

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Nirsevimab
Erstmalige Dossierpflicht: Prävention von
RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1.
RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu
RSV-Antikörpern adressiert sind**

Berlin, den 23. Juni 2025

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: Nirsevimab (Erstmalige Dossierpflicht: Prävention von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2018,
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege

Auftrag: A25-33, Version 1.0, Stand: 27.05.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8536/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirsevimab_D-1176.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1176

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1183/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Daten	5
Eingeschlossene Endpunkte	6
Mortalität.....	6
Morbidität	7
Nebenwirkungen	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, modifizierter, humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1 κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV). Nirsevimab bindet an ein hochkonserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle des Präfusionsproteins und hemmt die Membranfusion im Prozess des Viruseintritts.

Nirsevimab ist zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei:

- Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison.
- Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirsevimab

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

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen 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 (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Allerdings hätten Palivizumab und der für Schwangere verfügbare Impfstoff Abrysvo[®] berücksichtigt werden können.

Eingereichte Daten

Es wurden Daten aus zwei Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) eingereicht.

Die Studie **MELODY** (2) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III, zum Vergleich von Nirsevimab mit Placebo bei Kindern mit einem Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 35 Schwangerschaftswochen. Kinder mit einer Grunderkrankung wie zystische Fibrose oder Trisomie 21 ohne weitere Risikofaktoren konnten ebenfalls eingeschlossen werden.

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

Die Rekrutierung in der südlichen Hemisphäre in Südafrika zu Beginn und während der Covid-19-Pandemie verzerrt die Daten erheblich. Aufgrund der zunehmenden Isolationsmaßnahmen sind in Südafrika dann keine RSV-Fälle aufgetreten. Wegen dieser Besonderheit konnten nicht die Menge an Patienten rekrutiert werden die notwendig gewesen wären um die Studie ausreichend statistisch zu powern. Ergebnisse der statistischen Analyse sind daher mit großer Vorsicht zu betrachten. Die Zusammenlegung der Ergebnisse für Norden und Süden ist somit zu hinterfragen.

In der nördlichen Hemisphäre wurde zwischen dem 23.07.2019 und dem 30.11.2019 rekrutiert, diese Daten sind unverzerrt, es erfolgte jedoch keine gesonderte Analyse.

Primärer Endpunkt der Studie MELODY ist das Auftreten einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität (einschließlich einem kombinierten Endpunkt „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“, welcher die Komponenten „RSV-bedingte Hospitalisierung“ und „RSV-bedingte ambulante Versorgung“ umfasst und sich in der Studie HARMONIE nicht wiederfindet) und Nebenwirkungen (einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Die Studie **HARMONIE** (3) ist eine noch laufende multizentrische, multinationale, randomisierte, offene Studie der Phase III zum Vergleich von Nirsevimab mit beobachtendem Abwarten bei gesunden Kindern im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen, so dass auch Frühgeborene eingeschlossen werden konnten. Insgesamt wurden 8057 Kinder in die Studie HARMONIE eingeschlossen und entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 4038) oder keiner Intervention (N = 4019) randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie ist die RSV-bedingte Hospitalisierung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Das offene Studiendesign der Studie HARMONIE geht mit einem erheblichen Verzerrungspotential einher (4).

In **beiden Studien** sind mehrere Auswertungszeitpunkte vorhanden (Tag 151/Tag 366 [HARMONIE] bzw. Tag 151/Tag 361 [MELODY]). Wie das IQWiG jedoch darstellt (IQWiG Dossierbewertung S. I.22–I.24), bildet keiner dieser Auswertungszeitpunkte die Gesamtheit der RSV-Infektionen der 1. Saison ab, so dass allein schon deswegen erhebliche methodische Limitationen bestehen.

In beide Studien wurden Kinder eingeschlossen, die nicht unter die vorliegende Fragestellung fallen. Der pU schätzt den Anteil für beide Studien (gepoolt) auf 7,8 %. Das IQWiG geht von einer Überschätzung aus (IQWiG Dossierbewertung S. I.24–I.28) und sieht diesen Umstand als die Aussagesicherheit einschränkend.

Allerdings sieht das IQWiG beide Studien als hinreichend ähnlich, um eine Metaanalyse aus beiden Studien anzufertigen. Die AkdÄ teilt diese Sicht nicht. Aus Sicht der AkdÄ bestehen gravierende Unterschiede zwischen den Studien was die Ein- und Ausschlusskriterien, die untersuchte Population, als auch das Design der beiden Studien (z. B. offen vs. doppelblind, kombinierter Endpunkt „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“) angeht, so dass eine metaanalytische Betrachtung nicht zulässig erscheint.

Weiterhin werden in keiner der Studien Daten zu möglichen Koinfektionen mit anderen Erregern geliefert.

In der Studie MELODY erfolgte eine zentrale RT-PCR(Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)-Testung aller RSV-Fälle. Dies ist in der Studie HARMONIE nicht der Fall.

Eingeschlossene Endpunkte

Mortalität

Studie HARMONIE

- Nirsevimab-Arm 0 % (0/4016) vs. Vergleichs-Arm 0 % (0/4018)

Studie MELODY

- Nirsevimab-Arm 0,2 % (4/1997) vs. Vergleichs-Arm 0 % (0/997) (Relatives Risiko [RR] 4,50; p = 0,175)

In der Studie MELODY traten vier Todesfälle im Nirsevimab-Arm auf. Diese seien wohl nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetreten, wurden jedoch auch nicht weiter diskutiert, was zu kritisieren ist.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (nur MELODY)

- Tag 361: Nirsevimab-Arm 2,0 % (40/2009) vs. Vergleichs-Arm 6,7 % (67/1003) (RR 0,30; $p < 0,001$)
- Tag 151: Nirsevimab-Arm 1,2 % (24/2009) vs. Vergleichs-Arm 5,4 % (54/1003) (RR 0,22; $p < 0,001$)

Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Hospitalisation)

Studie HARMONIE

- Tag 366: Nirsevimab-Arm 1,1 % (43/4038) vs. Vergleichs-Arm 2,4 % (96/4019) (RR 0,45; $p < 0,001$)
- Tag 151: Nirsevimab-Arm 0,3 % (12/4038) vs. Vergleichs-Arm 1,7 % (67/4019) (RR 0,18; $p < 0,001$)

Studie MELODY

- Tag 361: Nirsevimab-Arm 0,5 % (11/2009) vs. Vergleichs-Arm 2,2 % (22/1003) (RR 0,25; $p < 0,001$)
- Tag 151: Nirsevimab-Arm 0,4 % (9/2009) vs. Vergleichs-Arm 2,0 % (20/1003) (RR 0,22; $p < 0,001$)

Es bestanden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Nirsevimab-Arms für die Morbidität, jedoch waren die beobachteten Effekte von geringem Ausmaß.

Nebenwirkungen

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Eine effektive Verhinderung von RSV-Infektionen, insbesondere bei jüngeren Säuglingen, die in den Studien adäquat repräsentiert wurden, wäre höchst relevant. Die beschriebenen Effekte von Nirsevimab sind aber nicht sehr stark. Die methodologischen Limitationen der Studien schränken die Interpretation der Daten enorm ein.

Das offene Studiendesign der Studie HARMONIE und die fehlende zentrale Begutachtung schwächen die Validität der Daten.

Die Definition des Endpunktes „RSV-Infektion“ ist unpräzise. In der HARMONIE-Studie wird nur die lokale Definition für die Infektion herangezogen. Der Endpunkt „stationäre Aufnahme/Hospitalisierung“ ist ebenfalls sehr weich, da zahlreiche Faktoren (Kapazität der Klinik) in die Entscheidung zur Aufnahme einfließen und zusätzlich in der Studie HARMONIE die Bekanntheit der Gruppenzugehörigkeit ebenfalls diese Entscheidung beeinflussen wird.

Weiterhin sind die beobachteten Effekte für die Hospitalisierungen nur gering. Zwei große, unabhängige Studien zeigen ähnliche, schwache Effekte (5, 6).

Eine Bewertung des Nutzens wird aufgrund von Lücken in der Überwachung (Surveillance) und der post-COVID-Verschiebungen in der Frequenz von Infektionen der unteren Luftwege zunächst schwierig sein. Aus der Saison 2024/2025 wird aufgrund des heterogenen Zugangs zu Nirsevimab (mit erheblichen Versorgungslücken, auch wegen Lieferengpässen) die Analyse ebenfalls erheblich erschwert sein.

Aufgrund der methodischen Einschränkungen sieht die AkdÄ die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als „Anhaltspunkt“ an. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ aus den verfügbaren Daten nicht mit Sicherheit zu quantifizieren.

Fazit

Bei der Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, besteht aus Sicht der AkdÄ für Nirsevimab ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation „Beyfortus 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Stand: April; 2025.
2. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022; 386(9):837–46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
3. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med* 2023; 389(26):2425–35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.
4. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
5. Jabagi MJ, Cohen J, Bertrand M, Chalumeau M, Zureik M. Nirsevimab effectiveness at preventing RSV-related hospitalization in infants. *NEJM Evid* 2025; 4(3):EVIDoa2400275. doi: 10.1056/EVIDoa2400275.
6. Perramon-Malavez A, Hermosilla E, Coma E, Fina F, Reñé A, Martínez-Marcos M et al. Effectiveness of Nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital care settings: a seasonal cohort study of infants in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2025; 44(5):394–8. doi: 10.1097/INF.0000000000004672.