, zurück. Dieser lässt sich ein Anteilswert für Frühgeburten (< 37 SSW) in Höhe von 6,18 % bezogen auf alle lebendgeborenen Kindern (Einlinge) (n = 652 306) entnehmen [10].

Für die obere Grenze verweist der pU auf den Perinatalen Gesundheitsbericht für Europa („European Perinatal Health Report“) [9], ebenfalls basierend u. a. auf Daten des IQTIG, in dem für Deutschland ein Anteil der Frühgeburten mit einem Gestationsalter von 22 bis 36 Wochen für das Jahr 2019 von 8,2 % (bezogen auf n = 761 040 Lebendgeborene) angegeben ist.

Die Spanne von 6,18 % bis 8,2 % überträgt der pU auf die Ausgangsbasis und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 38 074 bis 50 519 Frühgeborenen (< 37 SSW).

### ***Schritt 1b: Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern***

Der pU veranschlagt für den Anteil an Kindern mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern eine Spanne von 0,82 % bis 1,08 % und zieht hierfür 2 Quellen [11,12] heran. Für die untere Grenze verweist der pU dabei auf die Publikation von van der Linde et al. (2011) [12] und für die obere Grenze auf die PAN(Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen)-Studie [11].

In der systematischen Übersicht von van der Linde et al. (2011) [12] wird für Europa eine Geburtsprävalenz für angeborene Herzerkrankungen mit 8,2 pro 1000 Lebendgeburten (95 %-Konfidenzintervall: [8,1; 8,3]) seit 1970 angegeben. Folglich setzt der pU einen Anteilswert von 0,82 % für Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern als untere Grenze an.

Bei der PAN-Studie [11] handelt es sich um eine bundesweite Erhebung zur Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen. Die Studie umfasst Daten von 673 282 Lebendgeburten in Deutschland im Zeitraum vom 01.07.2006 bis 30.06.2007, wovon 1,08 %, (entspricht  $n = 7245$ ) einen angeborenen Herzfehler aufwiesen. Diesen Anteilswert setzt der pU als obere Grenze an.

Durch die Übertragung der Anteilsspanne von 0,82 % bis 1,08 % auf die Ausgangsbasis berechnet der pU eine Anzahl von 5052 bis 6654 Kindern mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern.

### ***Schritt 1c: Kinder mit Trisomie 21***

Zur Berechnung des Anteilswerts von Kindern mit Trisomie 21 verwendet der pU die Angabe aus der Studie von de Graaf et al. [13], die für den Zeitraum 2011 bis 2015 einen Anteil von 12,21 Fällen pro 10 000 Lebendgeburten in Deutschland (siehe Supplementary Materials) angibt. Folglich setzt der pU einen Anteilswert von 0,12 % an und berechnet eine Anzahl von 739 Kindern mit Trisomie 21.

### ***Summe der Schritte 1a bis 1c***

Der pU addiert abschließend die Summe der Schritte 1a bis 1c und gibt eine Anzahl von 43 865 bis 57 912 Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison an.

## **Schritt 2: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,11 % [14,15] ermittelt der pU eine Anzahl von 39 089 bis 51 067 Kindern in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen

und Patienten als unsicher einzustufen. Im Folgenden wird auf die maßgeblichen Punkte eingegangen.

### **Zur Ausgangsbasis**

Mit Blick auf das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Lebendgeburten im Jahr 2026 ist anzumerken, dass er dabei Angaben des Statistischen Bundesamtes einbezieht, die auf dem Zensus unterschiedlicher Jahre basieren. Während für die Ermittlung der Raten der Lebendgeburten die Bevölkerungsfortschreibung auf Basis des Zensus 2011 herangezogen wird [5], ist der Ausgangspunkt der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung bereits der Zensus 2022 [7]. Dadurch, dass aus dem Zensus 2022 im Vergleich zur vorherigen Fortschreibung eine Korrektur der Bevölkerungszahl nach unten hervorgegangen ist [7], trägt das Vorgehen des pU möglicherweise zu einer zu starken angenommenen Verringerung der Anzahl an Lebendgeburten bei.

Nach aktuellsten Daten des Statistischen Bundesamtes lag die Anzahl der Lebendgeburten im Jahr 2025 etwas höher als die vom pU für das Jahr 2026 geschätzte Anzahl (654 241 vs. 616 086 Lebendgeborene) [16].

### **Zu Schritt 1a: Frühgeborene (< 37 SSW)**

Der Anteilswert der Bundesauswertung Geburtshilfe des IQTIG (Untergrenze) bezieht sich auf Frühgeburten mit < 37 SSW [10]. Jedoch sind gemäß den Hinweisen des G-BA nur Frühgeborene bis zur vollendeten 35. SSW (34 [+6 Tage]) von der Zielpopulation umfasst, sodass Frühgeborene bis zur vollendeten 37. SSW nicht zu berücksichtigen gewesen wären. Wie der pU auch selbst ausführt, ist demnach von einer Überschätzung auszugehen. Dies trifft auch auf den aus dem Perinatalen Gesundheitsbericht für Europa entnommenen Anteilswert der Obergrenze von 8,2 % zu [9]. Des Weiteren basiert der vom pU herangezogene Wert aus der IQTIG-Auswertung auf Einlingsgeburten, sodass Mehrlingsgeburten unberücksichtigt bleiben.

Zudem findet in der Berechnung des pU keine Berücksichtigung, dass für Frühgeborene nur eine Sekundärprophylaxe infrage kommt, wenn sie zu Beginn der RSV-Saison ein Alter von  $\leq 6$  Monate aufweisen. Dies führt zu einer potenziellen Überschätzung. Deren Ausmaß lässt sich jedoch nicht beziffern, weil der Beginn der RSV-Saison von Jahr zu Jahr variiert [8] und somit unklar bleibt, welche Geburtsmonate bei der Berechnung der Frühgeborenen nicht einzubeziehen sind.

Des Weiteren geht der pU davon aus, dass Kinder im 1. Lebensjahr mit BPD bereits durch den Anteil der Frühgeborenen abgebildet sind [8]. Auch wenn diese Annahme grundsätzlich nachvollziehbar ist, könnten einige Kinder, die wegen BPD begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison erhalten haben und keine Frühgeborene sind, dadurch keine Berücksichtigung finden.

### **Zu Schritt 1b: Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern**

Die vom pU angesetzte Spanne ist mit Unsicherheit behaftet. Die für die untere Grenze verwendete Studie von van der Linde et al. (2011) [12] gibt in den Einschlusskriterien an, dass mit Bezug auf angeborene Herzerkrankungen u. a. Studien mit Angaben zur Geburtsprävalenz für angeborene Herzerkrankungen berücksichtigt wurden. Allerdings wurden auch einige Erkrankungen wie z. B. persistierender Ductus arteriosus bei Frühgeborenen oder die bikuspidale Aortenklappe ausgeschlossen. Es kann daher nicht beurteilt werden, inwiefern die untere Grenze der Spanne den Anteil aller hämodynamisch relevanten Herzfehler repräsentiert. Bei der PAN-Studie [11] wurden alle Kinder mit angeborenen Herzfehler ohne Einschränkung auf hämodynamisch relevante Herzfehler berücksichtigt. Außerdem wurden auch hier einige Krankheitsbilder ausgeschlossen, sodass auch die obere Grenze des Anteilswerts unsicher ist.

### **Summe der Schritte 1a bis 1c**

Wie auch der pU angibt, ist insgesamt die Anzahl an Kindern mit Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf potenziell überschätzt, da durch die Addition der Schritte 1a bis 1c Kinder mit mehreren Risikofaktoren (z. B. Frühgeborene mit Trisomie 21) mehrfach erfasst worden sein könnten.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Mit dem 1. Verfahren zu Nirsevimab aus dem Jahr 2024 liegt zwar ein Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet vor [17], allerdings unterteilte sich die Zielpopulation in Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist (Fragestellung 1) und bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Fragestellung 2).

Im Vergleich zur Summe über die beiden Patientengruppen aus dem zugehörigen Beschluss zu Nirsevimab (ca. 52 450 bis 66 450 Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe) [17] fällt die Spanne im vorliegenden Dossier (39 089 bis 51 607) geringer aus, wobei die aktuelle Obergrenze nah an der Untergrenze aus dem Beschluss zu Nirsevimab liegt. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass die Anzahl der Lebendgeburten für das Jahr 2026 als auch die Anteilswerte der Frühgeburten [9,10] im vorliegenden Verfahren niedriger ausfallen.

Vor dem Hintergrund, dass die Obergrenze im 1. Verfahren zu Nirsevimab als überschätzt bewertet wurde [18], ist die vom pU angegebene Spanne als bessere Annäherung anzusehen. Dafür spricht auch, dass die Geburtenrate tendenziell zu sinken scheint.

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt eine Spanne für die prognostizierte Entwicklung der Anzahl der Kinder in der GKV-Zielpopulation an. Unter Zugrundelegung der von ihm für das Jahr 2026 veranschlagten Anteilswerte nimmt er für die Untergrenze an, dass die Geburtenrate und damit die Anzahl der Lebendgeburten, basierend auf den Werten von 2019 bis 2024, linear weiter sinkt und damit einhergehend auch die Anzahl an Kindern in der GKV-Zielpopulation. Zur Berechnung der Obergrenze geht der pU davon aus, dass die Geburtenrate aus dem Jahr 2026 konstant bleibt, womit sich eine leicht steigende Anzahl an Kindern in der GKV-Zielpopulation ergibt.

Der pU verweist zudem darauf, dass die Anzahl der Neugeborenen und Säuglingen, für die eine RSV-Prophylaxe infrage kommt, mit der Zeit möglicherweise sinken könnte, da ein Anstieg der RSV-Impfungen bei Schwangeren mit Geburtstermin innerhalb der RSV-Saison erwartbar sei.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                     | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar                                |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Clesrovimab                             | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege | 39 089–51 607                                      | Die Angabe ist als unsicher einzustufen. |

a. Angaben des pU

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 [3] ist zu berücksichtigen.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Clesrovimab benannt:

- Nirsevimab oder
- Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)

### **II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Clesrovimab, Nirsevimab und Palivizumab entsprechen den Fachinformationen [1,19,20]. Demnach wird Clesrovimab als Eimalgabe verabreicht ebenso wie Nirsevimab [1,20]. Bei Palivizumab setzt der pU einen Behandlungsmodus von 1-mal pro Monat über einen Zeitraum von 5 Monaten an, da gemäß der Fachinformation [19] die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, mit 5 Injektionen während 1 Saison gesammelt wurde.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Clesrovimab entsprechen der Fachinformation [1], wonach Clesrovimab mit einer empfohlenen Dosis von 105 mg als Einmalinjektion angewendet wird.

Auch die Angaben des pU zum Verbrauch von Nirsevimab und Palivizumab entsprechen den Fachinformationen [19,20]. Der Verbrauch von Nirsevimab und Palivizumab richtet sich nach dem Körpergewicht.

Für Nirsevimab sieht die Fachinformation [20] bei einem Körpergewicht von < 5 kg eine Einmaldosis von 50 mg vor, bei einem Körpergewicht von  $\geq 5$  kg eine Einmaldosis von 100 mg [20]. Der pU berechnet die Spanne der Jahrestherapiekosten daher mit einem Verbrauch von 50 mg bis 100 mg als Einmaldosis. Dies ist plausibel.

Für Palivizumab beträgt die empfohlene Dosierung laut Fachinformation 15 mg/kg Körpergewicht 1-mal pro Monat [19]. Für die Berechnung der Verbrauchsspannen stützt sich der pU auf die Gewichtsangaben des Therapiehinweises von gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern [3]. Gemäß diesem beträgt das Körpergewicht für die zu behandelnde Population bei der 1. und 2. Gabe bis 3,3 kg und bei der 3. bis 5. Gabe 3,3 kg bis 6,6 kg (Untergrenze) und > 10 kg bis 13,3 kg (Obergrenze).

Zur Kalkulation der Untergrenze des Verbrauchs setzt der pU die ersten 2 Gaben zu je 50 mg Injektionslösung in je 1 Durchstechflasche an und die 3. bis 5. Gabe jeweils zu 100 mg Injektionslösung in je 1 Durchstechflasche (Gesamtverbrauch 400 mg).

Für die Berechnung der Obergrenze setzt der pU 5 Gaben zu je 200 mg Injektionslösung d. h. jeweils 2 Durchstechflaschen à 100 mg Injektionslösung an (Gesamtverbrauch 1000 mg).

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Gewichtsentwicklung von Frühgeborenen individuell verläuft und demnach auch andere Gesamtverbräuche von Palivizumab in der Untergrenze nicht auszuschließen sind.

## **II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Clesrovimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2026, der erstmaligen Listung von Clesrovimab, wieder. Ebenfalls geben die Angaben des pU zu den Kosten von Nirsevimab und Palivizumab korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2026 wieder.

## **II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen von Clesrovimab, Nirsevimab und Palivizumab [1,19,20] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

## II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                     | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertende Therapie</b>                                                    |                                                                                                                                     |                                      |                                                                   |                                                                        |                                        |                                                                                                                                                                                                |
| Clesrovimab                                                                      | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege | 487,27                               | 0                                                                 | 0                                                                      | 487,27                                 | Die Jahrestherapiekosten von Clesrovimab sind plausibel.                                                                                                                                       |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                            |                                                                                                                                     |                                      |                                                                   |                                                                        |                                        |                                                                                                                                                                                                |
| Nirsevimab                                                                       | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege | 427,56                               | 0                                                                 | 0                                                                      | 427,56                                 | Die Jahrestherapiekosten von Nirsevimab sind plausibel.                                                                                                                                        |
| Palivizumab                                                                      | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe <sup>b, c</sup> von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege | 5561,29–13 337,50                    | 0                                                                 | 0                                                                      | 5561,29–13 337,5                       | Unter den vom pU getroffenen Annahmen zur Anzahl der Injektionen und zur Gewichtsentwicklung der Kinder (vergleiche Abschnitt II 2.1) sind die Jahrestherapiekosten für Palivizumab plausibel. |

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------|
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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.</li> <li>▫ 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)</li> <li>▫ Kinder mit Trisomie 21</li> <li>▫ Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 [+6]) geboren wurden.</li> </ul> <p>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 [3] ist zu berücksichtigen</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch</p> |                                 |                                      |                                                                   |                                                                        |                                        |           |

## II 2.5 Versorgungsanteile

Laut pU ist eine Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile für Clesrovimab derzeit nicht möglich, da diese u. a. von der Schwere der RSV-Saison sowie der Versorgungssituation mit Palivizumab und Nirsevimab abhängen. Ebenso könnte nach Angaben des pU eine mögliche zukünftige STIKO(Ständige Impfkommission)-Empfehlung für die maternale RSV-Impfung die Versorgungsanteile von Clesrovimab beeinflussen.

Der pU nennt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1] und geht davon aus, dass nur wenige Neugeborene und Säuglinge aufgrund dieser von der RSV-Prophylaxe mit Clesrovimab auszuschließen sind.

Der pU nimmt an, dass im Einklang mit den Empfehlungen der STIKO, seit Beginn der RSV-Saison 2024 / 2025 die RSV-Prophylaxe für Kinder, die während der RSV-Saison geboren werden, vornehmlich stationär erfolgt. Bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, die außerhalb der RSV-Saison geboren werden, werde die passive Immunisierung vorrangig ambulant durchgeführt.

## II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. MSD Sharp & Dohm. Enflonsia [online]. 06.2026 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025531/enflonsia-r>.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren (RSV-Prophylaxeverordnung) [online]. 2024 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/278/VO.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Hier: Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper (z. B. Palivizumab – Synagis®, Nirsevimab – Beyfortus). Beschluss vom: 2. November 2023. In Kraft getreten am: 18. Januar 2024 / 1. August 2024. BAnz AT 17.01.2024 B2 / BAnz AT 27.08.2024 B5 [online]. 2024 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2024-10-15.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf).
4. Statistisches Bundesamt. GENESIS-ONLINE. Statistischer Bericht: Geburten 2022 (Tabelle 12612-01: Maßzahlen zu Geburten, 1990 - 2022) [online]. 2023 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publikationen/Downloads-Geburten/statistischer-bericht-geburten-5126104227005.html>.
5. Statistisches Bundesamt. Geburten - Lebendgeborene nach Geschlecht. Stand: 4. August [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-geschlecht.html>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht: Quartalszahlen 2019-2024. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2024 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). Ergebnisse der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2024). Stand: 16. Februar [online]. 2026 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/details>.

8. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 / Version 5.2. Amendment 1 (September 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l\\_S2k\\_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern\\_2024-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2024-10.pdf).
9. Euro Peristat. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe from 2015 to 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.europeristat.com/wp-content/uploads/2022/11/Euro-Peristat Fact sheets 2022 for upload.pdf](https://www.europeristat.com/wp-content/uploads/2022/11/Euro-Peristat_Fact_sheets_2022_for_upload.pdf).
10. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung PM-GEBH: Geburtshilfe. Auswertungsjahr 2024. Erfassungsjahr 2023. Stand: 15. August [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://igtig.org/downloads/auswertung/aj2024/pm-gebh/DeQS-RL PM-GEBH AJ2024 BUAW V02 2024-08-15.pdf](https://igtig.org/downloads/auswertung/aj2024/pm-gebh/DeQS-RL_PM-GEBH_AJ2024_BUAW_V02_2024-08-15.pdf).
11. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). Klin Padiatr 2010; 222(5): 321-326. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254155>.
12. van der Linde D, Konings EE, Slager MA et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2011; 58(21): 2241-2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>.
13. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. Supplementary information. Eur J Hum Genet 2021; 29(3): 402-410. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00748-y>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Dezember 2025 [online]. 2026 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder Versicherte/KM1 Januar bis Dezember 2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf).
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen zum 30.09.2025). Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2022. Stand: 19. Dezember [online]. 2025 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.

16. Statistisches Bundesamt. Geburten; Lebendgeborene nach Geschlecht [online]. 2026 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-geschlecht.html>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison). 15. August [online]. 2024 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6773/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Nirsevimab\\_D-1044\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6773/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_BAnz.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison), Stand: 15. August [online]. 2024 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10741/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Nirsevimab\\_D-1044\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10741/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_TrG.pdf).
19. AstraZeneca. Fachinformation Synagis (Palivizumab) 50 mg/0,5 ml Injektionslösung/100 mg/1 ml Injektionslösung. Stand: September. 09.2023.
20. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Beyfortus (Nirsevimab) 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: März. 03.2026.