

# Anhang zur wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der STIKO zur spezifischen Prophylaxe mit Nirsevimab von RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen in ihrer 1. RSV-Saison

## Inhaltsverzeichnis

---

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab (Beyfortus) für die Prävention von RSV-Infektionen im Säuglingsalter .....	2
2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Sicherheit und Wirksamkeit des mAk Nirsevimab ( <i>Beyfortus</i> ).....	3
2.1. MEDLINE (OVID) 1946-.....	3
2.2. Embase (OVID) 1974- .....	3
3. PRISMA-Flowchart zum Update der Literaturrecherche am 17.01.2024 .....	4
4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab .....	5
4.1. Liste der eingeschlossenen Studien .....	5
4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien .....	6
5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab (Beyfortus) zur RSV-Prophylaxe .....	7
6. Meta-Analysen und Bewertung des Verzerrungsrisikos .....	10
6.1. Effektivität von Nirsevimab.....	10
6.2. Sicherheit von Nirsevimab .....	12
7. Evidence-to-Decision-Tabellen für die Empfehlung der STIKO zur Nirsevimab-Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen in ihrer 1. RSV-Saison.....	14
8. Referenzen: .....	22

## 1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab (Beyfortus) für die Prävention von RSV-Infektionen im Säuglingsalter

<b>Population</b>		Infants < 8 months of age, born during or entering their first RSV season		
<b>Intervention</b>		Nirsevimab (1 injection prior to start of RSV season or at birth if born during season, 50 mg if <5 kg or 100 mg if ≥ 5 kg)		
<b>Comparison</b>		No Nirsevimab prophylaxis (placebo or no intervention)		
<b>Outcomes</b>	<b>Effectiveness</b>		<b>Importance</b>	
		Medically attended RSV-associated LRTI	Critical	
		RSV-associated LRTI with hospitalization	Critical	
		RSV-associated LRTI with ICU admission	Critical	
		RSV-associated death	Critical	
		All-cause medically attended LRTI	Important	
	All-cause LRTI-associated hospitalization	Important		
	<b>Safety</b>	Adverse events AE Grad 3 Local reactions (e.g. rash) Systemic reactions (e.g. fever >39°C)	Important	
		Serious adverse events		
		Adverse events of special interest		

## 2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Sicherheit und Wirksamkeit des mAk Nirsevimab (*Beyfortus*)

Im Zeitraum von August 2022 bis Februar 2023 führte die amerikanische Impfkommision (Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) einen systematischen Review zur Effektivität und Sicherheit von Nirsevimab durch (1). Die folgenden Suchstrategien wurden letztmalig am 11.5.2022 aktualisiert. **Für das Update dieses systematischen Reviews wurden die Suchstrategien am 17.1.2024 für den Zeitraum ab 1.1.2022 aktualisiert.**

### 2.1. MEDLINE (OVID) 1946-

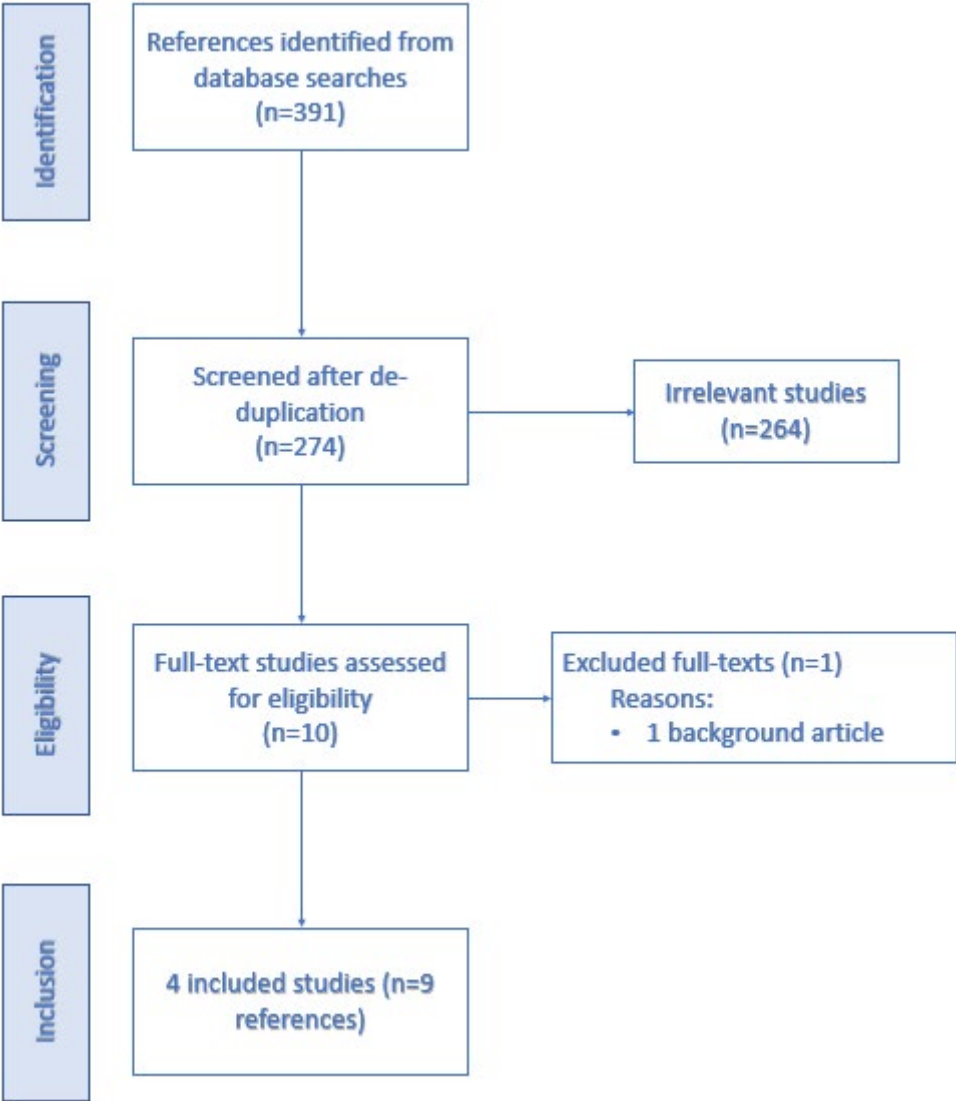
Nirsevimab OR MEDI8897 OR ((Antibodies, Monoclonal, Humanized/ OR Antibodies, Monoclonal/) AND (respiratory syncytial virus infections/ OR respiratory syncytial virus, human/)) OR (VRN8S9CW5V OR nirsevimab OR 1989556-22-0).rn OR Nirsevimab.nm  
Limit 2022 –

### 2.2. Embase (OVID) 1974-

Nirsevimab OR MEDI8897 OR (Monoclonal antibody/ AND human respiratory syncytial virus/) OR (VRN8S9CW5V OR nirsevimab OR 1989556-22-0).rn OR (VRN8S9CW5V OR nirsevimab OR 1989556-22-0).dy  
Limit 2022 –

Aktualisierung der Suchstrategien am 17.01.2024: **Treffer n=274 nach Löschung der Duplikate**

### 3. PRISMA-Flowchart zum Update der Literaturrecherche am 17.01.2024



## 4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab

### 4.1. Liste der eingeschlossenen Studien

Nr.	Studien-ID	Referenzen
<b>Wirksamkeit von Nirsevimab gegen RSV-Infektionen</b>		
1	Griffin 2020 (2)	Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2020;383(5):415-25.
2	Hammit 2022 (3)	Hammit 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. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2022;386(9):837-46.
3	Muller 2023 (4)	Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2023;388(16):1533-4.
4	Simões (5)	Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. <i>The Lancet Child &amp; Adolescent Health</i> . 2023;7(3):180-9.
5	Drysdale (6)	Drysdale, S. B., et al. (2023). Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. <i>New England Journal of Medicine</i> 389(26): 2425-2435.
5	Faust 2023 (7)	Faust SN, Cathie K, Drysdale SB, Royal S, Felter C, Vassilouthis NC, et al. 89. The Impact of Nirsevimab on an RSV Season in All Infants: Data From The HARMONIE Study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . 2023;10(Supplement_2):ofad500.005.
<b>Sicherheit von Nirsevimab</b>		
1	Griffin 2020 (2)	Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2020;383(5):415-25.
2	Hammit 2022 (3)	Hammit 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. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2022;386(9):837-46.
3	Muller 2023 (4)	Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2023;388(16):1533-4.
4	Domachowske 2022 (8)	Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. <i>N Engl J Med</i> . 2022;386(9):892-4.
5	Domachowske 2023 (9)	Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. <i>J Pediatric Infect Dis Soc</i> . 2023;12(8):477-80.
<b>Schutzdauer von Nirsevimab</b>		
1	Wilkins 2023 (10)	Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, Aksyuk AA, Núñez BS, Wählby-Hamrén U, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. <i>Nature Medicine</i> . 2023;29(5):1172-9.

#### 4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien

Nr.	Studien-ID	Referenzen
1	Murphy 2022	Murphy S, Nirsevimab reduces medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection and hospitalisations in healthy pre-term infants. Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition - Volume 107, Issue 4, pp. 310-311 - published 2022-01-01

## 5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab (Beyfortus) zur RSV-Prophylaxe

Study-ID	Population	Länder	Studiendesig n	Anzahl Teilnehme nde	Zeitraum	Altersgrupp en	Geschl echt	Endpunkte
<b>Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab</b>								
<b>Griffin 2020</b> (1)	Gesunde Frühgeborene (29.-34. SSW; 29.-32. SSW: 38%/>32. SSW: 62%)	Bulgarien, Tschechien, Estland, Finnland, Frankreich, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, Schweden, Türkei, USA, Argentinien, Australien, Chile, Neuseeland, Süd-Afrika	Phase 2b - RCT (2:1) [NCT02878330] Nirsevimab (50mg) vs. Placebo (Saline)	1.453 Säuglinge (Nirsevimab: n=969; Placebo: n=484)	03.11.2016 - 01.12.2017	Mittelwert: 3,3 Monate (≤3 Mo: 53%; 4-≤6 Mo: 33%; >6 Mo: 14-15%)	46-48% weiblich	-Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe -Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe; -LTRI jeglicher Genese - Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese - AE, SAE, AESI
<b>Hammit 2022 (MELODY)</b> (2)	Neugeborene (≥35. SSW); spät unreif Geborene (14%) + gesunde reif Geborene (86%)	Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, UK, Finnland, Frankreich, Lettland, Litauen, Israel, Österreich, Polen, Spanien, Schweden, Russische Föderation, Tschechien, Kanada, USA, Japan, Südkorea, Süd-Afrika	Phase 3 - RCT (2:1) [NCT03979313] Nirsevimab (50mg [ $<5\text{kg}$ ] oder 100mg [ $\geq 5\text{kg}$ ] vs. Placebo (Saline)	1.490 Säuglinge (Nirsevimab: n=994; Placebo: n=496)	23.07.2019 – 15.03.2020 (Studie wurde aufgrund der COVID-19-Pandemie Mitte März 2020 unterbrochen/ (23.07.2019-30.11.2019 (n=1.027 auf der nördlichen Halbkugel/ 08.01.2020 -15.03.2020 n=462 auf der südlichen Halbkugel)	Median Alter: 2,6 Monate (Spanne: 0,03-11,1)	48,4% weiblich	-Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe -Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe; -LTRI jeglicher Genese - Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese - AE, SAE, AESI
<b>Muller 2023 (MELODY)</b> (3)	Neugeborene (≥35. SSW); (35.-36. SSW: 12%/ ≥37. SSW: 88%) Nordhalbkugel: 2019/2020; 2021/2022 Südhalbkugel: Saison 2020 +2021.	Belgien, Bulgarien, Tschechien, Deutschland, Estland, UK, Finnland, Frankreich, Lettland, Litauen, Italien, Israel, Österreich, Polen, Spanien, Schweden, Türkei, Ukraine, Russische Föderation, Kanada, USA, Argentinien,	Phase 3 - RCT (2:1) [NCT03979313] Nirsevimab (50mg [ $<5\text{kg}$ ] oder 100mg [ $\geq 5\text{kg}$ ] vs.	3.012 Säuglinge (Nirsevimab: n=2.009; Placebo: n=1.003)	23.07.2019 – 22.10.2021 (Studie war zwischen 15.03.2020 -09.04.2021 aufgrund der COVID-19-Pandemie unterbrochen)	Alter: Monate (≤3 Mo: 59%; 4-≤6 Mo: 32%; >6 Mo: 9%/ Gewicht: <5kg: 40%/ ≥5kg: 60%)	48% weiblich	-Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe -Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe; -sehr schwere RSV LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe -LTRI jeglicher Genese

Study-ID	Population	Länder	Studiendesig n	Anzahl Teilnehme nde	Zeitraum	Altersgrupp en	Geschl echt	Endpunkte
		Kolumbien, Mexico, Panama, Australien, Chile, Neuseeland, Japan, Südkorea, Süd-Afrika	Placebo (Saline)					- Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese - AE, SAE, AESI
<b>Simões 2023 (4)</b>	Neugeborene: 29.-32. SSW (14%), 33.-34. SSW (22%), 35.-36. SSW (9%) ≥37. SSW (55%)		Gepoolte Analyse der Phase 2b (n=860) und Phase 3 [Hammit-Part] (n=1.490) RCTs (2:1) Nirsevimag (50mg [<5kg] oder 100mg [≥5kg] vs. Placebo (Saline)	2.350 Säuglinge (Nirsevimag: n=1.564; Placebo: n=786)	03.11.2016 - 01.12.2017 und 23.07.2019 – 15.03.2020	Median Alter: 2 Monate (≤3 Mo: 68%; 4-≤6 Mo: 25%; >6 Mo: 6%/ Gewicht: <5kg: 62%/ ≥5kg: 38%)	47-51% weiblich	-Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe -Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe; -sehr schwere RSV LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe -LTRI jeglicher Genese - Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese
<b>Drysdale 2023 (5)/ Faust 2023 (HARMONIE) (6)</b>	Neugeborene: ≥29. SSW (<37. SSW: 13,8%; ≥37. SSW: 85,2%, 1% keine Angabe)	Frankreich, UK, Deutschland	Phase 3b, open-label, RCT (1:1) Nirsevimag (50mg [<5kg] oder 100mg [≥5kg] vs. keine Intervention [NCT05437510]	n=8.058 Säuglinge; Nirsevimag (n=4.037), keine Intervention (n=4.021)	Beginn RSV-Saison: Frankreich 11.9.2022 (KW 37), Deutschland 9.10.2022 (KW 41), UK 4.9.2022 (KW 46); Ende RSV-Saison: 28.2.2023 Beobachtungszeitraum für den Großteil der Kinder ca. 3 Monate:	≤3 Mo: 47%; 4-≤6 Mo: 24%; >6 Mo: 28%	48% weiblich	-Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes LRTI; --sehr schwere RSV LRTI (O <sub>2</sub> -Gabe) - Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese AE, SAE, AESI (Hypersensitivität, Anaphylaxie, Immunkomplex-Erkrankungen, Thrombozytopenie)
<b>Domachowske 2022 (MEDLEY) (7)</b>	Risikokinder: i)Frühgeborene ≤35. SSW) ii) Kinder mit kongenitaler Herz- (CHD) oder chronischer Lungenerkrankung (CLD)	Belgien, Bulgarien, Tschechien, Deutschland, Estland, UK, Finnland, Frankreich, Lettland, Litauen, Ungarn, Italien, Österreich, Polen, Spanien, Schweden, Türkei, Ukraine,	Phase 2–3 (2:1) Nirsevimag (50mg [<5kg] oder 100mg [≥5kg] (1x & 4x Placebo)	925 (616/309) Säuglinge: CHD–CLD-Kohorte: n=310 (209/101)	30.07.2019-03.05.2021	(≤3 Mo: 46%; 4-≤6 Mo: 33%; >6 Mo: 21%)	46% weiblich	Sicherheit und Pharmakokinetik in der 1. RSV-Saison (360-Tage Follow-up)

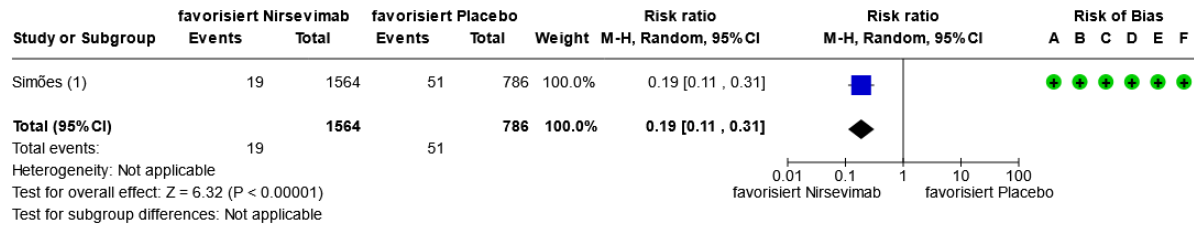


Study-ID	Population	Länder	Studiendesig n	Anzahl Teilnehme nde	Zeitraum	Altersgrupp en	Geschl echt	Endpunkte
		Russische Föderation, Kanada, USA, Mexico, Japan, Südkorea, Süd- Afrika	vs. Palivizumab [5x 15mg/kg KG] [NCT03959488 ]	Frühgeborenenkohorte: n=615 (407/208)				
<b>Domachowske 2023 (MEDLEY) (8)</b>	Kinder mit kongenitaler Herz- (CHD) oder chronischer Lungenerkrankung (CLD)	NA	Nirsevimab (1x200mg&4x Placebo) <b>[NN]</b> ; Palivizumab group: 1:1 randomisiert (i) 200mg Nirsevimab&4 xPlacebo <b>[NP]</b> oder Palivizumab (5x15 mg/kg KG) <b>[PP]</b>	CHD–CLD- Kohorte: n=262 [NN]=180, [PN]=40, [PP]=42	28.07.2020-30.04.2022	Median (range) 16,6 Mo (12,1–23,2)	NA	Sicherheit und Pharmakokinetik in der 2. RSV-Saison in CHD–CLD-Kohorte (360-Tage Follow-up)

## 6. Meta-Analysen und Bewertung des Verzerrungsrisikos

### 6.1. Effektivität von Nirsevimab

Abbildung 1: Wirksamkeit von Nirsevimab zur Verhinderung von medizinisch behandelten unteren Atemwegsinfektionen (LRTI) durch RSV\*



#### Footnotes

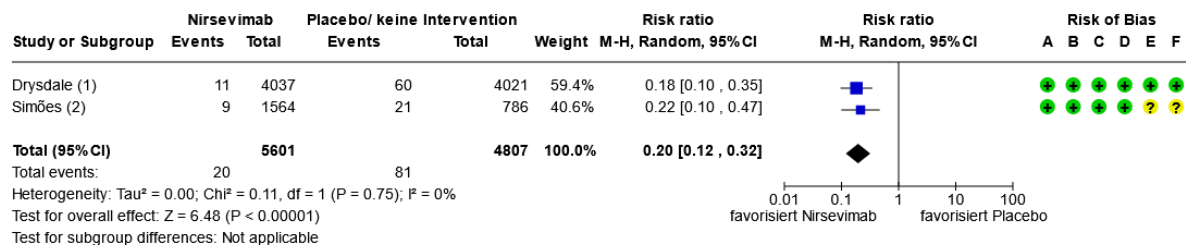
(1) gepoolte Analyse der Phase 2b- und Phase 3-Studie

#### Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

\*Definition:  $\geq 1$  auskultatorischer Untersuchungsbefund einer unteren Atemwegsinfektion (z. B. Giemen, Knistern, Rasselgeräusche) und  $\geq 1$  klinisches Symptom für die Schwere der Erkrankung (z. B. erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie, Lungenversagen, Apnoe, inspiratorische thorakale Einziehungen, Dehydratation) bei einem ambulant behandelten Patienten und positive RSV RT-PCR.

Abbildung 2: Wirksamkeit von Nirsevimab zur Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund einer RSV-bedingten LRTI\*\*



#### Footnotes

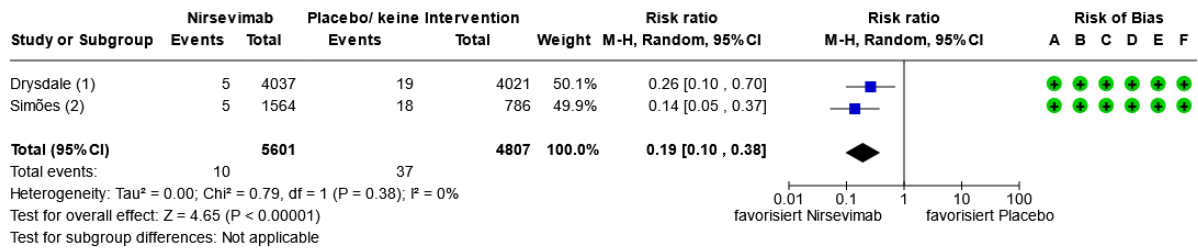
- (1) Beobachtungszeitraum für den Großteil der Kinder ca. 3 Monate
- (2) gepoolte Analyse der Phase 2b- und Phase 3-Studie

#### Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

\*\*Definition:  $\geq 1$  auskultatorischer Untersuchungsbefund einer unteren Atemwegsinfektion (z. B. Giemen, Knistern, Rasselgeräusche) und  $\geq 1$  klinisches Symptom für die Schwere der Erkrankung (z. B. erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie, Lungenversagen, Apnoe, inspiratorische thorakale Einziehungen, Dehydratation) bei einem stationär behandelten Patienten und positive RSV RT-PCR.

Abbildung 3: Wirksamkeit von Nirsevimab zur Verhinderung von schwer verlaufenden LRTI aufgrund von RSV-Infektionen<sup>#</sup>



**Footnotes**

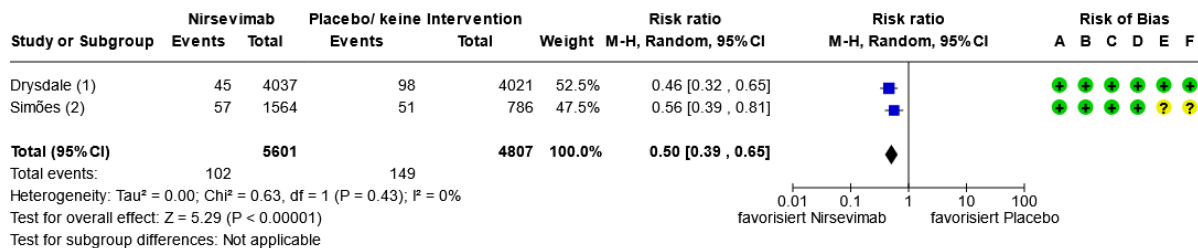
- (1) Beobachtungszeitraum für Großteil der Kinder 3 Monate.
- (2) Gepoolte Analyse der Phase 2b- und Phase 3 Studie.

**Risk of bias legend**

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

# Definition einer schweren RSV-Bedingten LRTI: O<sub>2</sub>-Sättigung <90% und Sauerstofftherapie notwendig.

Abbildung 4: Wirksamkeit von Nirsevimab zur Verhinderung von Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI jeglicher Genese<sup>##</sup>



**Footnotes**

- (1) Beobachtungszeitraum für den Großteil der Kinder 3 Monate.
- (2) Gepoolte Analyse der Phase 2b- und Phase 3-Studie.

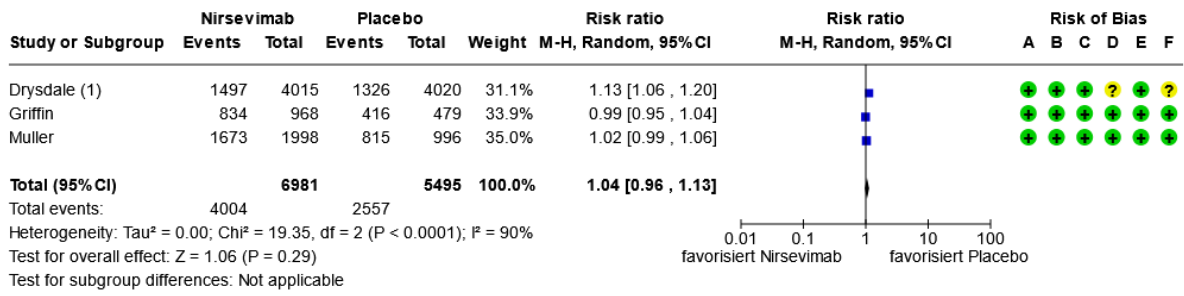
**Risk of bias legend**

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

# Definition: ≥1 klinisches Symptom für die Schwere der Erkrankung (z. B. erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie, Lungenversagen, Apnoe, inspiratorische thorakale Einziehungen, Dehydratation) bei einem stationär behandelten Patienten unabhängig davon, ob sie positiv auf RSV getestet wurden.

## 6.2. Sicherheit von Nirsevimab

Abbildung 5: Sicherheit von Nirsevimab: Adverse events (AE)



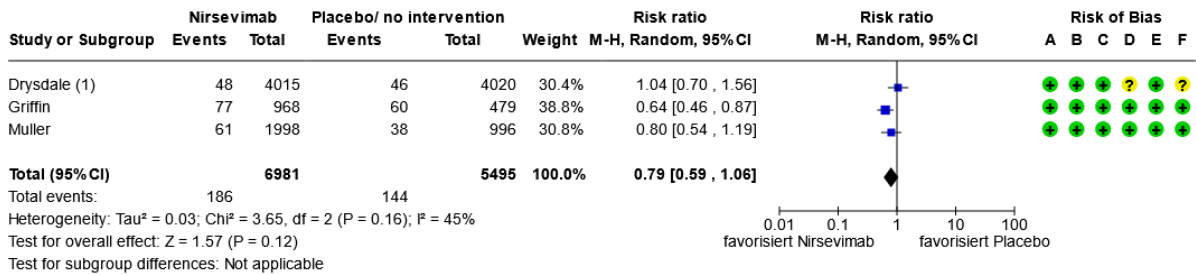
### Footnotes

(1) Control group did not receive any intervention.

### Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

Abbildung 6: Sicherheit von Nirsevimab (Adverse events (Grad 3))



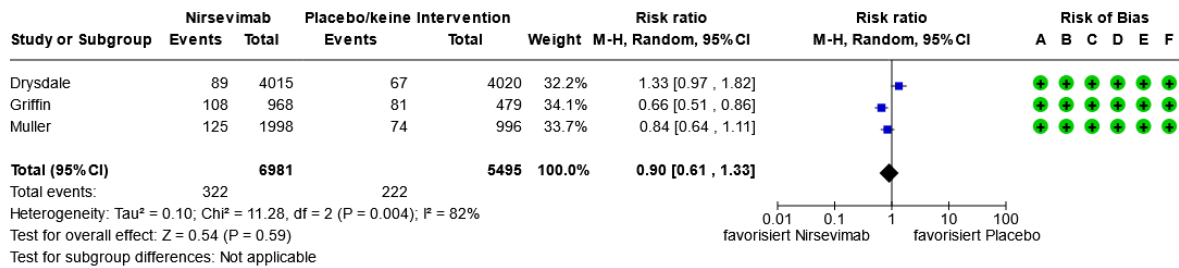
### Footnotes

(1) Control group did not receive any intervention.

### Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

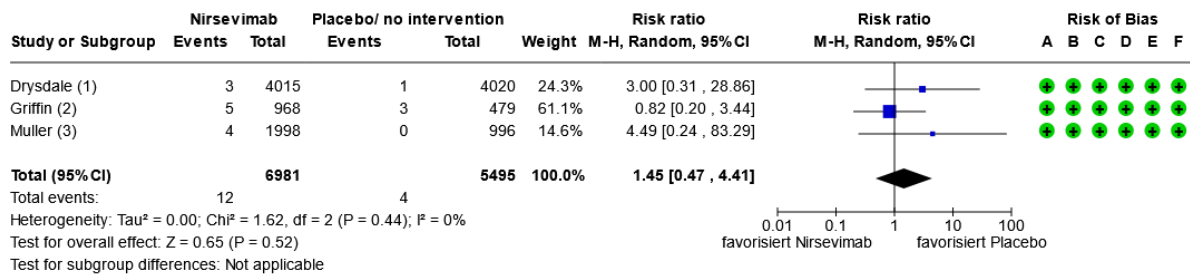
Abbildung 7: Sicherheit von Nirsevimab (Schwere unerwünschte Ereignisse; SAE)



**Risk of bias legend**

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

Abbildung 8: Sicherheit von Nirsevimab: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, (AESI)



**Footnotes**

- (1) drug reaction [reported as fever and rash], maculopapular rash, and allergic dermatitis in 1 infant each in the nirsevimab group and food allergy in 1 infant in the stand.
- (2) rash (4 participants) and petechiae (1 participant) in the nirsevimab group and rash (3 participants) in the placebo group
- (3) hypersensitivity events limited to cutaneous findings; considered related to treatment by the investigator

**Risk of bias legend**

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

## 7. Evidence-to-Decision-Tabellen für die Empfehlung der STIKO zur Nirsevimab-Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen in ihrer 1. RSV-Saison

<b>Fragestellung</b>					
Soll der monoklonale Ak Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen für Säuglinge in ihrer 1. RSV-Saison empfohlen werden?					
<b>POPULATION:</b>	Säuglinge in ihrer 1. RSV-Saison				
<b>INTERVENTION:</b>	Monoklonaler Antikörper Nirsevimab (Beyfortus); [< 5kg: 50 mg; ≥ 5kg: 100mg]				
<b>VERGLEICH:</b>	Placebo oder keine Intervention				
<b>ENDPUNKTE:</b>	<table border="1"> <tr> <td><b>Effektivität:</b></td> <td><b>Sicherheit:</b></td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinisch behandelte RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTI) innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• sehr schwere RSV LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• LTRI jeglicher Genese</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische und lokale Impfreaktionen</li> <li>• Grad 3-Impfreaktionen</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Anaphylaxie, Immunkomplexerkrankungen und Thrombozytopenien)</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Effektivität:</b>	<b>Sicherheit:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinisch behandelte RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTI) innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• sehr schwere RSV LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• LTRI jeglicher Genese</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische und lokale Impfreaktionen</li> <li>• Grad 3-Impfreaktionen</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Anaphylaxie, Immunkomplexerkrankungen und Thrombozytopenien)</li> </ul>
<b>Effektivität:</b>	<b>Sicherheit:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinisch behandelte RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTI) innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• sehr schwere RSV LRTI innerhalb v. 150 Tagen nach Prophylaxe</li> <li>• LTRI jeglicher Genese</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund LTRI jeglicher Genese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische und lokale Impfreaktionen</li> <li>• Grad 3-Impfreaktionen</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Anaphylaxie, Immunkomplexerkrankungen und Thrombozytopenien)</li> </ul>				
<b>IMPFFZIEL:</b>	Reduktion der Häufigkeit schwer verlaufender RSV-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen jeglichen Gestationsalters unabhängig von möglichen Risikofaktoren in ihrer 1. RSV-Saison in Deutschland. Insbesondere sollen RSV-bedingte Hospitalisierungen, intensivmedizinische Behandlungen sowie RSV-bedingte Todesfälle sowie stationäre und ambulante Versorgungsengpässe verhindert werden.				

### Public-Health-Relevanz von RSV-Erkrankungen bei Säuglingen

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- RSV-Infektionen sind in Deutschland die häufigste Ursache von unteren Atemwegserkrankungen bei Säuglingen; höchste Inzidenzen bei Säuglingen im Alter < 8 Monaten
  - Inzidenz der ambulanten RSV-Erkrankung bei Säuglingen im Alter < 8 Monaten: 250/1.000
- Jährlich werden etwa 25.000 Säuglinge aufgrund einer RSV-Erkrankung hospitalisiert
  - Inzidenz RSV-bedingten Hospitalisierungen bei Säuglingen im Alter < 8 Monaten: 35/1.000
- Mehrheit (ca. 80 %) der schweren RSV-Infektionen tritt bei zuvor gesunden Säuglingen auf
- Risikofaktoren für schwere RSV-Krankheitsverläufe sind Frühgeburtlichkeit, angeborene Herzfehler und chronische Lungenerkrankungen
- Saisonale RSV-Infektionen bei Kleinkindern in den Wintermonaten führt wiederkehrend zu Überlastungen in der ambulanten und stationären Versorgung

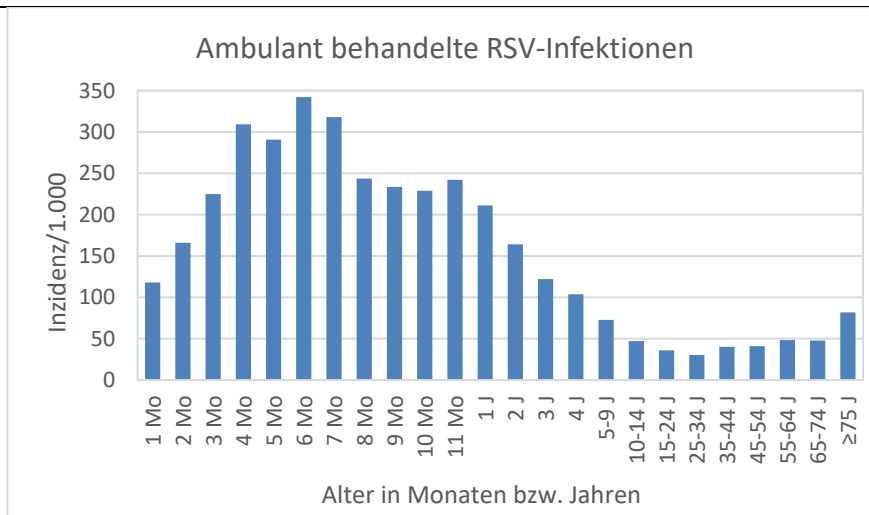


Abbildung 9: Inzidenz der ambulant behandelten RSV-Infektionen nach Altersgruppen in Deutschland (Mittelwerte der Jahre 2015-2019)

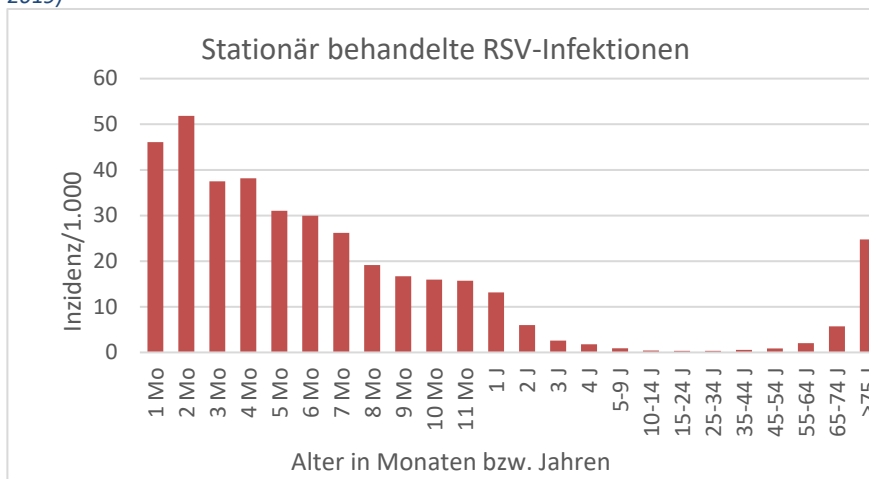


Abbildung 10: Inzidenz der stationär behandelten RSV-Infektionen nach Altersgruppen in Deutschland (Mittelwerte der Jahre 2015-2019)

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Verhinderung von RSV-Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern hat aufgrund ihrer hohen Krankheitslast, der schweren Symptomatik und dem hohen Anteil notwendiger stationärer Behandlungen eine hohe Public-Health-Relevanz.

#### Erwünschter Effekte (Nutzen/Benefits)

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Effektivität von Nirsevimab wurde in drei RCTs mit einem geringen bzw. moderaten Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die meisten Endpunkte als hoch eingestuft. Die VE von Nirsevimab zur Verhinderung der RSV-bedingten Erkrankungen beträgt unabhängig von der Schwere ca. 80 %.

Die Effektivität von Nirsevimab zur Verhinderung von RSV-bedingten Todesfällen konnte nicht ermittelt werden, weil keine Todesfälle beobachtet wurden. Der Schutz der Prophylaxe hält über eine RSV-Saison an. Der Aufbau einer natürlichen Immunität wird durch die Prophylaxe nicht negativ beeinflusst.

Die Ergebnisse aus der *real-world*-Anwendung von Nirsevimab bestätigen die gute Effektivität von Nirsevimab zur Verhinderung von RSV-bedingten unteren Atemwegserkrankungen.

Tabelle 1: Wirksamkeit von Nirsevimab zur Prophylaxe von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Säuglingen < 1 Jahr gegen verschiedene Endpunkte (gepoolte Analyse)

Zeitraum	Nirsevimab Fallzahl/Gesamt	Placebo Fallzahl/Gesamt	Vakzineeffektivität (VE) % (KI)
Medizinisch behandelte RSV-bedingte Erkrankung der unteren Atemwege			
<b>0-150 Tage</b>	19/1564	51/786	<b>81 %</b> (95 % KI 69-89)
Hospitalisierung aufgrund RSV-bedingter Erkrankung der unteren Atemwege**			
<b>0-150 Tage</b>	20/5601	81/4807	<b>80 %</b> (95 % KI 68-88)
Medizinisch behandelte schwere RSV-bedingte Erkrankung der unteren Atemwege			
<b>0-150 Tage</b>	10/5601	37/4807	<b>81 %</b> (95% KI 62-90)
Hospitalisierung aufgrund Erkrankung der unteren Atemwege jeglicher Genese			
<b>0-150 Tage</b>	102/5601	149/4807	<b>50 %</b> (95% KI 35-61)

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Nirsevimab-Prophylaxe zeigt eine sehr gute Effektivität bei der Verhinderung von RSV-spezifischen Erkrankungen unterschiedlicher Schwere. Der Effekt wird von der Arbeitsgruppe als „hoch“ eingeschätzt.

#### Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms)

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Sicherheit von Nirsevimab wurde in drei RCTs mit einem geringen bzw. moderaten Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die meisten Endpunkte als modert bis hoch eingestuft. Die Sicherheit von Nirsevimab wurde bei Frühgeborenen, spät-unreif Geborenen und reif Geborenen sowie bei Säuglingen mit Risikofaktoren evaluiert.

- Art und Häufigkeit der lokalen und systemischen Impfreaktionen waren in der Nirsevimab- und der Placebogruppe ähnlich (RR: 1,04; [95 % KI 0,96-1,13]). Überwiegend handelte es sich um Grad-1- und Grad-2-Ausprägungen.
  - Am häufigsten traten Schmerzen an der Einstichstelle und Ausschlag auf.
  - Grad 3-Infektionen wurden i. d. Placebogruppe etwas häufiger beobachtet (RR: 0,79; [95 % KI 0,59-1,06])
  - Impfreaktionen, die mit Nirsevimab bzw. Placebo in Verbindung standen, waren mit 0,1% gleich häufig.
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden in der Nirsevimab-Gruppe ähnlich häufig beobachtet wie in der Placebo-Gruppe (RR: 0,90; [95 % KI 0,61-1,33])
  - Kein Zusammenhang mit Nirsevimab bzw. Placebo
- Die Studien sind zu klein um seltene Ereignisse (wie z. B. Anaphylaxie) zu erkennen
  - Impfreaktionen von besonderem Interesse (wie Überempfindlichkeitsreaktionen (inkl. Anaphylaxie), Immunkomplexerkrankungen und Thrombozytopenien) waren selten (0,1 %), aber häufiger in der Nirsevimab- als in der Placebogruppe (RR: 1,45; 95 % KI 0,47-4,1).
  - Es handelte sich überwiegend um kutane Reaktionen des Grades 1 oder 2. Die Reaktionen wurden überwiegend als mit dem Prüfpräparat in Verbindung stehend bewertet.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Sicherheit von Nirsevimab wurde bei Frühgeborenen, spät-unreif Geborenen und reif Geborenen sowie bei Säuglingen mit Risikofaktoren untersucht. Bis auf leicht vermehrte Lokalreaktionen wird Nirsevimab gut vertragen. Es bestehen keine Sicherheitsbedenken, wobei seltene Ereignisse aufgrund der geringen Studienpopulation nicht erkannt werden konnten. Die AG kommt nach Abwägung aller entscheidungsrelevanten Faktoren zu der Einschätzung, dass die voraussichtlichen unerwünschten Effekte minimal bzw. gering sind und dass die erwünschten Effekte der Prophylaxe eindeutig überwiegen.



## Vertrauen in die Evidenz kritischer Endpunkte

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Soll der monoklonale Antikörper Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen für Säuglinge in ihrer 1. RSV-Saison empfohlen werden?

**Population:** Neugeborene und Säuglinge < 8 Monate

**Intervention:** Nirsevimab

**Vergleich:** Placebo

Endpunkte	Erwartete absolute Effekte* (95% CI)		Relativer Effekt (95% CI)	№ der Teilnehmer (Studien)	Certainty of the evidence (GRADE)	Kommentare
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Nirsevimab				
Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTI <sup>#</sup> (150 d) (MA-LTRI RSV) Nachbeobachtung: 150 Tage	<b>Studienpopulation</b>		<b>RR 0.19</b> (0.11 bis 0.31)	2.350 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	Effektivität: 81% (69-89); NNI pro Saison bei Impfquote von 70%: 7,0 (6,4-8,3); NNI pro Saison bei Impfquote von 90%: 5,5 (4,9-6,4); NNI-Berechnungen unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Inzidenz der TK-Daten: 250/1.000)
	65 pro 1.000	<b>12 pro 1.000</b> (7 bis 20)				
	<b>Moderat (Inzidenz ø 2015-2019; TK-Daten)</b>					
	250 pro 1.000	<b>48 pro 1.000</b> (28 bis 78)				
	<b>Hoch (Inzidenz Max. 2015-2019; TK-Daten)</b>					
	320 pro 1.000	<b>61 pro 1.000</b> (35 bis 99)				
Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes medizinisch behandeltes LRTI (Hosp MA LRTI RSV) Nachbeobachtung: 150 Tage	<b>Studienpopulation</b>		<b>RR 0.20</b> (0.12 bis 0.32)	10.408 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	Effektivität: 80% (68-88); NNI pro Saison bei Impfquote von 70%: 51,0 (46,4-60,0); NNI pro Saison bei Impfquote von 90%: 39,7 (36,0-46,7); NNI-Berechnungen unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Inzidenz der TK-Daten: 35/1.000)
	17 pro 1.000	<b>3 pro 1.000</b> (2 bis 5)				
	<b>Moderat (Inzidenz ø 2015-2019; TK-Daten)</b>					
	35 pro 1.000	<b>7 pro 1.000</b> (4 bis 11)				
Medizinisch behandelte sehr schwere RSV-assoziierte LRTI (Severe MA LRTI RSV) Nachbeobachtung: 150 Tage	<b>Studienpopulation</b>		<b>RR 0.19</b> (0.10 bis 0.38)	10.408 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	Effektivität: 81% (62-90); NNI pro Saison bei Impfquote von 70%: 1.102 (992-1.440); NNI pro Saison bei Impfquote von 90%: 857 (772-1.120); NNI-Berechnungen unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Inzidenz für intensivmedizinisch Behandlungen (InEK-Daten): 1,6/1.000)
	8 pro 1.000	<b>1 pro 1.000</b> (1 bis 3)				
	<b>Niedrig (Inzidenz InEK 2019-2023)</b>					
	2 pro 1.000	<b>0 pro 1.000</b> (0 bis 1)				
Unerwünschte Ereignisse (AE) Nachbeobachtung: 7 Tage	465 pro 1.000	<b>484 pro 1.000</b> (447 bis 484)	<b>RR 1.04</b> (0.96 bis 1.04)	12.476 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 (AE Grad 3) Nachbeobachtung: 7 Tage	26 pro 1.000	<b>21 pro 1.000</b> (15 bis 28)	<b>RR 0.79</b> (0.59 bis 1.06)	12.476 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) Nachbeobachtung: 360 Tage	40 pro 1.000	<b>36 pro 1.000</b> (25 bis 54)	<b>RR 0.90</b> (0.61 bis 1.33)	12.476 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderat**

\*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und das 95% Konfidenzintervall) basiert auf dem vermuteten Risiko in der Vergleichsgruppe und der relativen Wirkung der Intervention (und dem 95% KI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; NNI: number needed to immunize

\*\* Untersuchte Population zu klein, um seltene Ereignisse zu erkennen

#LRTI (Lower respiratory tract infection) = untere Atemwegsinfektion

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab werden als verlässlich eingeschätzt. Änderungen in der Datenlage sind zwar möglich, werden die derzeitige Gesamteinschätzung aber voraussichtlich nicht stark beeinflussen.

## Wertung der Nirsevimab-Prophylaxe von Eltern und Sorgeberechtigten

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Zur Akzeptanz der Nirsevimab-Prophylaxe von Eltern bzw. Sorgeberechtigten sind keine Daten aus Deutschland verfügbar.
- Generell werden Säuglingsimpfungen in Deutschland von der Elternschaft gut angenommen.
  - Impfquote für die 1. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung liegt für alle Geburtsjahrgänge seit 2008 bei über 96 %.
  - Impfquote für die orale Rotavirus-Impfung (erste Impfung im Impfkalender) des Geburtsjahrgangs 2020 beträgt 70 %
- In der Real-World-Anwendung in Spanien und Luxemburg wurden für die Nirsevimab-Prophylaxe Impfquoten zwischen 79-99 % erreicht.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die AG meint, dass bei umfassender Aufklärung über die Schwere der RSV-Erkrankung und die Häufigkeit im Säuglingsalter von einer hohen Akzeptanz der Nirsevimab-Prophylaxe bei Eltern bzw. Sorgeberechtigten auszugehen ist.**

### Nutzen/Risiko Abwägung zur Erreichung der Impfziele

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Direkte Effekte:**
  - Die erzielbaren erwünschten Effekte sind in Anbetracht der Krankheitsschwere und der Häufigkeit der Erkrankung im Säuglingsalter groß.
  - Die Reaktogenität der passiven Immunisierung ist gering, besorgniserregende Sicherheitssignale sind nicht bekannt. Die Nirsevimab-Prophylaxe wird als sicher eingestuft.
  - Da die RSV-Prophylaxe die Entwicklung einer natürlich erworbenen Immunantwort nicht beeinträchtigt, ist eine nennenswerte Altersverschiebung nicht zu erwarten.
- **Indirekte Effekte:**
  - Es ist bisher nicht bekannt, ob eine allgemeine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe im Säuglingsalter zu einer Reduktion von RSV-Erkrankungen im Seniorenalter führen kann.
  - Durch den Rückgang von RSV-Erkrankungen werden ambulante und stationäre Engpässe in der pädiatrischen Versorgung vermieden.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine Empfehlung zur Nirsevimab-Prophylaxe für Neugeborene und Säugling in ihrer 1. RSV-Saison kann die Krankheitslast der RSV-Erkrankungen inkl. RSV-bedingter Hospitalisierungen reduzieren. Wiederkehrende Überlastungen der ambulanten und stationären Versorgung während der RSV-Saison im Winter werden vermutlich reduziert. Negative Effekte der Empfehlung wie z. B. eine Altersverschiebung sind nicht zu erwarten.**

### Ressourcen-Effizienz einer allgemeinen Nirsevimab-Prophylaxe

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

##### Epidemiologie:

- Bei Säuglingen mit Risikofaktoren dominiert der Einsatz von Nirsevimab den Einsatz von Palivizumab im Model aufgrund einer positiven Effektivität in allen Endpunkten, einer identischen Anzahl Immunisierter und gleichzeitig geringerer Anzahl an verabreichten Dosen.
- Unter der Voraussetzung, dass die Empfehlung zur Nirsevimab-Prophylaxe bei allen Säuglingen gut angenommen wird (angenommen Quote im Modell: 70 %), kann die geschätzte RSV-Krankheitslast in Deutschland über 5 Jahre in der Gesamtbevölkerung deutlich reduziert werden:
  - Verhinderung von 669.500 symptomatischen RSV-Fällen (relative Reduktion, RR: 1,1%),
  - Verhinderung von 49.000 RSV-bedingten Hospitalisierungen (RR: 27,7 %),
  - Verhinderung von 3.350 RSV-bedingten intensiv-medizinische Behandlungen (RR: 25,9 %).
- Der Haupteffekt wird durch den direkten Schutz erwartet, wodurch sich die Ergebnisse nahezu linear skalieren bei höherer/niedrigerer Quote als im Model angenommen.

##### Benötigte Ressourcen:

- Die mittels der Modellierung über 5 Jahre ermittelten NNIs betragen:

- 3,2 um einen symptomatischen RSV-Fall zu verhindern,
- 43 um eine RSV-bedingte Hospitalisierung zu verhindern,
- 640 um eine RSV-bedingte intensiv-medizinische Behandlung zu verhindern.
- Der Preis einer Dosis Nirsevimab beträgt derzeit € 1.350,03 (gemäß Listenpreis), und ca. €1.133 nach Abzug von gesetzlichen Abschlägen und Rabatten. Demgegenüber steht ein Preis von ca. €2.902 p. P. bei Palivizumab (Listenpreis 50 mg: € 826,95; 100 mg: €1.413,13).
- Aufgrund der deutlich höheren Abgabemenge erscheint beim Einsatz für alle Säuglinge auch ein niedrigerer Preis plausibel (z.B. €300).

#### Gesundheitsökonomische Evaluation:

- Die Kosten-Nutzen-Berechnung der Modellierung aus gesellschaftlicher Sicht unterstrich die qualitativen Aussagen der epidemiologischen Modellierung.
  - Kosteneffektivität gegenüber dem Status quo von Palivizumab in Risikokindern: Bei einem Preis von Nirsevimab von 300 € (oder dem Preis von 1.133 €) pro Dosis belaufen sich die zusätzlichen Kosten je vermiedene Hospitalisierung auf 324 € (35.950 €), je vermiedenen Intensivfall auf 4.700 € (524.000 €) und je gewonnenes qualitätsbereinigtes Lebensjahr (QALY) auf 334 € (37.100 €).
  - Aufgrund der Dominanz des Wechsels in Risikokindern von Palivizumab zu Nirsevimab ist die inkrementellen Kosten-Effektivität von Nirsevimab in allen Kindern gegenüber Nirsevimab in Risikokindern zu berechnen: Bei einem Preis von Nirsevimab von 300 € (oder dem Preis von 1.133 €) pro Dosis belaufen sich die zusätzlichen Kosten je vermiedene Hospitalisierung auf 4.040 € (40.700 €), je vermiedenen Intensivfall auf 58.800 € (593.000 €) und je gewonnenem QALY auf 4.170 € (42.000 €).
- Potenzielle Preisveränderungen von Palivizumab in Zukunft sind hierbei unberücksichtigt.
- Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation sind durch erhebliche Unsicherheit in den Parametern gekennzeichnet und als explorativ anzusehen.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Effekte einer allgemeinen RSV-Prophylaxe für Neugeborene bei einer angenommenen Immunisierungsquote von 70 % sind effektiv in allen betrachteten Endpunkten. Die finanziellen Ausgaben einer allgemeinen RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab für Neugeborene und Säuglinge sind sehr hoch. Die gesundheitsökonomischen Mehrkosten aus der gesellschaftlichen Perspektive hängen deutlich vom noch-unklaren Preis von Nirsevimab in allen Kindern ab. Trotz der Unsicherheiten der gesundheitsökonomischen Evaluation unterstreichen die Ergebnisse diejenigen der Modellierung und der Epidemiologie.

#### Ethische Aspekte zur RSV-Prophylaxe

##### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Verteilung von Nutzen und Risiken der passiven Immunisierung in der Bevölkerung:**
  - Neugeborene und Säuglinge sind am häufigsten von RSV-Erkrankungen betroffen
  - Reduktion der Krankheitslast verhindert Behandlungsengpässe in der ambulanten und stationären Versorgung
  - Säuglinge, die in ländlichen Regionen mit weiten Wegen zur pädiatrischen Notversorgung leben, profitieren besonders von dem Schutz der RSV-Prophylaxe
  - Kinderreiche Familien erfahren durch die Anwendung der RSV Prophylaxe möglicherweise weniger Benachteiligung aufgrund von vermehrten Arztbesuchen und/oder Arbeitsausfällen der Eltern (Infektionsgefahr durch Geschwisterkinder)
  - Nirsevimab ist teuer und zum aktuellen Preis nicht kosteneffektiv

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Eine allgemeine RSV-Prophylaxe wird den Zugang zur Nirsevimab-Prophylaxe erleichtern und Benachteiligungen entgegenwirken.

#### Akzeptanz einer allgemeinen Nirsevimab-Prophylaxe von Eltern, Sorgeberechtigten und der Ärzteschaft

##### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Eltern und Sorgeberechtigte:**
  - Impfungen im Säuglingsalter werden generell gut akzeptiert: Die Impfquote für die erste 6-fach-Impfung liegt bei >96%.
  - Bei Eltern von Neugeborenen und Säuglingen wird die Akzeptanz gegenüber einer Nirsevimab-Prophylaxe als hoch eingeschätzt. Nach der Einführung in anderen europäischen Ländern wurden Immunisierungsquoten von 79-99% ermittelt.
- **Ärztenschaft:**
  - Die Geburtseinrichtungen müssen über die Einführung der RSV-Prophylaxe frühzeitig vor Beginn der nächsten RSV-Saison informiert werden. Die Zuständigkeit für die Umsetzung muss geklärt und die Implementierung vorbereitet werden.
  - Es wird von einer hohen Akzeptanz in der pädiatrischen Ärzteschaft ausgegangen.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Eine allgemeine Nirsevimab-Prophylaxe von Neugeborenen und Säuglingen wird voraussichtlich von Eltern bzw. Sorgeberechtigten und der pädiatrischen Ärzteschaft gut akzeptiert. Die Implementierung sollte gut vorbereitet sein.**

### Umsetzbarkeit einer allgemeinen Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Gut koordinierte Umsetzungsstrategie in den Geburtseinrichtungen und pädiatrischen Praxen erforderlich, um bereits im kommenden Herbst/Winter eine hohes Uptake zu erzielen.
- RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab für Neugeborene und Säuglinge vor ihrer 1. RSV-Saison ist gut in den Impfkalender integrierbar.
- Nirsevimab kann Säuglingen, die kurz vor oder während der RSV-Saison geboren werden, während des Krankenhausaufenthaltes nach der Geburt verabreicht werden. Hierzu bietet sich die Früherkennungsuntersuchung U2 am 3.– 10. Lebenstag an.
- Nach einer ambulanten Geburt kann Nirsevimab entweder noch in der Geburtseinrichtung direkt nach der Geburt erfolgen oder bei der U2 in der pädiatrischen Praxis.
- Säuglinge, die wegen Frühgeburtlichkeit oder aus anderen Gründen länger im Krankenhaus bleiben müssen, sollen Nirsevimab während des stationären Aufenthaltes oder kurz vor der Entlassung erhalten.
- Säuglinge, die zwischen April und September geboren sind, sollen Nirsevimab vor Beginn der RSV-Saison im Herbst erhalten. Fallen die U4 im 3.– 4. Lebensmonat bzw. die U5 im 6.– 7. Lebensmonat in diesen Zeitraum, können diese für die Prophylaxe Gabe genutzt werden. Immunantwort auf die routinemäßig verabreichten Impfstoffe wird durch die gleichzeitige Verabreichung von Nirsevimab nicht beeinträchtigt.
- Aufklärung zur Empfehlung über die RSV-Prophylaxe bei Neugeborenen und Säuglingen sollte bereits in der Schwangerschaft während dem 3. Trimenon erfolgen. Die Beratung zur RSV-Prophylaxe sollte in das gelbe [Kinderuntersuchungsheft](#), das vom G-BA bereitgestellt wird, integriert werden.
- Monitoring der Umsetzung der Empfehlung über die KV-Impfsurveillance

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Implementierung einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab für Neugeborene und Säuglinge in der 1. RSV-Saison muss gut vorbereitet und begleitet werden. Aufklärung der Eltern zum Nutzen der frühzeitigen Prophylaxe sollte bereits in der Schwangerschaft erfolgen. Eine Routine-Immunisierung aller Neugeborenen im Krankenhaus ist neu und stellt die Ärzteschaft und das Klinikpersonal vor neue Herausforderungen.**

## 8. Referenzen:

1. (ACIP) ACoIP. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Nirsevimab, Season 1 online verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season1-rsv-infants-children.html> (zuletzt aufgesucht am 18.1.2024) 2023 [
2. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(5):415-25.
3. 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. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(9):837-46.
4. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(16):1533-4.
5. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023;7(3):180-9.
6. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(26):2425-35.
7. Faust SN, Cathie K, Drysdale SB, Royal S, Felter C, Vassilouthis NC, et al. 89. The Impact of Nirsevimab on an RSV Season in All Infants: Data From The HARMONIE Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023;10(Supplement\_2):ofad500.005.
8. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-4.
9. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of Redosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023;12(8):477-80.
10. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, Aksyuk AA, Núñez BS, Wählby-Hamrén U, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nature Medicine*. 2023;29(5):1172-9.