

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Clesrovimab
Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen,
Kinder während ihrer 1. RSV-Saison

Berlin, den 22. September 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Clesrovimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2318,
Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege

Auftrag: A26-67, Version 1.0, Stand: 25.08.2026

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1352/>

G-BA Vorgangsnummer 2026-06-01-D-1268

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1352/>

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	5
Endpunkte.....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

Allgemeine Aspekte

Einleitung

Clesrovimab ist ein vollständig humaner, neutralisierender monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper, der an ein konserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle IV des Fusions-F-Proteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) bindet und hierdurch die Membranfusion im Prozess des Viruseintritts hemmt (1).

Clesrovimab ist seit dem 15.04.2026 zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison.

Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Clesrovimab wird bewertet bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Clesrovimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^{b, c} von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege	Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar: • Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika • Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) • Kinder mit Trisomie 21 • Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) [34 [+6]] geboren wurden c. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörper (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 ist zu berücksichtigen. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch	

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT formal zu. Gemäß der Zulassung der RSV-Antikörper (2, 3) und dem Therapiehinweis vom 2. November 2023 (4) umfasst die ZVT in der vorliegenden Indikation sowohl Palivizumab als auch Nirsevimab. Allerdings ist laut aktueller S2k-Leitlinie (5) sowie STIKO-Empfehlung (6) die Prophylaxe mit Nirsevimab aufgrund der Applikationsart (1 Injektion/Saison) und der niedrigeren Kosten Mittel der Wahl. Die Leitlinie empfiehlt eine Prophylaxe mit Palivizumab nur bei fehlender Verfügbarkeit

von Nirsevimab. Der klinisch relevante Komparator wäre deshalb aus Sicht der AkdÄ Nirsevimab.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht als Evidenzquelle die Studie **SMART** (MK-1654-007) (7) heran. Die eingeschlossenen Kinder wurden 1:1 randomisiert zu einer einmaligen Gabe von Clesrovimab (n = 502) oder drei bis fünf Dosen von Palivizumab alle vier Wochen (n = 501). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und Grunderkrankung. Die Dosierung von Clesrovimab betrug gewichtsunabhängig 105 mg, während Palivizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde. Die Anzahl der Palivizumab-Dosen hing von dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses relativ zur RSV-Saison ab. Die Studie wurde bis Tag 60 (Zeitpunkt der dritten Dosis im Kontrollarm) doppelblind durchgeführt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgte im Clesrovimab-Arm an Tag 28 eine Placebo-Injektion. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–I.19; I.21–I.22; Dossier pU, Modul 4A, S. 49–65]

Die Studie SMART untersuchte primär die Sicherheit und Verträglichkeit von Clesrovimab. RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege wurden über 180 Tage erfasst. Eine vollständige Beobachtung unerwünschter Ereignisse (UE) erfolgte nur bis Tag 42 (siehe unten: Eignung der Studien zur Nutzenbewertung).

Teilnahmevoraussetzung war ein Gestationsalter von ≤ 35 Wochen, eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) oder ein hämodynamisch signifikanter angeborener Herzfehler (Congenital Heart Defect [CHD]). Ausgeschlossen waren Kinder, deren Mütter eine RSV-Impfung während der Schwangerschaft erhalten hatten. Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen weitgehend ausgeglichen. Es wurden gleich viele Mädchen und Jungen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag im Median bei 2,6 Monaten (0 bis 12 Monate). Bei etwa 10 % der Kinder lag eine CHD vor, bei etwa 30 % eine BPD und bei etwa 60 % eine Frühgeburtlichkeit, wobei nur wenige Kinder (8 %) ein Gestationsalter < 29 Schwangerschaftswochen aufwiesen.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass die Studie SMART grundsätzlich für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann, die Aussagesicherheit der Studie jedoch erheblich eingeschränkt ist. Die Gründe hierfür werden im Folgenden dargelegt: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.19–I.20; I.22–I.23; Dossier pU, Modul 4A, S. 65]

Wie oben ausführlich erläutert (siehe Fragestellung der Nutzenbewertung und ZVT), wäre der klinisch relevante Komparator Nirsevimab gewesen, der wie Clesrovimab einmalig pro RSV-Saison appliziert wird. Palivizumab soll monatlich während der gesamten RSV-Saison verabreicht werden. Die meisten Erfahrungen bestehen mit fünf Injektionen während einer Saison (3). In der Studie SMART erhielten allerdings nur 79 % bzw. 65 % der Kinder eine vierte bzw. fünfte Palivizumab-Dosis. Da keine Angaben zum Einschlusszeitpunkt relativ zur Saison vorliegen, lässt sich nicht beurteilen, ob Palivizumab über die gesamte RSV-Saison verabreicht wurde. Bei der Beurteilung müsste berücksichtigt werden, dass die Rekrutierung Jahre mit pandemiebedingt atypischer RSV-Zirkulation (2021 bis 2025) und beide Hemisphären mit unterschiedlicher RSV-Saisonalität umfasst.

Die *Beobachtungsdauer* erscheint hinsichtlich der Morbidität in der ersten RSV-Saison ausreichend lang, nicht aber hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit: Die wöchentliche aktive RSV-Surveillance über 180 Tage deckt eine typische RSV-Saison ab. Eine vollständige Erhebung von UE erfolgte aber nur bis Tag 42 in beiden Armen. Schwerwiegende UE (SUE) wurden zwar bis Studienende (im Median etwa 26 Monate) erfasst, nach Amendment 3 vom 25.09.2024 allerdings nur noch bei angenommenem Zusammenhang mit der Studienmedikation. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine kontinuierliche Erfassung von UE über mindestens 180, besser 365 Tage, in beiden Armen erforderlich.

Die *Studienpopulation* von SMART umfasst Kinder aus 27 Ländern beider Hemisphären. Es ist von deutlichen Unterschieden hinsichtlich Hospitalisierungsschwellen und Versorgungsstandards auszugehen. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nahmen an der Studie potenziell auch Kinder teil, für die eine Sekundärprophylaxe mit RSV-Antikörpern gemäß Therapiehinweis (4) nicht angezeigt ist (Frühgeborene im Alter von > 6 Monate sowie Kinder ohne Therapie der BPD in den letzten 6 Monaten vor Beginn der RSV-Saison). Es ist davon auszugehen, dass ihr Anteil an der Gesamtpopulation von SMART unter 20 % liegt.

Relevante Risikogruppen fehlen in der Studie bzw. werden nicht getrennt ausgewiesen (Trisomie 21, angeborene Immundefekte, schwere neuromuskuläre Erkrankungen, zystische Fibrose und schwere Lungenfehlbildungen). Außerdem waren Kinder nach maternaler RSV-Impfung von der Studienteilnahme ausgeschlossen, obgleich die STIKO für Kinder mit Risikofaktoren für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf auch nach maternaler Impfung eine passive Immunisierung empfiehlt (6).

An der Studie SMART konnten nur Kinder mit mindestens 1,1 kg Körpergewicht teilnehmen. Angaben zur Gewichtsverteilung liegen nicht vor. Bei einer gewichtsunabhängigen Fixdosis von 105 mg sind die Ränder des Gewichtsspektrums entscheidend, weil dort die Serumkonzentration am stärksten vom Mittel abweicht. In der Studie CLEVER (8) wurde eine tendenziell geringere Wirksamkeit bei Säuglingen ≥ 6 Monate bzw. ≥ 8 kg Körpergewicht beobachtet, die allerdings von der EMA nicht als heterogener Behandlungseffekt gewertet wurde (9). In der vorliegenden Indikation ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf sehr leichte oder sehr schwere Kinder unklar.

Die Studie SMART war ab Tag 60 unverblindet. Dies verzerrt potenziell die *Endpunkterhebung* hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Aussagesicherheit der Studie bezüglich RSV-bedingter Infektionen ist außerdem dadurch eingeschränkt, dass etwa 10 % der symptomatischen Kinder keine Testung auf RSV erhielten und dass das Protokoll späte Testungen bis Tag 12 nach Symptombeginn zuließ (ausführlich hierzu siehe „Endpunkte“).

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie SMART war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Clesrovimab im Vergleich zu Palivizumab. Die Inzidenz RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege wurde als sekundärer Endpunkt untersucht. Die Studie war – wie die Autoren selbst einräumen (7) – nicht auf Nichtunterlegenheit ausgelegt (siehe auch ARMADA-Consensus (10)). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.24–I.33; Dossier pU, Modul 4A, S. 67–121]

Für eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Husten und/oder Atemwegsbeschwerden, mindestens ein zusätzliches Symptom (Giesen, Einziehen der Brustwand, Rasselgeräusche, Hypoxämie, Tachypnoe oder Dehydrierung aufgrund von Atemwegssymptomen) sowie ein per Nasen-Rachen-Abstrich positives RT-PCR-Testergebnis auf RSV bis Tag 12 nach Symptombeginn.

Die Ereigniszahl war gering (16 Ereignisse je Arm) und führte zu einem sehr breiten 95 % Konfidenzintervall (KI): Sowohl eine Halbierung des Risikos wie auch nahezu eine Verdoppelung des Risikos im Vergleich zu Palivizumab wären mit den beobachteten Ereignissen noch vereinbar (siehe Tabelle 2). Nur wenige Kinder wurden aufgrund einer RSV-bedingten Infektion stationär behandelt (bis Tag 150: 5 vs. 8 Ereignisse). Valide Schlussfolgerungen bezüglich RSV-bedingter Hospitalisierungen lassen sich aus dieser geringen Fallzahl nicht ableiten.

Die Zulassung als Sekundärprävention stützte sich wesentlich auf eine pharmakokinetische Extrapolation aus CLEVER (8): Da die Wirkstoffkonzentrationen bei der Hochrisikopopulation vergleichbar hoch lagen wie bei gesunden Säuglingen, wurde von der EMA auf einen ähnlichen klinischen Schutz geschlossen (9). Aus Sicht der AkdÄ ist jedoch nicht sicher belegt, dass ein Kind mit BPD, CHD oder extremer Frühgeburtlichkeit bei gleicher Konzentration ebenso gut geschützt ist wie ein gesundes Kind, da sich Infektionslast, Atemwegsvorschädigung und Immunlage deutlich unterscheiden.

Die RSV-Last fällt innerhalb weniger Tage nach Symptombeginn ab. Das RKI empfiehlt deshalb eine zeitnahe Testung auf RSV (11). Durch die protokollkonforme späte Testung bis Tag 12 wurden möglicherweise RSV-Infektionen in der Studie SMART nicht erkannt und flossen nicht in die Ereigniszählung ein. Eine Verzerrung durch gehäufte späte Testungen im Clesrovimab-Arm ist nicht auszuschließen, da zum einen die Verblindung mit Tag 60 aufgehoben wurde und zum anderen die Kontaktdichte sich systematisch unterschied, weil die Kinder im Palivizumab-Arm drei bis fünf Injektionen erhielten, die Kinder im Clesrovimab-Arm dagegen nur zwei Injektionen. Weitere Unsicherheiten bezüglich der RSV-Endpunkterhebung ergeben sich daraus, dass bei 9–13 % der symptomatischen Kinder aus unklaren Gründen kein protokollgemäßer Nasen-Rachen-Abstrich erfolgte.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Clesrovimab in der Studie SMART

	Clesrovimab n = 495	Palivizumab n = 485	RR (95 % KI) p-Wert
Mortalität*	1,6 %	0,8 %	2,01 (0,61–6,63) p = 0,248
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege*	3,2 %	3,3 %	0,98 ([0,50–1,94]) p = 0,997
Hospitalisierungen aufgrund RSV-bedingter Infektion**	1,0 %	1,6 %	p = 0,396
Gesamthospitalisierungen**	19,4 %	19,2 %	1,01 (0,78–1,31) p = 0,909
* bis Tag 180; ** bis Tag 150 KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RSV: Respiratorische Synzytial-Virus			

In der Studie SMART unterschied sich die Gesamtzahl der UE und der SUE zwischen den Studienarmen nicht. Es traten keine anaphylaktischen Reaktionen auf. Wie oben dargelegt, wäre aus Sicht der AkdÄ eine vollständige Erfassung der UE über mindestens 180 Tage erforderlich. Aufgrund der fehlenden Verblindung ab Tag 60 ist das Verzerrungspotenzial hoch. Die Teilnehmerzahl ist zu gering, um seltene Ereignisse wie schwere Überempfindlichkeitsreaktionen oder Thrombozytopenien zu erfassen.

Die Mortalität war im Clesrovimab-Arm numerisch erhöht (acht gegenüber vier Todesfälle). Durch den pU und die EMA (9) wurde kein Todesfall als behandlungsbezogen eingestuft. Der zeitliche Abstand zur Intervention und die Grunderkrankung der verstorbenen Studienteilnehmer werden in Modul 4A nicht offengelegt. Aus Sicht der AkdÄ sollten die Todesursachen transparent diskutiert werden.

Der pU legt bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit keine Subgruppenanalysen nach Gewichtsklassen oder für besondere Risikogruppen wie Kinder mit Trisomie, extrem unreife Frühgeborene oder Kinder nach kardiopulmonalem Bypass vor. Aufgrund der geringen Ereigniszahl in der Studie SMART wären allerdings auch keine aussagekräftigen Subgruppenanalysen für diese Hochrisikopatienten möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Studienergebnisse von SMART sprechen – bei insgesamt deutlich reduzierter Aussage-sicherheit – für eine ähnliche Wirksamkeit von Clesrovimab und Palivizumab. Die Studie SMART war nicht dafür ausgelegt, die Nichtunterlegenheit von Clesrovimab gegenüber Palivizumab zu belegen. Das sehr weite 95 % KI von 0,50 bis 1,94 schließt eine klinisch bedeutsame Unterlegenheit nicht aus. Auch die Aussagekraft hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit von Clesrovimab ist wie oben beschrieben gering. Seltene SUE lassen sich aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht beurteilen. Die Mortalität war unter Clesrovimab numerisch erhöht. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Pharmakovigilanzaufgabe zu empfehlen. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.33–I.38; Dossier pU, Modul 4A, S. 134–136]

Der pU sieht einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, den er mit der gewichtsunabhängigen Einmalapplikation von Clesrovimab begründet. Die AkdÄ folgt dieser Argumentation nicht. Aus Sicht der AkdÄ erweitert Clesrovimab die Wahlmöglichkeiten der Eltern und die Versorgungsvielfalt mit RSV-Antikörpern, unter anderem in Hinblick auf mögliche Lieferengpässe. Ein Zusatznutzen von Clesrovimab kann jedoch nicht allein aus der Applikationsform abgeleitet werden.

Ein patientenrelevanter Vorteil der Einmalapplikation wurde in der Studie SMART nicht untersucht (z. B. durch Erhebung der elterlichen Belastung durch Injektionstermine). Aktuell fehlen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Clesrovimab – wie auch für alle anderen RSV-Antikörper – vollständig und können deshalb nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. An dieser Stelle ist auch nochmals darauf hinzuweisen, dass hinsichtlich der Anwendung in der Praxis Nirsevimab der geeignete Komparator gewesen wäre, da Nirsevimab ebenfalls nur einmalig appliziert wird und aktuell den Versorgungsstandard in Deutschland darstellt.

Zusammenfassend teilt die AkdÄ die Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Clesrovimab in der vorliegenden Indikation nicht belegt ist.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Clesrovimab bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation „Enflonsia®105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“; April 2026.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation „Beyfortus® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“; März 2026.
3. AstraZeneca GmbH. Fachinformation „Synagis® 50 mg/0,5 ml sowie 100 mg/1 ml Injektionslösung“; September 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. Berlin; 2.11.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“. Federführend herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Langversion, AWMF-Register-Nr.: 048-012, Stand: September; 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2024-10.pdf.
6. Robert Koch-Institut. Impfpfempfehlung; Stand: 10.9.2026. Verfügbar unter: https://www.rki.de/Shared-Docs/FAQs/DE/Impfen/RSV-Prophylaxe/Empfehlung/FAQ_Liste_Empfehlung.html.
7. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P, Muñoz FM, Ramilo O, Chen P-Y et al. Clesrovimab in infants at increased risk for severe disease during 2 RSV seasons: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2026; 180(9):951–60. doi: 10.1001/jamapediatrics.2026.2760.
8. Zar HJ, Simões EAF, Madhi SA, Ramilo O, Senders SD, Shepard JS et al. Clesrovimab for prevention of RSV disease in healthy infants. N Engl J Med 2025; 393(13):1292–303. doi: 10.1056/NEJMoa2502984.
9. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Enflonsia® (Clesrovimab) – Assessment Report. Amsterdam; 26.2.2026. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enflonsia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. Manzoni P, Baraldi E, Midulla F, Claris O, Dessardo S, Heikkinen T et al. Systematic review and expert consensus on the use of long-acting monoclonal antibodies for prevention of respiratory syncytial virus disease: ARMADA aAdvancing RSV management and disease awareness) taskforce. Open Forum Infect Dis 2025; 12(7):ofaf396. doi: 10.1093/ofid/ofaf396.
11. Robert Koch-Institut. RSV-Infektionen. RKI-Ratgeber. Erscheinungsdatum: 21.01.2004; Stand: 10.9.2026. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_RSV.html.