

Mitteilung der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut

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

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat entsprechend ihrer Standardvorgehensweise (SOP) die Datenlage zu Nirsevimab (*Beyfortus*; Sanofi) geprüft und entschieden, den monoklonalen Antikörper (mAk) **Nirsevimab für alle Neugeborenen und Säuglinge unabhängig von möglichen Risikofaktoren in ihrer 1. Respiratorische Synzytial-Viren-(RSV-)Saison** zu empfehlen.

Ziel der Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist es, die Häufigkeit schwer verlaufender RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen jeglichen Gestationsalters und unabhängig von möglichen Risikofaktoren in ihrer 1. RSV-Saison in Deutschland zu reduzieren. Insbesondere sollen RSV-bedingte Hospitalisierungen, intensivmedizinische Behandlungen und RSV-bedingte Todesfälle sowie stationäre und ambulante Versorgungsgänge verhindert werden.

Anmerkungen zur Umsetzung

- ▶ Säuglinge, die zwischen April und September geboren sind, sollen Nirsevimab möglichst im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison erhalten (s. Abb. A).
- ▶ Neugeborene jeglichen Gestationsalters, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, sollen Nirsevimab möglichst rasch nach der Geburt erhalten, idealerweise bei Entlassung aus der Geburtseinrichtung bzw. bei der U2-Untersuchung (3.–10. Lebenstag).
- ▶ Neugeborene mit postnatal längerem stationären Aufenthalt sollten Nirsevimab rechtzeitig vor der Entlassung erhalten, wenn der Aufenthalt in die RSV-Saison fällt. Eine passive Immunisierung mit Nirsevimab kann auch bereits während des Klinikaufenthalts erwogen werden, wenn dies zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen sinnvoll erscheint.

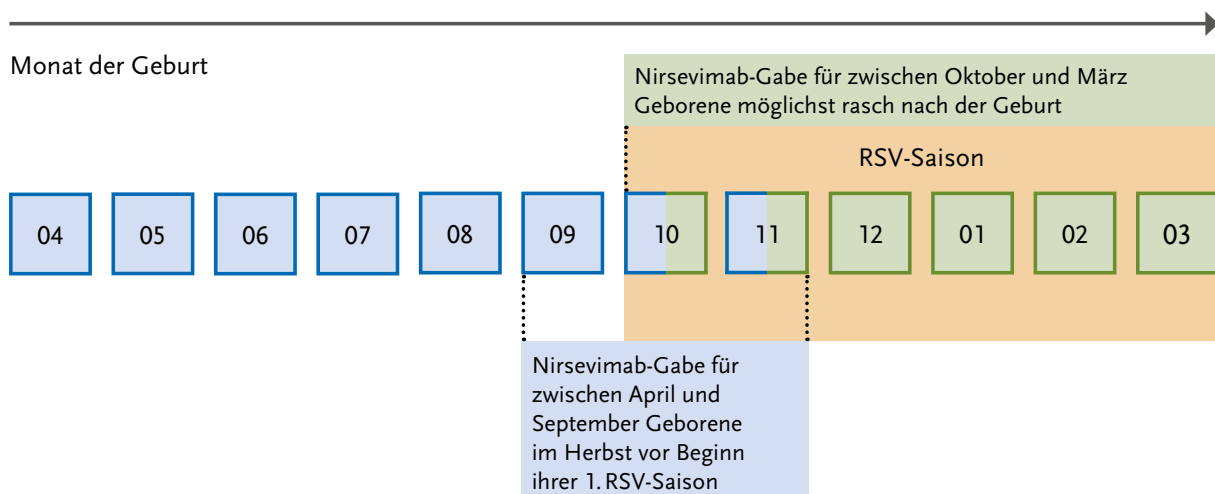


Abb. A | Zeitpunkt der Verabreichung von Nirsevimab im 1. Lebensjahr unter Berücksichtigung des Geburtsmonats

- ▶ Eine versäumte Nirsevimab-Gabe soll innerhalb der 1. RSV-Saison schnellstmöglich nachgeholt werden.
- ▶ Die Einmaldosis beträgt bei
 - ▶ Neugeborenen bzw. Säuglingen mit einem Körpergewicht < 5 kg 50 mg
 - ▶ Säuglingen mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg 100 mg.

Nirsevimab wird intramuskulär (i. m.) in den anterolateralen Oberschenkel verabreicht. Nirsevimab kann gleichzeitig mit oder in beliebigem Abstand zu den Standardimpfungen des Säuglingsalters verabreicht werden. Bei Säuglingen, die bereits eine labordiagnostisch gesicherte RSV-Infektion durchgemacht haben, ist in der Regel keine Nirsevimab-Prophylaxe erforderlich.

Für gesunde Neugeborene, deren Mütter während der aktuellen Schwangerschaft eine RSV-Impfung erhalten haben, ist in der Regel keine Nirsevimab-

Gabe erforderlich. Handelt es sich um Neugeborene mit bekannten Risikofaktoren oder wurde die maternale Impfung in einem Zeitraum von weniger als 2 Wochen vor der Geburt verabreicht, wird zusätzlich eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab empfohlen.

Bei Kindern mit bekannten Risikofaktoren kann individuell über die Anwendung von Palivizumab oder Nirsevimab entschieden werden. Eine parallele oder sequenzielle Gabe von Palivizumab und Nirsevimab wird nicht empfohlen.

Die STIKO wird ihre Empfehlung zur Nirsevimab-Prophylaxe unter Berücksichtigung von Daten zu Dynamik, Krankheitslast und Resistenzlage aus den Surveillancesystemen und epidemiologischen Studien sowie von Daten zur Impfung in der Schwangerschaft als mögliche Alternative und Daten aus Post-Marketing-Studien regelmäßig evaluieren und bei Bedarf anpassen.

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

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	5	10. Ethische Erwägungen.....	22
2. Erreger und Krankheitsbild der RSV-Infektion.....	6	11. Implementierung der Nirsevimab-Prophylaxe.....	22
3. Epidemiologie der RSV-Erkrankungen weltweit und in Deutschland.....	7	11.1. Dosierung und Art der Anwendung.....	22
4. Präventionsziel und öffentliches Interesse der Nirsevimab-Prophylaxe.....	9	11.2. Implementierung der RSV-Prophylaxe in Geburtseinrichtungen, pädiatrischen Praxen oder der hausärztlichen Versorgung.....	22
5. Monoklonaler Antikörper (mAk) Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe.....	9	11.3. Koadministration mit empfohlenen Standardimpfungen.....	23
6. Methodik des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab.....	10	11.4. Vorgehen bei Lieferengpässen.....	23
6.1. Systematische Literatursuche.....	10	12. Evaluation der Empfehlung zur RSV-Prophylaxe.....	23
6.2. Datenextraktion und -bewertung.....	10	12.1. Monitoring der Epidemiologie.....	23
6.3. Datensynthese.....	10	12.2. Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen.....	24
6.4. Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz.....	10	12.3. Monitoring der Empfehlungsumsetzung...	24
7. Wirksamkeit, Schutzdauer und Sicherheit von Nirsevimab (<i>Bevfortus</i>).....	11	13. Fazit und Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab.....	24
7.1. Wirksamkeit basierend auf den Ergebnissen aus klinischen randomisierten Studien.....	11	Referenzen.....	26
7.2. Effektivität und Impact nach Ergebnissen aus der Real-World-Anwendung.....	11		
7.3. Schutzdauer und Entwicklung der natürlich erworbenen RSV-Immunität.....	14		
7.4. Sicherheit von Nirsevimab.....	15		
7.5. Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab.....	15		
8. Modellierung verschiedener Präventionsstrategien.....	15		
8.1. Methodik der Modellierung.....	16		
8.2. Ergebnisse der mathematischen Modellierung.....	18		
8.3. Limitationen der Modellierungsergebnisse.....	20		
8.4. Schlussfolgerungen zu den Modellierungsergebnissen.....	21		
9. Akzeptanz der RSV-Prophylaxe (Nirsevimab) bei Eltern und Sorgeberechtigten.....	22		

1. Hintergrund

Bis Ende 2022 war zur medikamentösen Prophylaxe von Erkrankungen, die durch RSV verursacht werden, in Deutschland bzw. in der Europäischen Union (EU) nur der monoklonale RSV-Antikörper (mAk) Palivizumab (*Synagis*/AstraZeneca) zugelassen. Palivizumab ist zur Prävention der durch das RSV hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen indiziert. Zur Indikationsgruppe zählen Frühgeborene (Schwangerschaftswoche [SSW] ≤ 35) und Kinder < 2 Jahre, die innerhalb der letzten 6 Monate mit bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden, oder Kinder < 2 Jahre mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung, vor allem mit operations- bzw. interventionsbedürftigen Herzfehlern mit signifikantem Links-Rechts-

Shunt und pulmonaler Überflutung, mit pulmonal-arterieller Hypertonie, mit pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie sowie Kinder mit syndromalen Erkrankungen wie Trisomie 21, mit angeborenen/erworbenen Formen schwerer Immundefizienz oder mit neuromuskulären Erkrankungen.^{1,2} Die 1. Dosis Palivizumab soll vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden und muss während der RSV-Saison – aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 19–27 Tagen – monatlich (5-mal) gegeben werden. Die RSV-Saison reicht in der Regel von Oktober bis März.^{3,4}

Im Oktober 2022 hat die EU auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) den RSV-mAK Nirsevimab (*Bevfortus*/Sanofi und Astra-Zeneca) zugelassen.⁵ Nirsevimab zeichnet sich durch eine verlängerte Halbwertszeit (ca. 69 Tage) aus und ist zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in ihrer 1. RSV-Saison zugelassen.⁶ Eine Zulassung für Kinder mit entsprechenden Risikofaktoren für ihre 2. RSV-Saison des Lebens ist vom Hersteller beantragt und wird im Sommer 2024 erwartet. Die STIKO hat entsprechend ihrer SOP die Datenlage zu RSV und zu Nirsevimab aufgearbeitet und geprüft, ob der mAK Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen allen Säuglingen empfohlen werden soll.⁷

Eine weitere Möglichkeit zur Prävention von RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen ist die maternale Impfung während der Schwangerschaft, die zur aktiven diaplazentaren Übertragung der durch die Impfung induzierten Antikörper auf das Kind führt. Ein bivalenter Proteinimpfstoff (RSVPreF [*Abrysvo*]) von Pfizer zur Impfung von Schwangeren in der 24. bis 36. SSW erhielt im August 2023 die Zulassung in der EU. Die STIKO kam nach Prüfung der vorliegenden Evidenz jedoch zu dem Schluss, dass die Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreicht, um über eine mögliche Empfehlung entscheiden zu können. Daten zur Wirksamkeit sind lediglich aus einer klinischen randomisierten Studie mit <4.000 Teilnehmenden in der Impfstoffgruppe verfügbar.⁸ Daten zur Sicherheit liegen zusätzlich aus einer 2. klinischen randomisierten Studie mit <80 Probandinnen in der

Verumgruppe vor.⁹ Bei der Sicherheitsevaluation zeigte sich ein Ungleichgewicht hinsichtlich des Auftretens von Frühgeburten zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe mit einer erhöhten Anzahl von Frühgeburten in der Verumgruppe. Um die Sicherheit von RSVPreF eindeutig zu beurteilen, ist die bisher untersuchte Studienpopulation zu klein. Vor dem Hintergrund, dass das Entwicklungsprogramm eines anderen vergleichbaren Impfstoffs für die Impfung in der Schwangerschaft aufgrund eines Signals für Frühgeburtslichkeit bis auf Weiteres angehalten wurde, ist eine zuverlässige Datenlage besonders wichtig.¹⁰ Sobald neue Evidenz zu RSVPreF vorliegt, wird die STIKO diese erneut prüfen und bewerten.

2. Erreger und Krankheitsbild der RSV-Infektion

Das RSV ist ein behülltes RNA-Virus aus der Familie der *Pneumoviridae* (Genus Orthopneumovirus), in dessen Lipidhülle das Fusions-(F-)Glykoprotein eingelagert ist. Dieses Protein bildet den Angriffspunkt der RSV-mAk. Das RSV-F-Protein kann in zwei Konformationen vorkommen, die eine besteht vor der Fusion der Virusmembran mit der Membran der Epithelzelle (pre-F), die andere entsteht durch eine Konformationsänderung während des Fusionsprozesses (post-F). Palivizumab richtet sich gegen das pre-F und post-F, während Nirsevimab gezielt an das pre-F-Protein bindet. Es existieren 2 RSV-Subtypen A und B, die in der Regel gleichzeitig zirkulieren. RSV A dominiert jedoch in den meisten Jahren. Das einzige relevante Erregerreservoir für RSV ist der Mensch. Das Virus wird direkt über Tröpfchen oder seltener über kontaminierte Gegenstände übertragen.

RSV-Infektionen sind weltweit die häufigste Ursache von Erkrankungen der unteren Atemwege bei Säuglingen und Kleinkindern.¹² Wie die Influenza treten RSV-Erkrankungen saisonal gehäuft in den Herbst- und Wintermonaten auf, meist mit einem saisonalen Maximum im Januar und Februar.¹³ Im Vergleich zu reifgeborenen Säuglingen, die durch den mütterlichen Nestschutz in den ersten 4–6 Lebenswochen teilweise geschützt sind, haben Frühgeborene aufgrund des geringeren Transfers diaplazentarer Antikörper bereits unmittelbar nach

der Geburt ein erhöhtes Risiko, schwer an RSV zu erkranken.¹⁴ Weitere Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung sind angeborene Herzfehler und chronische Lungenerkrankungen.¹⁴ Diese Risikogruppen machen ca. 3,5 % der Kinder in dieser Altersgruppe aus, stellen jedoch einen Anteil von ca. 20 % der schwer verlaufenden RSV-Fälle. Unabhängig von den bekannten Risikofaktoren tritt die Mehrheit (ca. 80 %) der schweren RSV-Infektionen allerdings bei zuvor gesunden Säuglingen auf.^{15,16} Besonders hoch ist die RSV-Krankheitslast in den ersten 6 Lebensmonaten.¹⁷ Innerhalb des 1. Lebensjahrs haben 50–70 % der Säuglinge mindestens eine RSV-Infektion durchgemacht, bis zum Ende des 2. Lebensjahrs sind es fast alle Kinder. Die RSV-Erstinfektion ist meist symptomatisch. Bei Ausdehnung auf die unteren Atemwege imponiert die Erkrankung als Bronchiolitis, Tracheobronchitis oder Pneumonie. Außerdem kann es zu einer akuten Otitis media kommen.¹⁴ Eine wirksame kausale Therapie der RSV-Infektion existiert nicht. Die Therapie erfolgt symptomatisch und besteht in ausreichender Flüssigkeitszufuhr und ggf. Sauerstoffgaben.

3. Epidemiologie der RSV-Erkrankungen weltweit und in Deutschland

RSV-Infektionen treten in Deutschland wie Influenza streng saisonal auf. Wie die Daten der [Surveillance akuter Atemwegserkrankungen](#) am Robert Koch-Institut (RKI) zeigen, erstreckt sich die RSV-Saison in der Regel zwischen Oktober und März.^{18,19}

Eine systematische Übersicht schätzt die weltweite Krankheitslast durch RSV-bedingte untere Atemwegsinfektionen (*Lower Respiratory Tract Infection – LRTI*) bei <5-jährigen Kindern im Jahr 2019 auf 33,0 Mio. Fälle und 3,6 Mio. RSV-bedingte LRTI-Krankenhausbehandlungen.¹⁷ In Hochlohnländern wie Deutschland ist RSV die häufigste Ursache für Krankenhausaufenthalte bei Säuglingen nach der stationären Entbindung.^{17,20–23} Die Inzidenz der RSV-assoziierten Hospitalisierung bei gesunden Säuglingen in ihrem 1. Lebensjahr beträgt laut den Ergebnissen einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie, die in Europa noch vor Beginn der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-)Pandemie durchgeführt wurde, 1,8 % (95 % Konfidenzintervall [KI] 1,6–2,1 %).²¹ Das bedeutet, dass eines von 56 ge-

sunden Neugeborenen jährlich wegen einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt wird.

Die im Folgenden dargestellten Daten zur Krankheitslast von RSV-Infektionen wurden im Rahmen des Projekts VIPER (Vergleich von Impfstrategien zur Prävention von Erkrankung durch Respiratorische Syncytial-Viren zur Modellierung der RSV-Präventionsstrategien) mit Hilfe der Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenkasse (GKV), Techniker Krankenkasse (TK) erstellt (s. [Kapitel 8](#)). Für den ambulanten Bereich wurden die gesicherten Diagnosen und für den stationären Bereich sowohl die Haupt- als auch die Nebendiagnosen der RSV-spezifischen ICD-10 Codes J12.1 (RSV-Pneumonie), J20.5 (akute RSV-Bronchitis), J21.0 (akute RSV-Bronchiolitis) und B97.4 (RSV-Viren als Ursache von Krankheiten) berücksichtigt. In die Auswertung gingen die Daten der 1. und 4. Quartale ein, da diese Zeiträume den saisonalen Verlauf der RSV-Erkrankungswelle widerspiegeln. Die Inzidenzen wurden auf der Basis von alters- und geschlechtsspezifischen Gewichtungen unter Nutzung der [KM6-Statistik](#) auf die bundesdeutsche Bevölkerung hochgerechnet. Aufgrund des starken Rückgangs der Fallzahlen während der COVID-19-Pandemie in den Jahren 2020–2022, der maßgeblich durch die Infektionsschutzmaßnahmen beeinflusst war, wurden für die folgende Darstellung der mittleren jährlichen Inzidenzen nur die Fallzahlen der Jahre 2015–2019 berücksichtigt (s. [Abb. 1](#) und [Abb. 2](#)).

Die höchsten durchschnittlichen Inzidenzen werden bei Säuglingen im Alter von <8 Monaten beobachtet. **Im ambulanten Bereich beträgt die Inzidenz in dieser Altersgruppe etwa 250/1.000 Säuglinge pro Jahr.** Es zeigt sich ein Erkrankungsgipfel bei 4–7 Monate alten Säuglingen. **Im stationären Bereich beträgt die Inzidenz 35/1.000**, wobei die Infektionshäufigkeit ab dem Alter von 2 Monaten kontinuierlich zurückgeht.

Weitere Daten zur Krankheitslast von stationär behandelten RSV-Infektionen in Deutschland liefert eine bevölkerungsbasierte retrospektive Auswertung von Krankenhausentlassungsdaten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK).²⁴ Anhand RSV-spezifischer ICD-10-Codes (J12.1, J20.5 und J21.0) wurden unter den Hauptdiagnosen RSV-

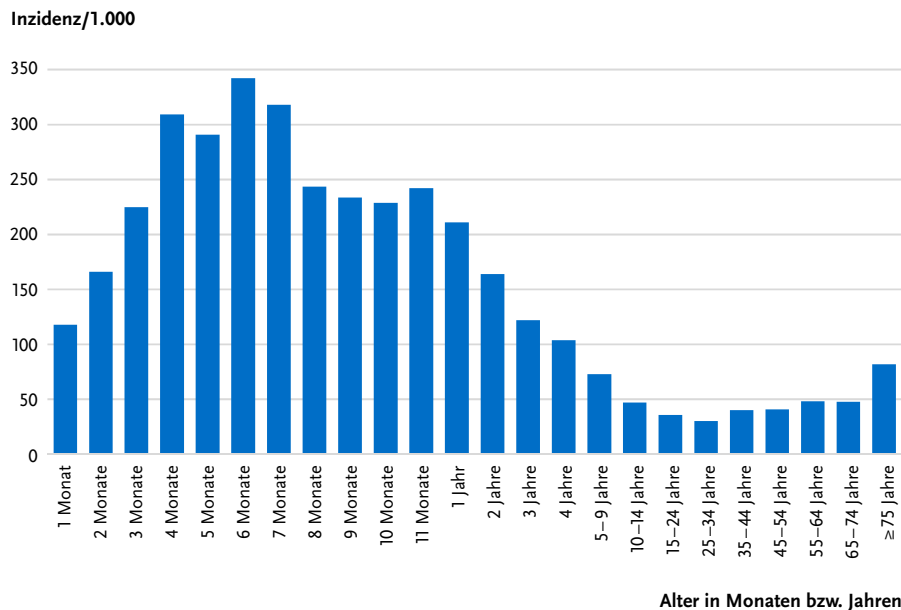


Abb. 1 | Inzidenz der ambulant behandelten RSV-Infektionen in Deutschland nach Alter bzw. Altersgruppen (Mittelwerte der Jahre 2015–2019)

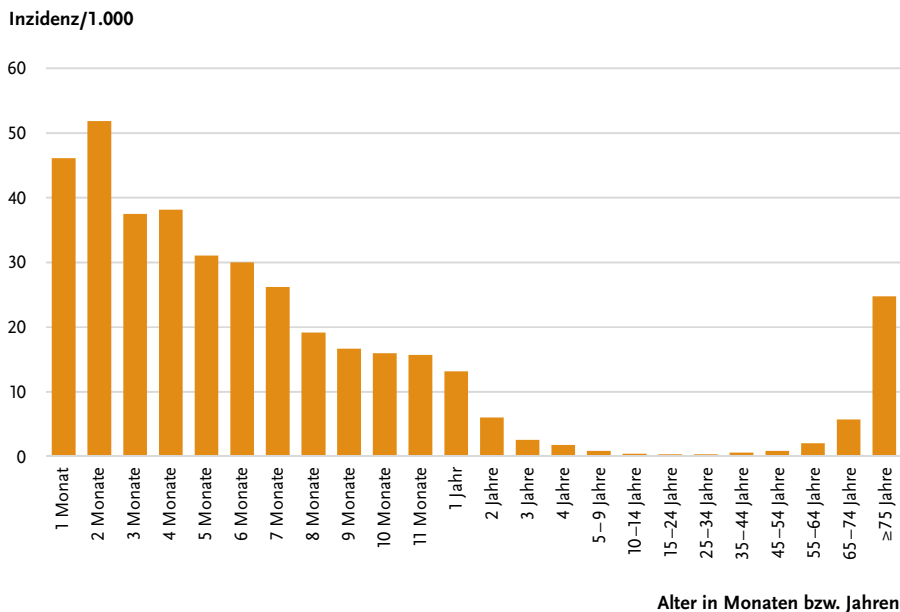


Abb. 2 | Inzidenz der stationär behandelten RSV-Infektionen in Deutschland nach Alter bzw. Altersgruppen (Mittelwerte der Jahre 2015–2019)

Fälle bei ≤ 2 -Jährigen im Zeitraum von 2019 bis 2022 identifiziert und näher charakterisiert. Kinder im Alter von < 1 Jahr hatten in allen 4 Jahren mit 72–78% den höchsten Anteil an den dokumentierten RSV-Fällen. Bei < 1 -Jährigen wurden in diesem Zeitraum jährlich 11.429–22.644 RSV-bedingte Hospi-

talisierungen registriert. Die jährliche Inzidenz für RSV-assoziierte Hospitalisierungen variierte zwischen 14,9/1.000 (2020) und 28,6/1.000 Säuglingen (2021). Jungen haben mit 56–57% einen höheren Anteil als Mädchen. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 4,4–4,7 Tage, eine intensiv-

medizinische Behandlung war bei 5,3–8,0 % der hospitalisierten Fälle erforderlich, eine Beatmung bei 3,8–9,3 % der hospitalisierten Fälle. Zwischen 2019 und 2022 sind insgesamt 13 RSV-bedingte Todesfälle unter Säuglingen registriert worden (Spanne: 1–6 Fälle jährlich; Todesfallrate: 0,005–0,026 %).

Eine prospektive Studie aus Finnland untersuchte bei Säuglingen die Krankheitslast von RSV-Infektionen im ambulanten Bereich.²⁵ Es wurden 408 zwischen Juni und August 2017 in der Universitätsklinik Turku geborene Säuglinge über einen Zeitraum von 10 Monaten von September 2017 bis Juni 2018 im Hinblick auf das Auftreten einer RSV-Infektion nachbeobachtet. Insgesamt traten im Untersuchungszeitraum 134 mit Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) gesicherte RSV-Infektionen auf. **Dies entspricht einer kumulativen saisonalen Inzidenzrate ambulanter RSV-Erkrankungen von 328,4/1.000 (95% KI: 275–389).** Bei Säuglingen mit ≥ 1 Geschwisterkind war die Inzidenz 1,9-mal (95 % KI: 1,3–2,8) höher als bei Säuglingen ohne Geschwister. **Die kumulative saisonale Inzidenzrate der RSV-bedingten Hospitalisierungen betrug 22,1/1.000 (95 % KI: 10,1–41,9).**

Fazit: RSV-Infektionen sind weltweit und auch in Deutschland die häufigste Ursache von unteren Atemwegserkrankungen und eine häufige Ursache von Mittelohrentzündungen im Säuglingsalter. Jährlich werden in Deutschland etwa 25.000 Säuglinge aufgrund einer RSV-Erkrankung hospitalisiert und 200.000 Säuglinge ambulant behandelt. Besonders hoch ist die RSV-Krankheitslast in den ersten 6 Lebensmonaten (s. Abb. 2). Die Mehrheit (ca. 80 %) der schweren RSV-Infektionen tritt bei zuvor gesunden Säuglingen auf. Risikofaktoren für schwere RSV-Krankheitsverläufe sind Frühgeburtlichkeit, angeborene Herzfehler, syndromale Erkrankungen wie Trisomie 21, angeborene/erworbene Formen schwerer Immundefizienz, neuromuskuläre Erkrankungen und chronische Lungenerkrankungen. In den Wintermonaten führen RSV-Infektionen wiederkehrend zu Überlastungen in der ambulanten und stationären Versorgung. Die Verhinderung von RSV-Erkrankungen bei Säuglingen hat aufgrund der Krankheitslast eine hohe Public-Health-Relevanz und ist im öffentlichen Interesse.

4. Präventionsziel und öffentliches Interesse der Nirsevimab-Prophylaxe

Ziel der Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist es, die Häufigkeit schwer verlaufender RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen jeglichen Gestationsalters unabhängig von möglichen Risikofaktoren in ihrer 1. RSV-Saison in Deutschland zu reduzieren. Insbesondere sollen RSV-bedingte Hospitalisierungen, intensivmedizinische Behandlungen, RSV-bedingte Todesfälle sowie stationäre und ambulante Versorgungsengpässe verhindert werden.

5. RSV-mAk Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe

Nirsevimab (*Beyfortus*) von AstraZeneca und Sanofi ist ein mAk zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer 1. RSV-Saison. Bei Nirsevimab handelt es sich um einen rekombinanten, neutralisierenden, humanen monoklonalen Immunglobulin-G1-kappa-(IgG1 κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins von RSV (RSV-F-Protein). Der Antikörper verfügt im Vergleich zu den bisherigen Präparaten aufgrund von Punktmutationen in der Fc-Region des Antikörpers über eine deutlich längere Serumhalbwertszeit (68,9 \pm 10,9 Tage).²⁶ Wie Palivizumab hemmt Nirsevimab die Fusion der Virusmembran mit der Membran der Zelle und die Fusion der Zellmembran infizierter Zellen mit deren Nachbarzellen. Damit wird das Eindringen des RSV in die Zelle und die Ausbreitung über direkte Zell-zu-Zell-Übertragungen verhindert. Zusätzlich scheint Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab über eine bessere Kapazität zur Virusneutralisation zu verfügen.^{27–29} Nirsevimab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Nirsevimab wird als Einzeldosis von 50 mg an Säuglinge mit einem Körpergewicht < 5 kg i. m. verabreicht; bei einem Gewicht \geq 5 kg beträgt die Einzeldosis 100 mg. Nach i. m.-Gabe von Nirsevimab beträgt der Zeitraum bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration im Median 6 Tage.

6. Methodik des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab

6.1 Systematische Literatursuche

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des mRNA-Nirsevimab (*Beyfortus*) wurde ein systematischer Review entsprechend der SOP der STIKO durchgeführt. Dazu wurde ein im Zeitraum von August 2022 bis Februar 2023 durch die amerikanische Impfkommision (*Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP) durchgeführter systematischer Review zur Effektivität und Sicherheit von Nirsevimab aktualisiert.³⁰ Die Literatursuche für diesen US-amerikanischen Review wurde letztmalig am 11.05.2022 durchgeführt. Der Review wurde unter Verwendung der GRADE- (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*-) Methodik und der Erstellung von *Evidence-to-decision*-Tabellen erarbeitet und bildete die Grundlage für die Entscheidung der US-amerikanischen Impfkommision ACIP.³¹ Die verwendete PICO- (*Population-Intervention-Control-Outcome*-) Fragestellung wurde von der zuständigen STIKO-Arbeitsgruppe geprüft und bezüglich der Sicherheitsendpunkte um unerwünschte Ereignisse (zusätzlich für Grad-3-Ausprägungen) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) erweitert (s. [Anhang](#)). Für die Aktualisierung der Evidenz und zur Identifikation neuer Studien bzw. weiterer Studienergebnisse wurde von der STIKO-Geschäftsstelle eine Literatursuche in den Datenbanken von Embase, MEDLINE und Global Health über OVID durchgeführt. Dazu wurden die publizierten Suchstrategien der ACIP (s. [Anhang](#)) verwendet (Suchdatum: 17.01.2024). Eingeschlossen wurden klinische Studien mit einer Kontrollgruppe, die die beschriebenen PICO-Fragestellungen erfüllten. Das Literatur-Screening wurde von 2 Wissenschaftlerinnen unabhängig durchgeführt und erfolgte in 2 Schritten (Titel-Abstract-Screening, gefolgt vom Volltext-Screening) (s. PRISMA-Flow-Diagramm im [Anhang](#)). Eine Übersicht zu den ein- und ausgeschlossenen Studien befindet sich im [Anhang](#).

6.2 Datenextraktion und -bewertung

Studiencharakteristika und Endpunktdaten der eingeschlossenen Studien wurden durch die beiden Wissenschaftlerinnen im Vier-Augen-Prinzip extra-

hiert. Je Endpunkt wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen. Dazu wurde für randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) das *revised Risk of Bias* (RoB 2) Tool von Cochrane³² herangezogen. Für die Auswertung der endpunktbezogenen Daten wurde aus den Studien die Anzahl der Teilnehmenden je Gruppe und die Anzahl der Teilnehmenden, bei denen der jeweilige Endpunkt aufgetreten war, extrahiert.

6.3 Datensynthese

Methodisch und klinisch homogen eingeschätzte Studien wurden metaanalytisch ausgewertet. Aus den RCT wurden die Daten unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode mit einem *Random-Effects*-Modell gepoolt. Die berechneten Effekte wurden als Risk-Ratio (RR) mit 95% KI angegeben. Die Effektivitätspunkte wurden anschließend in Effektivitätsschätzer in Analogie zu den üblicherweise verwendeten Vakzineeffektivitätsschätzern (VE) umgerechnet ($VE \text{ in } \% = [1 - RR] \times 100$).

Für die Metaanalysen wurde die [Cochrane-Software Review Manager](#) genutzt. Die Forest Plots für alle durchgeführten Analysen sind im [Anhang](#) dargestellt.

6.4 Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Abschließend wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mittels GRADE-Methodik für kritische Endpunkte zur Entscheidungsfindung bestimmt.³³ Die GRADE-Bewertung drückt aus, wie wahrscheinlich der geschätzte Effekt auch nach Umsetzung der Intervention in der Zielpopulation beobachtet werden kann (hohes, moderates, niedriges oder sehr niedriges Vertrauen in die Evidenz). Um die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zu bewerten, berücksichtigt GRADE neben dem Studiendesign 5 Domänen (Verzerrungsrisiko, Konsistenz der Effekte, Genauigkeit, Indirektheit und Publikationsbias). In den betrachteten Domänen kann die Vertrauenswürdigkeit um 1 oder 2 Stufen herabgesetzt werden, wenn ernste oder sehr ernste Bedenken festgestellt werden. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer sog. *Summary of Findings*-Tabelle (s. [Tab. 2](#)) zusammengefasst. Ergänzend zu den relativen Effekten wurden basierend auf der beobachteten Inzidenz in Deutschland (Effektivitäts-

endpunkte) bzw. der berichteten Anzahl unerwünschter Ereignisse in der Kontrollgruppe (Sicherheitsendpunkte) die Effektunterschiede in absoluten Zahlen berechnet und eine *number-needed-to-immunize* (NNI) ermittelt.

7. Wirksamkeit, Schutzdauer und Sicherheit von Nirsevimab (*Beyfortus*)

7.1 Wirksamkeit basierend auf den Ergebnissen aus klinischen randomisierten Studien

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zum Schutz vor RSV-Erkrankungen in der 1. RSV-Saison wurden im Update der systematischen Literaturrecherche insgesamt 2 randomisierte klinische plazebokontrollierte Studien (Phase 2b, MELODY) und eine klinische randomisierte Open-Label-Studie (HARMONIE) identifiziert.^{26,34–37} In den Studien wurden Frühgeborene und Reifgeborene im Alter von <8 Monaten, die vor oder während der RSV-Saison geboren wurden, eingeschlossen und die Wirksamkeit von Nirsevimab in einem Zeitraum von 150 Tagen nach Injektion untersucht. Die Studiencharakteristika sind im [Anhang Abschnitt 5](#) dargestellt. In [Tabelle 1](#) und [Tabelle 2](#) ist die Zusammenfassung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Prophylaxe von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Säuglingen im Alter von <1 Jahr gegen die kritischen Endpunkte dargestellt.

Die Studienergebnisse wurden mittels Metaanalyse zusammengefasst (s. [Anhang Abschnitt 6](#)). Berücksichtigt wurden ausschließlich die Daten von Säuglingen, die eine gewichtsadaptierte Nirsevimab-Dosierung (<5 kg: 50 mg; ≥5 kg: 100 mg) erhalten hatten. Simões et al.³⁷ publizierten die gepoolten Studiendaten der Phase-2b-Studie³⁵ und der MELODY-Studie.²⁶ Für die Verhinderung von medizinisch behandelten LRTI durch RSV wurde eine Wirksamkeit von 81% (95% KI: 69–89%) ermittelt. Die gepoolte Wirksamkeit zur Verhinderung einer Krankenhausbehandlung aufgrund einer RSV-assoziierten LRTI betrug 80% (95% KI: 68–88%), die Wirksamkeit zur Verhinderung einer schweren RSV-assoziierten LRTI, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich macht, lag bei 81% (95% KI: 62–90%). Die Wirksamkeit zur Verhinderung einer Hospitalisierung aufgrund einer Erkrankung der unteren Atemwege jeglicher Genese lag bei 50% (95% KI: 35–61%). Die Wirksamkeit von Nirsevimab zur Verhinderung von RSV-bedingten Todesfällen konnte auf Basis der Studienergebnisse nicht ermittelt werden, da während des Untersuchungszeitraums in keiner Probandengruppe RSV-bedingte Todesfälle beobachtet wurden.

7.2 Effektivität und Impact nach Ergebnissen aus der Real-World-Anwendung

Im September 2023 führte Spanien die generelle Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab

Zeitraum	Nirsevimab Fallzahl/Gesamt	Plazebo Fallzahl/Gesamt	Effektivität % (KI)
Medizinisch behandelte RSV-bedingte Erkrankung der unteren Atemwege* (Daten einer Studie)			
0–150 Tage	19/1.564	51/786	81% (95% KI 69–89%) ³⁷
Hospitalisierung aufgrund RSV-bedingter Erkrankung der unteren Atemwege**			
0–150 Tage	20/5.601	81/4.807	80% (95% KI 68–88%) ^{34,37}
Medizinisch behandelte schwere RSV-bedingte Erkrankung der unteren Atemwege***			
0–150 Tage	10/5.601	37/4.807	81% (95% KI 62–90%) ^{34,37}
Hospitalisierung aufgrund Erkrankung der unteren Atemwege jeglicher Genese			
0–150 Tage	102/5.601	149/4.807	50% (95% KI 35–61%) ^{34,37}

Tab. 1 | Wirksamkeit von Nirsevimab zur Prophylaxe von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Säuglingen im Alter von <1 Jahr gegen verschiedene Endpunkte (gepoolte Analyse)

* Definition: ≥1 auskultatorischer Untersuchungsbefund einer unteren Atemwegsinfektion (z. B. Giemen, Knistern, Rasselgeräusche) und ≥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.

** Definition: ≥1 auskultatorischer Untersuchungsbefund einer unteren Atemwegsinfektion (z. B. Giemen, Knistern, Rasselgeräusche) und ≥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.

*** Definition einer schweren RSV-bedingten unteren Atemwegserkrankung: O₂-Sättigung <90% und O₂-Therapie notwendig.

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% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Teilnehmende (N) (Studien)	Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko mit Placebo	Risiko mit Nirsevimab				
Medizinisch ambulant behandelte RSV-assoziierte LRTI (150 Tage) (MA-LRTI RSV) Nachbeobachtung: 150 Tage	Studienpopulation		RR 0,19 (0,11–0,31)	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	12 pro 1.000 (7–20)				
	Moderat (Inzidenz \varnothing 2015–2019; TK-Daten)					
	250 pro 1.000	48 pro 1.000 (28–78)				
Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes medizinisch behandeltes LRTI (Hosp MA-LRTI RSV) Nachbeobachtung: 150 Tage	Studienpopulation		RR 0,20 (0,12–0,32)	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	3 pro 1.000 (2–5)				
	Moderat (Inzidenz \varnothing 2015–2019; TK-Daten)					
	35 pro 1.000	7 pro 1.000 (4–11)				
Medizinisch behandelte sehr schwere (O ₂ -Sättigung < 90% und O ₂ -Therapie) RSV-assoziierte LRTI (Severe MA-LRTI RSV) Nachbeobachtung: 150 Tage	Studienpopulation		RR 0,19 (0,10–0,38)	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 behandelte (InEK-Daten): 1,6/1.000)
	8 pro 1.000	1 pro 1.000 (1–3)				
	Niedrig (Inzidenz InEK 2019–2023)					
	2 pro 1.000	0 pro 1.000 (0–1)				
Unerwünschte Ereignisse (AE) Nachbeobachtung: 7 Tage	465 pro 1.000	484 pro 1.000 (447–484)	RR 1,04 (0,96–1,04)	12.476 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
Unerwünschte Ereignisse Grad 3 (AE Grad 3) Nachbeobachtung: 7 Tage	26 pro 1.000	21 pro 1.000 (15–28)	RR 0,79 (0,59–1,06)	12.476 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Hoch	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) Nachbeobachtung: 360 Tage	40 pro 1.000	36 pro 1.000 (25–54)	RR 0,90 (0,61–1,33)	12.476 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderat**	

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.**Tab. 2 |** Ergebniszusammenfassung kritischer Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab

LRTI (Lower Respiratory Tract Infection) = untere Atemwegsinfektion; KI = Konfidenzintervall; RR = risk ratio; NNI = number needed to immunize; TK = Techniker Krankenkasse

* 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).

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

für Säuglinge ein, die ab dem 01.04.2023 geboren wurden. Eine multizentrische krankenhausbasierte Studie, die an 9 Krankenhäusern in 3 spanischen Regionen durchgeführt wurde, lieferte erste Schätzungen zur Effektivität von Nirsevimab im Hinblick auf die Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei < 9 Monate alten Säuglingen.³⁸ In den teilnehmenden Krankenhäusern wurden alle stationär aufgenommenen Säuglinge auf das Vorliegen einer LRTI im Zeitraum vom 01.10.2023 bis zum 10.01.2024 gescreent. Die Effektivität von Nirsevimab wurde mittels Screening-Methode und nach dem *test-negative-Design* bestimmt. Die Immunisierungsquote für Nirsevimab variierte je nach Krankenhaus zwischen 78,7% und 98,6%. Es wurden im Beobachtungszeitraum 166 LRTI identifiziert, darunter waren 95 PCR-bestätigte RSV-bedingte Hospitalisierungen. Von den Säuglingen mit nachgewiesener RSV-Infektion hatten 56 von 95 (59%) eine Nirsevimab-Prophylaxe erhalten. Der gepoolte Schätzer für die Effektivität von Nirsevimab zur Verhinderung einer RSV-assoziierten Hospitalisierung betrug nach der Screening-Methode 84,4% (95% KI: 76,8–99,0%). Mittels der *test-negative-Design*-Methode wurde die Effektivität auf 70,2% (95% KI: 38,3–88,5%) geschätzt. Limitationen der Studie waren u. a. die geringe Fallzahl von LRTI im Beobachtungszeitraum, die verschiedenen Falldefinitionen in den beteiligten Institutionen sowie die unterschiedliche Einweisungspolitik in den Regionen.

Eine Studie aus den USA untersuchte ebenfalls die Effektivität von Nirsevimab zur Reduktion von RSV-bedingten Hospitalisierungen.³⁹ In den USA war im August 2023 die Nirsevimab-Prophylaxe für < 8 Monate alte Säuglinge in ihrer 1. RSV-Saison sowie für 8–19 Monate alte Säuglinge und Kinder mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung in ihrer 2. RSV-Saison empfohlen worden.³¹ Die Evaluation erfolgte im Zeitraum vom 01.10.2023 bis 29.02.2024. Die ermittelte Effektivität betrug 90% (95% KI: 75–96%). Es muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass die Studienergebnisse nicht generalisierbar sind, da Nirsevimab aufgrund von Lieferengpässen zeitweise nur für Risikokinder zur Verfügung stand. Außerdem war die Zahl der Teilnehmenden zu klein, um die Schutzwirkung des mAK im Zeitverlauf zu untersuchen.

Eine Studie aus Luxemburg untersuchte die Umsetzung und die Effekte der Nirsevimab-Prophylaxe als Einzeldosis hinsichtlich der Verringerung von RSV-bedingten Hospitalisierungen.⁴⁰ In Luxemburg wurde seit Juli 2023 allen Neugeborenen, die im Zeitraum 01.10.2023 bis 30.03.2024 geboren wurden, und allen Säuglingen, die im Zeitraum vom 01.01.2023 bis 30.09.2023 geboren wurden (*Catch-up*-Immunsierung), sowie allen < 2-jährigen Kindern mit Risikofaktoren für schwere Atemwegsinfektionen die Nirsevimab-Prophylaxe empfohlen. Die Verabreichung der Nirsevimab-Prophylaxe erfolgte in den Entbindungsstationen. Nach Einführung der Nirsevimab-Prophylaxe lag die geschätzte Immunisierungsquote in Luxemburg bei Neugeborenen im Jahr 2023 bei 84% (1.277 Dosen/1.524 Geburten in Luxemburg). Die Zahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen war im Jahr 2023 bei den < 6 Monate alten Säuglingen (n=72) im Vergleich zum selben Zeitraum des Vorjahres (2022; n=232) deutlich zurückgegangen. Es zeigte sich weiterhin, dass das Durchschnittsalter der Kinder im Alter von < 5 Jahren, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert worden waren, 2023 (14,4 Monate) im Vergleich zu 2022 (7,8 Monate) signifikant höher und die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant niedriger waren (3,2 Tage [2023] vs. 5,1 Tage [2022]). Limitationen der Studie sind u. a. der eingeschränkte Untersuchungszeitraum, der nicht die gesamte RSV-Saison abdeckte, sowie der alleinige Vergleich mit der Vorsaison.

Grundsätzlich ist der rein historische Vergleich mit vorausgehenden Wintersaisons aufgrund jährlich schwankender RSV-Inzidenzen problematisch. Die Effektivität von Nirsevimab gegenüber der Verhinderung von PCR-bestätigten RSV-bedingten Hospitalisierungen wurde des Weiteren in einer prospektiven Kohortenstudie in Spanien (Region Navarra) untersucht.⁴¹ In Navarra war Nirsevimab ab Oktober 2023 für alle Neugeborenen empfohlen und auch verfügbar. In die Studie wurden daher alle Säuglinge, die zwischen Oktober und Dezember 2023 geboren waren, eingeschlossen. Die Hospitalisierungsraten PCR-bestätigter RSV-Infektionen wurden zwischen Säuglingen mit Nirsevimab-Prophylaxe und denen ohne Nirsevimab-Prophylaxe anhand von Cox-Regressionsmodellen verglichen und *Hazard Ratios (HR)* berechnet. Von den 1.177

eingeschlossenen Neugeborenen hatten 1.083 (92,0 %) Nirsevimab bekommen. Insgesamt wurden 16 PCR-bestätigte RSV-bedingte Hospitalisierungen registriert. Das Risiko einer RSV-bedingten Krankenhauseinweisung betrug bei nicht immunisierten Säuglingen 8,5 % (8/94) und bei Säuglingen mit Nirsevimab-Prophylaxe 0,7 % (8/1.083). Die geschätzte Effektivität betrug 88,7 % (95 % KI: 69,6–95,8 %). Die geringe Anzahl von Kindern, deren Eltern die Impfung ablehnten, bedingt die statistische Unsicherheit.

7.3 Schutzdauer und Entwicklung der natürlich erworbenen RSV-Immunität

Die Studie von Wilkins et al. lieferte Erkenntnisse zur Schutzdauer von Nirsevimab sowie zur Entwicklung der natürlichen RSV-spezifischen Immunantwort nach Nirsevimab-Prophylaxe.⁴² Dazu wurden Serumproben von 2.143 Säuglingen untersucht, die an den Phase-2b- und Phase-3-MELODY-Studien teilgenommen hatten. Vor der Nirsevimab-Gabe wurden die Plasmakonzentrationen von RSV-spezifischen IgG-Ak sowie die der neutralisierenden Antikörper (nAk) bestimmt. Die Ausgangswerte der RSV-Ak variierten stark. Im Einklang mit der bekannten Tatsache, dass mütterliche Antikörper erst spät im 3. Trimenon übertragen werden, wiesen Frühgeborene niedrigere Ausgangswerte auf als reifgeborene Säuglinge. Die RSV-nAk-Konzentrationen von Säuglingen, die Nirsevimab erhalten hatten, waren am Tag 31 >140-fach höher als die ermittelten Ausgangswerte und blieben am Tag 151 >50-fach und am Tag 361 >7-fach höher. Folglich führt die Gabe von Nirsevimab zwar zu erhöhten nAk-Konzentrationen, die auch nach 360 Tagen noch messbar sind. Ob die erhöhten Ak-Konzentrationen jedoch einen wirksamen Schutz vor RSV-Infektionen vermitteln, kann auf Basis der Studienergebnisse nicht beurteilt werden. Hierzu sind weitere Untersuchungen notwendig.

Mit Hilfe der RSV-post-F-Ak, die ausschließlich nach diaplastentarem Transfer nachweisbar sind bzw. durch die adaptive Immunantwort des Säuglings nach einer RSV-Infektion entstehen, kann die Immunantwort auf eine RSV-Infektion zwischen Nirsevimab- und Plazebo-Empfängern im zeitlichen Verlauf verglichen werden.⁴² Die Seroresponseraten bei Teilnehmenden mit einer diagnostisch bestätigten

RSV-Infektion waren zwischen Nirsevimab- und Plazebo-Empfängern mit Seroresponseraten zwischen 94–100 % im Zeitverlauf weitestgehend vergleichbar. Säuglinge ohne gesicherte RSV-Infektion hatten in beiden Gruppen Seroresponseraten von 63–70%.⁴² Dies deutet darauf hin, dass auch nach Nirsevimab-Prophylaxe inapparente Infektionen eine Immunantwort gegen RSV auslösen.

Um zu klären, ob es nach Gabe der Nirsevimab-Prophylaxe zu einer Verschiebung der RSV-Krankheitslast in das 2. Lebensjahr der Kleinkinder kommt, wurden die Teilnehmenden der MELODY-Studie unter Wahrung der Verblindung über ihre 2. RSV-Saison weiterverfolgt.^{26,36,43} Bei allen Kindern, die klinische Anzeichen einer Atemwegsinfektion jeglicher Schwere zeigten, wurde eine RSV-Diagnostik mittels PCR durchgeführt. Von den initial 3.012 randomisierten Teilnehmenden konnten 2.796 (93 %) über die 2. RSV-Saison bis Tag 511 nach Studieneinschluss weiterverfolgt werden (Nirsevimab-Gruppe: n=1.873 [93 %]; Plazebo-Gruppe: n=923 [92 %]). Während ihrer 2. RSV-Saison hatten 134 (6,9 %) Kinder der Nirsevimab-Gruppe und 71 (7,3 %) der Plazebo-Gruppe eine medizinisch behandelte LRTI jeglicher Ursache (einschließlich RSV), während 21 (1,1 %) der Nirsevimab- und 11 (1,1 %) der Plazebo-Gruppe wegen einer Atemwegserkrankung jeglicher Ursache hospitalisiert wurden. Die Größe der Gruppen war ebenfalls ausgeglichen, wenn die Auswertung auf RSV-bedingte Atemwegserkrankungen eingeschränkt wurde. In der Nirsevimab-Gruppe traten 35 (1,8 %) RSV-bedingte LRTI auf und in der Plazebo-Gruppe 20 (2,1 %), wobei bei 10 (0,5 %) bzw. 6 (0,6 %) Fällen eine stationäre Behandlung erforderlich war. Von den RSV-positiven LRTI entfielen 19 (1,0 %) auf die Nirsevimab- und 10 (1,0 %) auf die Plazebo-Gruppe. Bei Kindern, die vor ihrer 1. RSV-Saison Nirsevimab erhalten hatten, war die Häufigkeit RSV-bedingter Atemwegserkrankungen in der 2. RSV-Saison gering und im Vergleich zu Plazebo-Empfängern zeigten sich auch hinsichtlich der Schwere der Erkrankung keine Unterschiede. Obwohl dies die bisher einzige Studie mit dieser Fragestellung ist, gibt es bisher keine Hinweise, dass die Nirsevimab-Prophylaxe von Säuglingen vor ihrer 1. RSV-Saison zu einer Verschiebung der Krankheitslast in das 2. Lebensjahr führt. Die Befunde unterstützen die Evi-

denz, dass Nirsevimab den Aufbau einer natürlichen Immunantwort gegen RSV nicht einschränkt.⁴²

7.4 Sicherheit von Nirsevimab

Zur Beurteilung der Sicherheit von Nirsevimab wurden in der systematischen Literaturrecherche 3 Studien identifiziert.^{34–36} Details der Studiencharakteristika sowie die Forest Plots mit den gepoolten Ergebnissen zu den Impfreaktionen (insbesondere der Grad-3-Ausprägungen) und den schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) sind im [Anhang](#) dargestellt. Die Art und Häufigkeit der lokalen und systemischen Impfreaktionen waren in der Nirsevimab- und der Placebo-Gruppe ähnlich (RR: 1,04; [95% KI 0,96–1,13]) (s. [Tab. 2](#)). Es handelte sich überwiegend um Grad-1- und Grad-2-Ausprägungen. Am häufigsten traten Schmerzen an der Einstichstelle und Ausschlag auf. Grad-3-Ausprägungen wurden in der Placebo-Gruppe etwas häufiger beobachtet (RR: 0,79; [95% KI 0,59–1,06]), wobei die präparatebedingten Impfreaktionen mit 0,1% gleich häufig waren. Auch SAE wurden in der Nirsevimab-Gruppe ähnlich häufig beobachtet wie in der Placebo-Gruppe (RR: 0,90; [95% KI 0,61–1,33]). Es wurde bis auf einen Fall eines West-Syndroms (seltene Epilepsieform, die durch das Auftreten epileptischer Krämpfe bei Säuglingen im Alter von 2–12 Monaten gekennzeichnet ist) in der MEDLEY-Studie kein Zusammenhang der SAE mit dem Prüfpräparat festgestellt. Auch zwischen den berichteten Todesfällen und dem Prüfpräparat konnte kein Zusammenhang ermittelt werden. Insgesamt waren die Studien jedoch zu klein, um seltene Ereignisse (wie z. B. Anaphylaxie) zu erkennen.

Als AESI wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (inkl. Anaphylaxie), Immunkomplexerkrankungen und Thrombozytopenien erfasst. Diese Reaktionen waren insgesamt selten ($n=16/12.476$), aber häufiger in der Nirsevimab- als in der Placebo-Gruppe (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. Anaphylaxien wurden nicht berichtet.

In einer Phase-2/3-Studie wurde die Sicherheit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab bei Säuglingen mit einem erhöhten Risiko für eine schwere

RSV-bedingte LRTI untersucht.⁴⁴ Eingeschlossen wurden Frühgeborene ($n=615$), die vor der 36. SSW geboren waren, und Säuglinge mit angeborenen Herzfehlbildungen und chronischen Lungenerkrankungen ($n=310$). Für beide Gruppen war das Sicherheitsprofil von Nirsevimab identisch mit dem von Palivizumab.

7.5 Fazit zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab

Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit beruht auf den Daten aus 3 randomisierten verblindeten kontrollierten Studien (Phase-2b-Studie, MELODY, MEDLEY) sowie einer randomisierten unverblindeten kontrollierten Studie (HARMONIE). Alle eingeschlossenen Studien haben ein geringes bzw. moderates Verzerrungsrisiko (s. [Anhang Kapitel 5 und 6](#)). Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die meisten Endpunkte als hoch eingestuft. Die VE zur Verhinderung einer RSV-assoziierten LRTI liegt unabhängig von der Schwere der Erkrankung bei etwa 80%. Immunogenitätsdaten legen nahe, dass der Schutz von Nirsevimab bei Verabreichung kurz vor Beginn der RSV-Saison über die gesamte Saison anhält und die Entwicklung einer natürlichen humoralen Immunität gegenüber RSV durch Nirsevimab nicht wesentlich beeinträchtigt wird. 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 wie z. B. eine Anaphylaxie aufgrund der geringen Größe der Studienpopulation nicht erkannt werden konnten.

8. Modellierung verschiedener Präventionsstrategien

Die epidemiologische Modellierung von RSV-Erkrankungen und die gesundheitsökonomische Evaluation verschiedener Immunisierungsstrategien wurden vom RKI in dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) über den Innovationsfond geförderten Projekt „VIPER“ durchgeführt (Förderkennzeichen: 01VSF18015). Ziel des Projekts war es, mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Analyse die Auswirkungen verschiedener

Immunisierungsstrategien gegen RSV auf die konkrete Versorgungssituation in Deutschland zu analysieren. Hierzu erfolgte durch das RKI eine Auswertung von Abrechnungsdaten der TK, der größten Krankenversicherung in Deutschland. Darüber hinaus wurde durch die London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) ein dynamisches Transmissionsmodell entwickelt, das es ermöglichte, die Krankheitslast von RSV in Deutschland für alle Altersgruppen darzustellen sowie die Auswirkungen der Einführung von Immunisierungsprogrammen zu analysieren. Zum Schluss führte das RKI eine gesundheitsökonomische Evaluation auf Basis der epidemiologischen Modellierung durch. An dieser Stelle werden die wesentlichen Annahmen und Ergebnisse der Modellierung beschrieben, die nach Abschluss des Projekts VIPER durch das RKI aktualisiert wurden. Der vollständige Projektbericht wird auf der Webseite des G-BA verfügbar gemacht und die Details der Modellierung werden separat veröffentlicht. An dieser Stelle werden die wesentlichen Annahmen und Ergebnisse der Modellierung beschrieben, die nach Abschluss des Projekts VIPER durch das RKI aktualisiert wurde. Der vollständige Projektbericht wird auf der Webseite des G-BA verfügbar gemacht, methodische Details der Modellierung sind in einer separaten Publikation dokumentiert.⁵³

Mit Blick auf Nirsevimab wurden folgende Forschungsfragen betrachtet:

1. Wie verändern sich voraussichtlich die Inzidenzen der RSV-Erkrankungen und RSV-bedingten Hospitalisierungen in Deutschland nach Implementierung der Nirsevimab-Prophylaxe?
2. Wie viele Säuglinge müssen eine Nirsevimab-Prophylaxe erhalten, um eine RSV-Erkrankung bzw. eine RSV-bedingte Hospitalisierung zu vermeiden (NNI)?
3. Wieviel Euro müssen bei Anwendung von Nirsevimab aufgewendet werden, um ein zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) zu generieren?

8.1 Methodik der Modellierung

Im Folgenden werden die wesentlichen methodischen Aspekte und Annahmen der RSV-Modellierung von Nirsevimab erläutert. Die Modellierung auf Basis des VIPER-Projekts orientierte sich an vor-

herigen veröffentlichten RSV-Modellierungen,⁴⁵ angepasst an den deutschen Kontext und mit aktualisierten Daten zur Wirksamkeit (s. Kapitel 7). Die Entwicklung des Modells erfolgte entsprechend dem Methodenpapier der STIKO.⁴⁶

8.1.1 Struktur des Transmissionsmodells

Das dynamische Transmissionsmodell basiert auf einem System von Differentialgleichungen eines sogenannten Kompartimentmodells und gliedert sich entsprechend den verfügbaren Daten in 25 Altersgruppen (monatlich bis Jahr 1, jährlich bis Jahr 5, 5-jährlich bis Jahr 15, und 10-jährlich ab Jahr 15 bis 75+ Jahre). Das Modell teilt die deutsche Bevölkerung in verschiedene Gruppen auf, die sich zu jedem Zeitpunkt in einem von mehreren Stadien befinden: Suszeptibel (d. h. für Infektion anfällig; abgekürzt mit „S“), Exposed (d. h. in Kontakt gekommen mit dem Erreger, aber noch nicht infektiös; abgekürzt mit „E“), symptomatisch infektiös („I“), asymptomatisch infektiös („A“) oder temporäre, vollständige Immunität („R“). Ein Teil der Neugeborenen ist im Modell zudem über die Mutter geschützt, falls diese sich im 3. Trimenon infiziert hat. Der mütterliche Schutz ist im Modell bei ca. 3,5% der Säuglinge mit Risikofaktoren eingeschränkt (Frühgeborene). Säuglinge mit Risikofaktoren haben im Modell im 1. Lebensjahr ein 3-fach höheres Risiko für RSV-bedingte Krankenhausaufenthalte. Zudem bildet das Modell aufgrund der mit dem Alter und der Häufigkeit der (Re-)Infektion zusammenhängenden unterschiedlichen Parameter insgesamt 4 konsekutive Expositions- und Infektionsstufen der (Re-)Infektion ab, welche erlauben, die abnehmende Anfälligkeit (Suszeptibilität) bzw. die zunehmende Immunität nach jeder (Re-)Infektion abzubilden. Mehr als 4 Expositionen und (Re-)Infektionen sind möglich, führen aber im Modell zu keiner weiteren Abnahme der Suszeptibilität.

Dieses zugrundeliegende Transmissionsmodell wurde durch zusätzliche Kompartimente ergänzt, um verschiedene Strategien der RSV-Immunisierung abzubilden, was eine Simulation der Auswirkungen auf die zukünftige Krankheitslast und eine Quantifizierung der damit verbundenen Kosten ermöglichen. Für die passive Immunisierung mit Palivizumab oder Nirsevimab wurde angenommen, dass die mAk keinen Immune-Memory-Effekt her-

vorrufen und somit Säuglinge nach Verlust des Schutzes (sogenanntes „waning“) auf der gleichen Expositions- und Infektionsstufe bleiben. Bei einer sich anschließenden Infektion bzw. einer Durchbruchinfektion würden die Individuen nach der durchgemachten Infektion und dem darauf folgenden Verlust des Schutzes in die nächste Stufe wechseln. Das Modell wurde mit der qualitativ besten mathematischen Methode (Markov Chain Monte Carlo; MCMC) an deutschen Krankheitslastdaten aus der Surveillance des RKI sowie basierend auf einer Auswertung des RKI von RSV-spezifischen Krankenkassendaten der TK angepasst (s. Kapitel 3) und bildet dadurch die Unsicherheiten der Datenlage in den Prognosen ab.

8.1.2 Zielpopulation und Interventionsszenarien

Die passive Immunisierung mit Palivizumab oder Nirsevimab erfolgt für Säuglinge, die während der RSV-Saison geboren werden, kurz nach der Geburt. Außerhalb der Saison geborene Säuglinge werden zu Beginn ihrer 1. RSV-Saison immunisiert.² Es wurden Simulationen über 5 Jahre nach Einführung der neuen RSV-Intervention durchgeführt, mit angenommenen Inzidenzen basierend auf den Surveillance-daten des RKI sowie einer Auswertung des RKI von RSV-spezifischen Krankenkassendaten der TK (s. Kapitel 3). Für die Wirksamkeit wurde ein mit der Zeit exponentiell, kontinuierlich abnehmender Schutz angenommen und für den so im Modell spezifizierten Gesamtschutz wurden Werte der RCT zugrunde gelegt (s. Kapitel 7). Die Dauer des Schutzes einer Einmaldosis von Palivizumab ist deutlich kürzer als die von Nirsevimab, das implementierte Präventionsprogramm besteht hier aus bis zu 5 monatlichen Dosen innerhalb der RSV-Saison. Es wurde keine explizite Auswirkung der mAk auf die Immunantwort auf eine RSV-Infektion oder die teilweise vorhandenen, mütterlich übertragenen Antikörper modelliert.

Simulationen der RSV-Transmission und -Krankheitslast werden zunächst für den Status quo der RSV-Immunisierung durchgeführt (Basisfall-Szenario). In diesem wird bei Säuglingen mit Risikofaktoren saisonal Palivizumab angewendet. Die angenommene Immunisierungsquote beträgt 90% (angelehnt an Ergebnisse der KV-Impfsurveillance).

Darauf aufbauend wurden 2 Szenarien für Nirsevimab simuliert:

Szenario 1: Wechsel von Palivizumab auf Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren

In diesem Szenario werden Säuglinge mit Risikofaktoren (analog zum Status quo der Palivizumab-Immunisierung) auf Nirsevimab umgestellt. Die Anwendung erfolgt saisonal mit einer Quote von 90% und einem *Catch-up* bei Säuglingen, die vor Beginn der RSV-Saison geboren wurden.

Szenario 2: Ausweitung von Nirsevimab auf alle Säuglinge

In diesem Szenario wird allen Säuglingen die Anwendung von Nirsevimab empfohlen. Die Anwendung erfolgt saisonal mit einer Quote von 70% (angelehnt als konservative Schätzung an den Impfquoten zur Rotavirus-Impfung in Deutschland; s. Kapitel 9) und einem *Catch-up* für Säuglinge, die vor Beginn der RSV-Saison geboren wurden.

8.1.3 Untersuchte Endpunkte

Die Effektivität (*effectiveness*) der Interventionsstrategien wird in Form der geschätzten vermiedenen symptomatischen und hospitalisierten Fälle berichtet (im Vergleich zu dem herkömmlichen mAk Palivizumab für die RSV-Prophylaxe bei Säuglingen mit Risikofaktoren). Zusätzlich wurden die vermiedenen Intensivfälle und Todesfälle betrachtet. Diese werden anteilmäßig aus den modellbasierten Hospitalisierungszahlen auf der Basis bundesweiter Daten vom InEK abgeleitet (s. Kapitel 3 und ²⁴).

Die Effizienz (*efficiency*) der Interventionsstrategien wird mittels der NNI zur Vermeidung eines symptomatischen Falls, einer Hospitalisierung, eines Intensivfalls oder eines Sterbefalles durch RSV-Erkrankungen gemessen.

8.1.4 Vorgehen bei der gesundheitsökonomischen Evaluation

Die gesundheitsökonomische Evaluation basiert auf Ergebnissen der dynamischen Transmissionsmodellierung und kalkuliert die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (*incremental cost-effectiveness ratios*, ICERs) der Interventionsstrategien. Als primärer Endpunkt fungieren hierbei die QALYs, d. h. mit dem ICER werden die zusätzlichen Kosten

pro gewonnenem QALY geschätzt. Verluste von QALYs aufgrund vorzeitigen Versterbens basieren auf veröffentlichten Daten des Statistischen Bundesamts zur Lebenserwartung sowie den Bevölkerungsnormen für Deutschland. Verluste von QALYs aufgrund einer Erkrankung basieren auf den veröffentlichten Werten einer Studie aus England.⁴⁷ Aufgrund der nur begrenzt zur Verfügung stehenden Daten zur Lebensqualität bei RSV für Deutschland sind die Ergebnisse für die QALYs als explorativ anzusehen.

Für die Kosten aus der gesellschaftlichen Perspektive wurden die ambulanten und stationären Kosten auf Basis der Auswertung der TK-Daten durch das RKI im Rahmen des Projekts VIPER zugrunde gelegt sowie die indirekten Kosten durch Produktivitätsausfälle für Erwachsene und anteilig für die Eltern von Kindern (berechnet auf Basis von Daten des Statistischen Bundesamts zum Durchschnittseinkommen in Deutschland und dem Anteil der Erwerbstätigkeit in der Bevölkerung). Für Palivizumab und Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren wurden für die gesundheitsökonomische Evaluation aus gesellschaftlicher Perspektive die öffentlichen Listenpreise gültig bis zum 14.05.2024 nach Abzug von Mehrwertsteuer und Apothekenpflicht-rabatt berücksichtigt (ca. 2.902 € pro Person bei Palivizumab und ca. 1.133 € pro Person bei Nirsevimab). Für Nirsevimab bei allen Säuglingen (Szenario 2) wurde aufgrund der hohen Abgabemenge auch ein plausibler niedrigerer Preis von 300 € pro Dosis angenommen. Am 15.05.2024 hat der Hersteller mitgeteilt, dass er den Abgabepreis für Nirsevimab auf 326 € reduziert hat.⁴⁸ Somit ist der Preis von 300 € pro Dosis von Nirsevimab als näher an der Realität seit 15.05.2024 einzustufen, solange der Preis von Nirsevimab ähnlich niedrig bleibt.

Sowohl QALYs als auch Kosten wurden gemäß STIKO-Methodenpapier zur Modellierung jeweils mit 3 % diskontiert, in Sensitivitätsanalysen auch mit 5 % und 0 %.⁴⁶ Unter Diskontierung versteht sich der gegenwärtige Wert von später anfallenden Kosten und Nutzen, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen können und durch die Diskontierung vergleichbarer werden.⁴⁶

8.2 Ergebnisse der mathematischen Modellierung

Im Basisfall-Szenario des Status quo von Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren werden in der Gesamtbevölkerung über 5 Jahre insgesamt 62,0 Mio. symptomatische Fälle, 178.000 Hospitalisierungen, 12.900 Intensivfälle und 1.056 Todesfälle über alle Altersgruppen hinweg in der Modellierung erwartet, davon 124.000 Hospitalisierungen (ca. 24.700 pro Jahr), 8.400 Intensivfälle (1.700 pro Jahr) und 21 Todesfälle (4 pro Jahr) bei Säuglingen im 1. Lebensjahr.

Es werden zudem geschätzte 283.000 QALYs insgesamt verloren und es entstehen aus gesellschaftlicher Perspektive ökonomische Gesamtkosten von geschätzten 15,8 Mrd. €.

8.2.1 Szenario 1: Wechsel auf Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren

Epidemiologische Effekte

Die Modellierungsergebnisse deuten darauf hin, dass durch den Wechsel bei Säuglingen mit Risikofaktoren von Palivizumab (Status quo) zu Nirsevimab in allen Endpunkten ein zusätzlicher positiver Effekt bei gleichzeitig geringerer Anzahl verabreichter Dosen zu erwarten ist. Beispielfhaft ist die Verhinderung von 1.400 Hospitalisierungen über 5 Jahre. Für die weiteren Endpunkte siehe [Tabelle 3](#).

Aufgrund der identischen Anzahl Immunisierter bei dem Wechsel der Säuglinge mit Risikofaktoren von Palivizumab zu Nirsevimab ist keine NNI für die Endpunkte ausweisbar. Zusammen betrachtet mit der positiven Effektivität in allen Endpunkten ist daher bei Säuglingen mit Risikofaktoren der Einsatz von Nirsevimab dem bisherigen Einsatz von Palivizumab überlegen.

Gesundheitsökonomische Effekte

Durch den Wechsel bei Säuglingen mit Risikofaktoren von Palivizumab (Status quo) auf Nirsevimab können geschätzte 1.370 QALYs (diskontiert mit 3 %) gewonnen werden. Aus gesellschaftlicher Perspektive betragen die ökonomischen Kosteneinsparungen über 5 Jahre geschätzte -177,5 Mio. (diskontiert mit 3 %, bei einem Preis für Nirsevimab von 1.133 € pro Dosis bei Säuglingen mit Risikofaktoren). Eine

Ergebnisparameter	Szenario 1: Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren	Szenario 2: Nirsevimab bei allen Säuglingen	
Teil 1: Epidemiologische Modellierung. Effektivität (verhinderte Anzahl vs. Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren)			
Fälle	20.700 (95 %-Kredibilitäts-Intervall [Krl]: 19.500; 22.000)	669.500 (95 %-Krl 634.800, 699.700)	
Hospitalisierungen	1.400 (95 %-Krl: 1.350; 1.480)	49.400 (95 %-Krl: 47.100, 52.600)	
Intensivfälle	95 (95 %-Krl: 91; 100)	3.400 (95 %-Krl: 3.200, 3.530)	
Todesfälle	0,5 (95 %-Krl: 0,4; 0,7)	16 (95 %-Krl: 13; 21)	
Effizienz (NNI zur Vermeidung von einer/einem)			
Fall	nicht berechenbar*	3,2 (95 %-Krl: 3,1; 3,4)	
Hospitalisierung	nicht berechenbar*	43 (95 %-Krl: 41; 45)	
Intensivfall	nicht berechenbar*	640 (95 %-Krl: 610; 670)	
Todesfall	nicht berechenbar*	133.500 (95 %-Krl: 101.700, 170.100)	
Teil 2: Gesundheitsökonomische Evaluation (cave: explorative Analyse). Ökonomische Kostenveränderung (vs. Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren)			
Preis für Nirsevimab:	1.133 €	300 €	1.133 €
Diskontierung 3 %	- 177,5 Mio.€	16,0 Mio.€	1,77 Mrd.€
Diskontierung 0 %	- 188,2 Mio.€	15,1 Mio.€	1,88 Mrd.€
Diskontierung 5 %	- 171,0 Mio.€	16,5 Mio.€	1,71 Mrd.€
Inkrementelles Kosteneffektivitäts-Verhältnis (ICER vs. Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren); zusätzliche gesellschaftliche Kosten pro:			
Fall	kostensparend	24€	2.600€
Hospitalisierung	kostensparend	324€	35.950€
Intensivfall	kostensparend	4.700€	524.000€
Todesfall	kostensparend	919.000€	102,0 Mio.€
QALY (diskontiert mit 3%)	kostensparend	334€	37.100€
QALY (diskontiert mit 0%)	kostensparend	295€	36.800€
QALY (diskontiert mit 5%)	kostensparend	359€	37.200€
Inkrementelles Kosteneffektivitäts-Verhältnis (ICER vs. Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren); zusätzliche gesellschaftliche Kosten pro:			
Fall	nichtzutreffend	295€	2.970€
Hospitalisierung	nichtzutreffend	4.040€	40.700€
Intensivfall	nichtzutreffend	58.800€	593.000€
Todesfall	nichtzutreffend	11,5 Mio.€	116,1 Mio.€
QALY (diskontiert mit 3%)	nichtzutreffend	4.170€	42.000€
QALY (diskontiert mit 0%)	nichtzutreffend	4.100€	41.600€
QALY (diskontiert mit 5%)	nichtzutreffend	4.200€	42.100€

Tab. 3 | Geschätzte verhinderbare Fälle, NNI, ökonomische Kosten und Kosteneffektivität über 5 Jahre in der Gesamtbevölkerung durch den Einsatz von Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren (Szenario 1) oder bei allen Säuglingen (Szenario 2, mit Preisen von 300 € oder 1.133 €). Die QALYs und gesundheitsökonomische Evaluation sind als explorativ anzusehen.

NNI = number needed to immunize (benötigte Anzahl an passiven Immunisierungen); QALY = qualitätsadjustiertes Lebensjahr;

UI = Unsicherheitsintervall

* NNI für Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren ist nicht berechenbar aufgrund der identischen Anzahl Immunisierter wie für Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren.

Diskontierung mit 5 % oder 0 % beeinflusst die Ergebnisse nur geringfügig (s. Tab. 3). Am 15.05.2024 hat der Hersteller mitgeteilt, dass er den Abgabepreis für Nirsevimab auf 326 € reduziert hat.⁴⁸ Eine derartige Preisreduktion über die vorherigen 1.133 € hinaus würde zu noch mehr Kosteneinsparungen durch den Einsatz von Nirsevimab statt Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren führen und die

Ergebnisse in ihrer (qualitativen) Aussage nicht verändern.

Die ICERs für den Wechsel der Säuglinge mit Risikofaktoren von Palivizumab zu Nirsevimab sind somit in allen Endpunkten negativ aufgrund der geringeren ökonomischen Kosten. Bei gleichzeitig höherer Effektivität ist der Wechsel zu Nirsevimab bei Säug-

lingen mit Risikofaktoren als überlegen anzusehen (kostensparend). Gemäß internationalen Empfehlungen werden die numerischen Werte der negativen ICERs aufgrund ihrer Ambiguität nicht dargestellt;⁴⁹ siehe [Tabelle 3](#).

8.2.2 Szenario 2: Ausweitung auf Nirsevimab bei allen Säuglingen

Epidemiologische Effekte

Die Modellierungsergebnisse zeigen, dass durch die Ausweitung auf Nirsevimab bei allen Säuglingen im Vergleich zu Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren (Status quo) in allen Endpunkten ein zusätzlicher positiver Effekt zu erwarten ist (s. [Tab. 3](#)). Beispielhaft ist die Verhinderung von 49.000 Hospitalisierungen über 5 Jahre, was im Modell einer relativen Reduktion von ca. einem Drittel entspricht. Für die weiteren Endpunkte siehe [Tabelle 3](#).

Die NNI für Nirsevimab bei allen Säuglingen im Vergleich zu Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren (Status quo) beträgt 3 pro vermiedenen symptomatischen Fall, 43 pro vermiedene Hospitalisierung, 640 pro vermiedenen Intensivfall und 133.500 pro vermiedenen Todesfall (s. [Tab. 3](#)). Diese NNI berücksichtigen die simulierte Transmissionsdynamik über 5 Jahre für die Gesamtbevölkerung in Deutschland und unterscheiden sich daher aufgrund Unsicherheit in Parametern und Designs von denen aus den Studien (s. [Tab. 2](#)).

Gesundheitsökonomische Effekte

Durch die Ausweitung auf Nirsevimab bei allen Säuglingen können im Vergleich zu Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren (dem Status quo) geschätzte 47.800 QALYs (diskontiert mit 3%) gewonnen werden. Über 5 Jahre betragen die ökonomischen Zusatzkosten aus gesellschaftlicher Perspektive geschätzte 16,0 Mio. € (diskontiert mit 3%), bei einem angenommenen Preis von 300 € pro Dosis von Nirsevimab. Dieses Szenario ist bei dem aktuellen Abgabepreis von 326 € näher an der Realität.⁴⁸ Der ICER für den Wechsel auf Nirsevimab bei allen Säuglingen statt Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren liegt damit bei 324 € pro vermiedener Hospitalisierung, 4.700 € pro vermiedenen Intensivfall und 334 € pro gewonnenem QALY (diskontiert mit 3%, bei einem angenommenen Preis

von 300 € pro Dosis von Nirsevimab). Eine Diskontierung mit 5 % oder 0 % beeinflusst die Ergebnisse nur geringfügig (s. [Tab. 3](#)). Ein höherer Preis pro Dosis für Nirsevimab von 1.133 € sorgt für höhere Kosten von 1,77 Mrd. € und führt zu einem ICER von 37.100 € pro gewonnenem QALY.

Da sich im Rahmen dieser mathematischen Modellierung jedoch bereits auf Basis der Effektivitätsberechnung sowie der Kosteneinsparung der Wechsel für Säuglinge mit Risikofaktoren von Palivizumab zu Nirsevimab ergibt (s. [Szenario 1, Absatz 8.2.1](#)), ist der ICER für die Ausweitung auf Nirsevimab bei allen Säuglingen gemäß ökonomischer Theorie im Vergleich zu Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren zu berechnen. Der Vergleich von Nirsevimab bei allen Säuglingen zu Palivizumab bei Säuglingen mit Risikofaktoren würde lediglich das durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Verhältnis berechnen (statt des zusätzlichen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses) und ignoriert, dass der Einsatz von Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren bereits mit höherer Effektivität und niedrigeren Kosten einhergeht als der Einsatz von Palivizumab. Der ICER für die Ausweitung auf Nirsevimab bei allen Säuglingen liegt dann bei 4.040 € pro vermiedener Hospitalisierung, 58.800 € pro vermiedenen Intensivfall und 4.170 € pro gewonnenem QALY (diskontiert mit 3%, bei einem angenommenen Preis von 300 € pro Dosis von Nirsevimab). Dieses Szenario ist bei dem aktuellen Abgabepreis von 326 € näher an der Realität.⁴⁸ Eine Diskontierung mit 5 % oder 0 % beeinflusst die Ergebnisse nur geringfügig (s. [Tab. 3](#)). Ein höherer Preis pro Dosis für Nirsevimab von 1.133 € führt zu einem deterministischen ICER von 42.000 € pro gewonnenem QALY.

8.3 Limitationen der Modellierungsergebnisse

Die durchgeführte Modellierung zeigt, dass die seit kurzem verfügbare RSV-Präventionsstrategie der passiven Immunisierung von Säuglingen mit Nirsevimab das Potenzial hat, einen erheblichen Teil der mit RSV verbundenen Morbidität in Deutschland zu verhindern. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, da die RSV-Krankheitslast bei Säuglingen und Kleinkindern hoch ist und die große Mehrheit der Kinder bis zum Alter von 2 Jahren mindestens eine RSV-Infektion erlebt. Der Haupteffekt wird durch den direkten Schutz unter Immu-

nisierten erwartet. Die angenommene Immunisierungsquote lehnt sich an vergleichbare Werte in Deutschland für andere Impfprogramme an, aber der internationale Vergleich deutet darauf hin, dass gegebenenfalls noch deutlich höhere Werte erwartet werden können. Aufgrund der vergleichsweise geringen Rolle der indirekten Effekte ist dabei davon auszugehen, dass sich die Modellierungsergebnisse entsprechend nahezu linear skalieren.

Wesentliche Unsicherheiten bestehen in den epidemiologischen Parametern wie der Dauer des Schutzes, was die Notwendigkeit weiterer epidemiologischer Beobachtungsstudien unterstreicht, um unser Verständnis der RSV-Epidemiologie zu vertiefen. Diese Studien sind auch für ein Monitoring der Effekte der neu empfohlenen Präventionsstrategien hochrelevant und sollten eng abgesprochen mit entsprechenden weiteren europäischen Initiativen erfolgen. Die potenzielle Untererfassung von RSV-bedingten Hospitalisierungen führt im Allgemeinen zu einer konservativen Abschätzung des Nutzens einer bevölkerungsweiten RSV-Immunisierungsstrategie. Die Untererfassung ist bei Säuglingen und Kleinkindern allerdings wesentlich niedriger einzuschätzen als bei Erwachsenen, sodass die qualitativen Ergebnisse in ihrer Größenordnung ohne weitere Anpassungen belastbar erscheinen. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den beschriebenen zentralen Annahmen und sind daher dementsprechend zu interpretieren.

Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation sind durch erhebliche Unsicherheit gekennzeichnet und als explorativ anzusehen, u. a. was die Akzeptanz und den Preis von Nirsevimab betrifft. Die dargestellten deterministischen Ergebnisse bestärken jedoch sowohl die epidemiologischen Modellierungsergebnisse als auch die beobachtete Epidemiologie (s. Kapitel 3), sofern die tatsächlichen Preise die angenommenen nicht übersteigen. Die QALYs sind zudem mit Unsicherheiten behaftet aufgrund z. B. teilweise anderen Kontexten außerhalb Deutschlands für die Akuterkrankung. Es wurden außerdem keine QALYs für die pflegenden Eltern betrachtet. In Szenario 2 werden der ökonomischen Theorie folgend zudem sowohl die durchschnittliche Kosten-Effektivitäts-Relation ausgewiesen als auch die (entscheidungsrelevante)

ICER. Bei einem analogen Vorgehen für die NNI von Nirsevimab bei allen Säuglingen im Vergleich zu Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren sind vergleichbare Ergebnisse für die NNI im Vergleich zu Palivizumab zu erwarten, da die Anzahl Immunisierter identisch ist und die Gruppe der Säuglinge mit Risikofaktoren allgemein nur einen kleinen Teil der Bevölkerung ausmacht.

Darüber hinaus wird bei einem Vergleich dieser Strategien mit der gängigen Praxis in Deutschland, d. h. der Verabreichung von Palivizumab bei Hochrisikokindern, die mehrere Dosen pro Saison für den Schutz benötigen, die Kosteneffektivität von Nirsevimab bereits deutlich als eine Alternative mit verlängerter Schutzdauer, niedrigeren Preisen und weniger erforderlichen Dosen. Eine potenzielle Preisveränderung von Palivizumab in Zukunft wurde hierbei in der Modellierung nicht berücksichtigt; der Preis von Palivizumab blieb auch nach der Preisänderung von Nirsevimab am 15.05.2024 unverändert (Stand: 10.06.2024).

8.4 Schlussfolgerungen zu den Modellierungsergebnissen

Die Modellierungsergebnisse deuten darauf hin, dass bei einem Wechsel von Palivizumab (Status quo) zu Nirsevimab bei Säuglingen mit Risikofaktoren in allen Endpunkten ein zusätzlicher positiver Effekt bei gleichzeitig geringerer Anzahl verabreichter Dosen und ökonomischen Kosteneinsparungen zu erwarten ist. Bei Säuglingen mit Risikofaktoren dominiert daher im Rahmen der hier durchgeführten Modellierung der Einsatz von Nirsevimab sowohl epidemiologisch als auch gesundheitsökonomisch gesehen den bisherigen Einsatz von Palivizumab. Darüber hinaus reduziert der Einsatz von Nirsevimab bei allen Säuglingen die Anzahl der erwarteten RSV-Hospitalisierungen um ein Drittel und verhindert eine Hospitalisierung pro 43 Immunisierter bei einem (deterministischen) ICER von 4.170 € bis 42.000 € pro gewonnenem QALY (bei einem angenommenen Preis von 300 € bis 1.133 € pro Dosis von Nirsevimab). Zusammenfassend beleuchtet die Modellierung die epidemiologische Belastung durch RSV in Deutschland und liefert Evidenz für den potenziellen Einsatz von Nirsevimab. Das verwendete Modell berücksichtigt dabei aktuelle Daten zur RSV-Epidemiologie in Deutsch-

land sowie der Wirksamkeit der mAK und bildet strukturelle Faktoren wie verringerte Krankheits-schwere bei Wiederholungsinfektionen, die teils vorhandene Schutzwirkung durch maternale Antikörper sowie potenzielle Herdeneffekte ab. Es bedarf jedoch weiterer epidemiologischer Forschung zur längerfristigen Wirksamkeit und Schutzdauer, um bestehende Unsicherheiten in Bezug auf die Effekte einer breit eingesetzten RSV-Prävention auf die epidemiologische Lage in Deutschland zu reduzieren.

9. Akzeptanz der RSV-Prophylaxe (Nirsevimab) bei Eltern und Sorgeberechtigten

Zur Akzeptanz der Nirsevimab-Prophylaxe von Eltern bzw. Sorgeberechtigten sind keine Daten aus Deutschland verfügbar. Insgesamt kann man jedoch feststellen, dass Säuglingsimpfungen von der Elternschaft generell gut angenommen werden. Die Impfquote für die 1. Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Impfung liegt für alle Geburtsjahrgänge seit 2008 bei über 96%. Für die seit 2013 empfohlene orale Rotavirus-Impfung, die mit 6 Lebenswochen bisher als 1. Routineimpfung im Säuglingsalter empfohlen wird, wurde im Geburtsjahrgang 2020 eine Impfquote von 70% ermittelt. Zusammen mit den Ergebnissen der Real-World-Anwendung von Nirsevimab aus Spanien und Luxemburg, die mit Impfquoten zwischen 79–99% eine sehr gute Akzeptanz der RSV-Prophylaxe nachweisen, kann eine gute bis sehr gute Inanspruchnahme der Nirsevimab-Empfehlung erwartet werden.

10. Ethische Erwägungen

Durch die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab kann die Krankheitslast insgesamt, aber vor allem das Auftreten von schwer verlaufenden RSV-Erkrankungen bis hin zum Tod stark reduziert werden. Aufgrund der hohen saisonalen Krankheitslast durch RSV-Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern kommt es in Deutschland immer wieder zu Engpässen in der stationären und ambulanten Versorgung. Durch die Reduzierung von RSV-bedingten schweren Erkrankungen wird die Wahrscheinlichkeit von Engpässen in pädiatrischen Einrichtungen und in der ambulanten Versorgung verringert. In ländlichen Regionen, in denen aufgrund der längeren Wege der Zugang zu hoch spezialisierten Kinderkliniken

möglicherweise eingeschränkt ist, wird durch die breite Anwendung von Nirsevimab ein Nachteil für diese Regionen vermieden. Ein hohes Risiko, an RSV zu erkranken haben Säuglinge mit Geschwisterkindern. Kinderreiche Familien werden durch die Anwendung der RSV-Prophylaxe möglicherweise weniger benachteiligt aufgrund von vermehrten Arztbesuchen und/oder Arbeitsausfällen der Eltern.

11. Implementierung der Nirsevimab-Prophylaxe

11.1 Dosierung und Art der Anwendung

Nirsevimab ist zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in ihrer 1. RSV-Saison zugelassen. Nirsevimab sollte vor Beginn der 1. RSV-Saison angewendet werden oder ab der Geburt bei Säuglingen/Kleinkindern, die während der RSV-Saison geboren werden. In der Regel reicht die RSV-Saison von Oktober bis März. Bei Säuglingen und Kleinkindern mit einem Körpergewicht < 5 kg beträgt die empfohlene Einzaldosis 50 mg und bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg 100 mg. Nirsevimab wird i. m. in den anterolateralen Oberschenkel injiziert.

11.2 Implementierung der RSV-Prophylaxe in Geburtseinrichtungen, pädiatrischen Praxen oder der hausärztlichen Versorgung

Die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab für Neugeborene und Säuglinge ist gut in den bestehenden Impfkalender integrierbar. Da die allgemeine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe aller Neugeborenen und Säuglinge in ihrer 1. RSV-Saison erst kurz vor Beginn der RSV-Saison 2024 in Kraft tritt, ist eine rasche und gut koordinierte Umsetzungsstrategie in den Geburtseinrichtungen und pädiatrischen Praxen erforderlich, um bereits im Herbst/Winter 2024/25 eine hohe Inanspruchnahme zu erzielen.

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-Untersuchung 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 im Zeitraum zwischen September bis November erhalten. Fallen die U₄-Untersuchung im 3.– 4. Lebensmonat bzw. die U₅ im 6.– 7. Lebensmonat in diesen Zeitraum, können diese für die Immunprophylaxe genutzt werden. Da die Koadministration von Nirsevimab mit zeitgleich empfohlenen Standardimpfungen möglich ist, können auch andere Routineimpftermine genutzt werden.

Die Aufklärung zur Empfehlung über die RSV-Prophylaxe bei Neugeborenen und Säuglingen sollte bereits in der Schwangerschaft während des 3. Trimenons erfolgen. Ein Vermerk zur Durchführung der RSV-Prophylaxe sollte in das gelbe [Kinderuntersuchungsheft](#), das vom G-BA bereitgestellt wird, integriert werden.

11.3 Koadministration mit empfohlenen Standardimpfungen

Nirsevimab kann gleichzeitig mit den Routineimpfungen des Kindesalters verabreicht werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die Immunantwort auf die Impfstoffe beeinträchtigt wird. Auf Grundlage der bisher verfügbaren Daten wird die gleichzeitige Verabreichung genauso gut vertragen wie die alleinige Gabe der Impfstoffe.⁵⁰

11.4 Vorgehen bei Lieferengpässen

Sollte Nirsevimab nur eingeschränkt lieferbar sein, sollten prioritär Säuglinge, die zu den bekannten Risikogruppen für eine schwere RSV-assoziierte Erkrankung gehören, immunisiert werden. Zu den Risikogruppen zählen Frühgeborene (SSW ≤ 35) sowie Säuglinge mit bronchopulmonaler Dysplasie, Trisomie 21 oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern. Zusätzlich zu den genannten Hochrisikogruppen sollten bei eingeschränkter Lieferfähigkeit prioritär Neugeborene und < 6 Monate alte Säuglin-

ge immunisiert werden, da die Inzidenz für schwere RSV-Infektionen in diesem Alter am höchsten ist.

Sollte Nirsevimab nicht lieferbar sein, kann für die o. g. Risikogruppen Palivizumab verwendet werden.

12. Evaluation der Empfehlung zur RSV-Prophylaxe

Für die kontinuierliche Evaluation der RSV-Prophylaxe ist es von Bedeutung, dass verschiedene Surveillance- und Monitoringsysteme etabliert sind, über die Daten zur RSV-Epidemiologie, zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Arzneimittelwirkungen sowie zu RSV-Immunisierungsquoten fortlaufend erfasst werden können.

12.1 Monitoring der Epidemiologie

Eine bundesweite Meldepflicht für klinisch-laborbestätigte RSV-Erkrankungen existiert in Deutschland seit 2023. Da die Implementierung der Meldepflicht noch nicht vollständig abgeschlossen ist, können derzeit aus diesen Daten keine zuverlässigen Schlüsse auf die Inzidenzen von RSV-Erkrankungen in Deutschland gezogen werden. Für die Zukunft bietet die Meldepflicht mit ihrer standardisierten Falldefinition und vorgeschriebenen Meldewegen jedoch die Möglichkeit einer zuverlässigen Datenquelle. Ergebnisse der epidemiologischen Erhebungen aus den Meldedaten werden vom RKI im Epidemiologischen Jahrbuch veröffentlicht. In den Meldedaten werden auch der Impf- bzw. Immunisierungsstatus erfasst. Des Weiteren geben die 2 syndromischen Surveillancesysteme für den ambulanten ([ARE-Praxis-Sentinel](#)) und stationären ([ICD-10-Code basierte Krankenhaus-Surveillance](#)) Bereich, die in Deutschland existieren, einen Überblick über die Krankheitsschwere und Trends der RSV-Inzidenzen über die Jahre. Durch die ARE-Sentinel-Erhebungen ist es möglich, den jährlichen Beginn sowie das Ende der RSV-Saison zu definieren. Beide syndromischen Surveillancesysteme sind bundesweit repräsentativ.

In den Zulassungsstudien hat sich gezeigt, dass Nirsevimab sowohl die RSV-A- als auch die RSV-B-Subtypen neutralisiert.⁵¹ Die Nirsevimab-Bindungsstelle war beim Subtyp A von RSV hoch konserviert und bei Subtyp B zeigten sich nur wenige Amino-

säure-Substitutionen. Eine der häufig beobachteten Aminosäure-Substitutionen führte zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Nirsevimab. Es wurden jedoch, wenn auch sehr selten, Aminosäure-Substitutionen festgestellt, die zu Resistenzen gegen den mAk führen. Daher ist es dringend notwendig, nach der Einführung einer allgemeinen Nirsevimab-Prophylaxe ein Resistenzmonitoring durchzuführen, um rechtzeitig die Ausbreitung Nirsevimab-resistenter RSV-Varianten aufzudecken und damit die Effektivität der aufwendigen allgemeinen Immunisierungsempfehlung auch für die Folgejahre abschätzen zu können. Die dafür notwendigen Ressourcen müssen bereitgestellt werden.

12.2 Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In Deutschland sind am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Surveillance-Systeme zur Spontanerfassung von Verdachtsfällen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen etabliert. Mögliche Nebenwirkungen von Impfstoffen/Arzneimitteln müssen zum einen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) durch den Zulassungsinhaber bzw. das pharmazeutische Unternehmen gemeldet werden. Zum anderen sind Ärzte und Ärztinnen gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sowie nach ihrer Berufsordnung zur Meldung von Verdachtsfällen von Komplikationen aufgrund der Gabe von Arzneimitteln verpflichtet. Im PEI werden im Rahmen einer passiven Surveillance Daten zur Arzneimittelsicherheit zusammengeführt und bewertet.

12.3 Monitoring der Empfehlungsumsetzung

Standardimmunisierungen, die im Säuglings- und Kindesalter empfohlen sind, werden in Deutschland routinemäßig bei den Schuleingangsuntersuchungen im Alter von 5–6 Jahren erhoben.⁵² Für die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab, die bei Neugeborenen und Säuglingen vor der 1. RSV-Saison durchgeführt wird, kommt es zu einer nicht unerheblichen Latenzperiode von mehreren Jahren, bis über die Auswertung der Schuleingangsdaten eine Bewertung der Umsetzung der Empfehlung zur RSV-Prophylaxe möglich ist. Als mögliche Alternative im ambulanten Bereich bietet sich die KV-Impfsurveillance an, bei der Abrechnungsdaten zu Impfungen und Immunisierungsprogrammen von den Kassenärztlichen Vereinigungen dazu genutzt werden kön-

nen, bundesweite Impf- sowie Immunisierungsquoten bei gesetzlich krankenversicherten Personen (ca. 85% der deutschen Bevölkerung) zu bestimmen.⁵² In der KV-Impfsurveillance können lediglich ambulant verabreichte Nirsevimab-Gaben ausgewertet werden. Zur Erhebung von Immunisierungsquoten aus dem stationären Bereich sollte die Auswertung von Krankenkassendaten zur Nirsevimab-Anwendung herangezogen werden.

13. Fazit und Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab

RSV-Infektionen sind weltweit die häufigste Ursache von Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen. Besonders hoch ist die RSV-Krankheitslast in den ersten 6 Lebensmonaten. RSV-Erkrankungen treten saisonal gehäuft in den Herbst- und Wintermonaten auf, i. d. R. zwischen Oktober und März. Aktuelle Informationen zum Verlauf der RSV-Saison können z. B. über die Webseiten der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Virologie (GfV) und Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) eingesehen werden. Die aktuellen Zahlen aus Meldungen des Deutschen Labornetzwerkes Clinical Virology.net können [hier](#) abgerufen werden. Außerdem können Daten zum Verlauf der RSV-Saison in den wöchentlichen [Berichten der ARE-Surveillance](#) des RKI abgefragt werden.

Im Vergleich zu reifgeborenen Säuglingen, die durch mütterliche Antikörper in den ersten 4–6 Lebenswochen teilweise geschützt sind, haben Frühgeborene aufgrund des geringeren Transfers diaplazentarer Antikörper ein erhöhtes Risiko, in den ersten Lebensmonaten schwer an RSV zu erkranken. Weitere Risikofaktoren für schwere RSV-Krankheitsverläufe sind angeborene Herzfehler, chronische Lungenerkrankungen, syndromale Erkrankungen wie Trisomie 21, angeborene/erworbene Formen schwerer Immundefizienz und neuromuskuläre Erkrankungen. Diese Risikogruppen machen ca. 3,5% der Kinder in dieser Altersgruppe aus, stellen jedoch einen Anteil von ca. 20% an den schwer verlaufenden RSV-Fällen. Unabhängig von

den bekannten Risikofaktoren tritt die Mehrheit (ca. 80 %) der schweren RSV-Infektionen bei zuvor gesunden Säuglingen auf. Die Inzidenz für RSV-assoziierte Hospitalisierungen wird in der RSV-Saison zwischen Oktober und März auf mindestens 130/100.000 Kinder geschätzt. In den Wintermonaten kommt es aufgrund der Vielzahl schwer verlaufender RSV-assoziiierter und anderer Atemwegserkrankungen bei Säuglingen wiederholt zu Behandlungseingpässen in der intensivmedizinischen sowie der sonstigen stationären und ambulanten Versorgung.

Die EU hat im Oktober 2022 auf Empfehlung der EMA den rekombinanten mAK Nirsevimab (*Beyfortus*; von Sanofi und AstraZeneca) zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in ihrer 1. RSV-Saison zugelassen. Im Vergleich zu dem bisher verfügbaren mAK Palivizumab, der nur für die RSV-Prophylaxe bei Kindern mit Risikofaktoren zugelassen ist, zeichnet sich Nirsevimab durch eine deutlich verlängerte Halbwertszeit aus. Eine 1-malige Gabe pro Saison ist daher ausreichend. Auf Basis der Ergebnisse aus mehreren RCT ist Nirsevimab gut verträglich, sicher und wirksam. Der Schutz der passiven Immunisierung gegenüber der Verhinderung von sehr schwer verlaufenden RSV-assoziierten LRTI beträgt 81 % (95 % KI 62–90 %) und hält mit einer Schutzdauer von mindestens 6 Monaten annehmbar über die gesamte RSV-Saison an.

Beschluss

Die STIKO hat entsprechend ihrer SOP die Datenerhebung zu Nirsevimab (*Beyfortus*; Sanofi) geprüft und entschieden, den mAK **Nirsevimab für alle Neugeborenen und Säuglinge unabhängig von möglichen Risikofaktoren in ihrer 1. RSV-Saison** zu empfehlen.

Ziel der Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist es, die Häufigkeit schwer verlaufender RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen und Säuglingen jeglichen Gestationsalters und unabhängig von möglichen Risikofaktoren in ihrer 1. RSV-Saison in Deutschland zu reduzieren. Insbesondere sollen RSV-bedingte Hospitalisierungen, intensivmedizinische Behandlungen und RSV-bedingte Todesfälle sowie stationäre und ambulante Versorgungseingpässe verhindert werden.

Anmerkungen zur Umsetzung

- ▶ Säuglinge, die zwischen April und September geboren sind, sollen Nirsevimab möglichst im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison erhalten (s. Abb. A).
- ▶ Neugeborene jeglichen Gestationsalters, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, sollen Nirsevimab möglichst rasch nach der Geburt erhalten, idealerweise bei Entlassung aus der Geburtseinrichtung bzw. bei der U2-Untersuchung (3.–10. Lebensstag).
- ▶ Neugeborene mit postnatal längerem stationären Aufenthalt sollten Nirsevimab rechtzeitig vor der

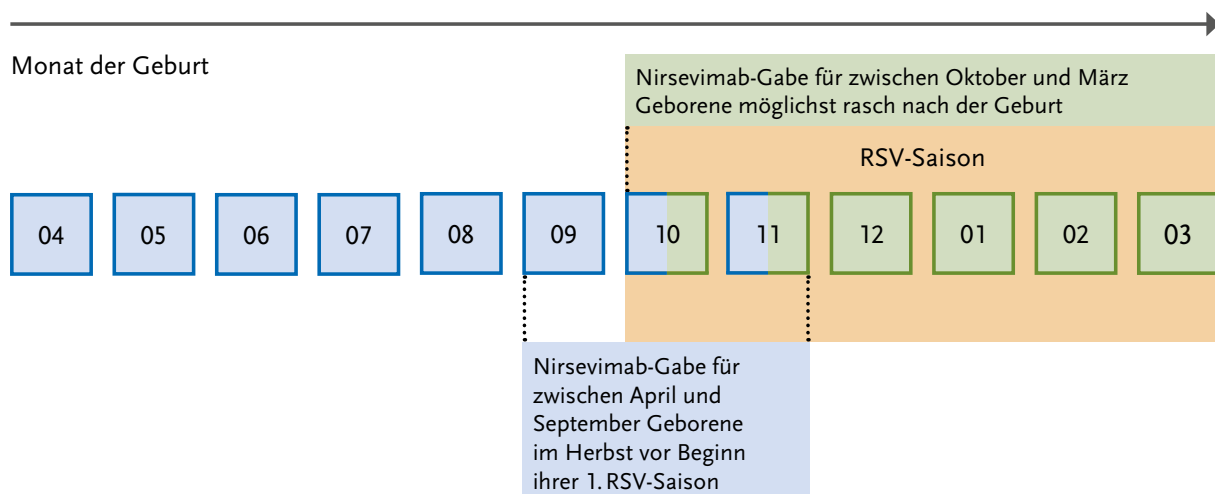


Abb. A | Zeitpunkt der Verabreichung von Nirsevimab im 1. Lebensjahr unter Berücksichtigung des Geburtsmonats

Entlassung erhalten, wenn der Aufenthalt in die RSV-Saison fällt. Eine passive Immunisierung mit Nirsevimab kann auch bereits während des Klinikaufenthalts erwogen werden, wenn dies zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen sinnvoll erscheint.

- ▶ Eine versäumte Nirsevimab-Gabe soll innerhalb der 1. RSV-Saison schnellstmöglich nachgeholt werden.
- ▶ Die Einmaldosis beträgt bei
 - ▶ Neugeborenen bzw. Säuglingen mit einem Körpergewicht < 5 kg 50 mg
 - ▶ Säuglingen mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg 100 mg.

Nirsevimab wird i. m. in den anterolateralen Oberschenkel verabreicht. Nirsevimab kann gleichzeitig mit oder in beliebigem Abstand zu den Standardimpfungen des Säuglingsalters verabreicht werden. Bei Säuglingen, die bereits eine labordiagnostisch gesicherte RSV-Infektion durchgemacht haben, ist in der Regel keine Nirsevimab-Prophylaxe erforderlich.

Für gesunde Neugeborene, deren Mütter während der aktuellen Schwangerschaft eine RSV-Impfung erhalten haben, ist in der Regel keine Nirsevimab-

Gabe erforderlich. Handelt es sich um Neugeborene mit bekannten Risikofaktoren oder wurde die maternale Impfung in einem Zeitraum von weniger als 2 Wochen vor der Geburt verabreicht, wird zusätzlich eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab empfohlen.

Bei Kindern mit bekannten Risikofaktoren kann individuell über die Anwendung von Palivizumab oder Nirsevimab entschieden werden. Eine parallele oder sequenzielle Gabe von Palivizumab und Nirsevimab wird nicht empfohlen.

Die STIKO wird ihre Empfehlung zur Nirsevimab-Prophylaxe unter Berücksichtigung von Daten zu Dynamik, Krankheitslast und Resistenzlage aus den Surveillancesystemen und epidemiologischen Studien sowie von Daten zur Impfung in der Schwangerschaft als mögliche Alternative und Daten aus Post-Marketing-Studien regelmäßig evaluieren und bei Bedarf anpassen.

Literatur

- 1 (EMA), E.M.A. Produktinformation Palivizumab (Synagis); online verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140822129319/anx_129319_de.pdf. 2009.
- 2 Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2023 / Version 5.0; online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf. 2023.
- 3 Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber: RSV-Infektionen (Stand: 02.02.2024); online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html. 2024.
- 4 Fenton, C., L.J. Scott, and G.L. Plosker, Palivizumab: a review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Drugs*, 2004. 6(3): p. 177-97.
- 5 European Medicines Agency (EMA), New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection; online verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-and-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>; zuletzt aufgesucht am 18.12.2023. 2022.

- 6 (EMA), E.M.A. Produktinformationen zu Nirsevimab (Beyfortus); online verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de.pdf. 2022.
- 7 Ständige Impfkommission (STIKO). Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen; online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/SOP.pdf?__blob=publicationFile. 2022.
- 8 Kampmann, B., et al., Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*, 2023. 388(16): p. 1451-1464.
- 9 Simões, E.A.F., et al., Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*, 2022. 386(17): p. 1615-1626.
- 10 Boytchev, H., Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. *Bmj*, 2023. 381: p. 1021.
- 11 Salimi, V., et al., Proposal for human respiratory syncytial virus nomenclature below the species level. *Emerging infectious diseases*, 2021. 27(6).
- 12 Bont, L., et al., Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infectious Diseases and Therapy*, 2016. 5(3): p. 271-298.
- 13 Robert Koch-Institut. Informationen zur Aktivität akuter Atemwegserkrankungen (ARE): online verfügbar unter <http://influenza.rki.de/> (zuletzt aufgesucht am 22.04.2024).
- 14 Hartmann, K., et al., Clinical Burden of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children Aged ≤ 5 Years (INSPIRE Study) *The Journal of Infectious Diseases*, 2022. 226(3): p. 386-395.
- 15 Hall, C.B., et al., The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 2009. 360(6): p. 588-98.
- 16 Hall, C.B., et al., Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*, 2013. 132(2): p. e341-8.
- 17 Li, Y., et al., Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022. 399(10340): p. 2047-2064.
- 18 Cai, W., et al., Determination of respiratory syncytial virus epidemic seasons by using 95 % confidence interval of positivity rates, 2011–2021, Germany. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2022. 16(5): p. 854-857.
- 19 Cai, W., et al., Atypical age distribution and high disease severity in children with RSV infections during two irregular epidemic seasons throughout the COVID-19 pandemic, Germany, 2021 to 2023. *Eurosurveillance*, 2024. 29(13): p. 2300465.
- 20 Andeweg, S.P., et al., Population-based serology reveals risk factors for RSV infection in children younger than 5 years. *Scientific Reports*, 2021. 11(1): p. 8953.
- 21 Wildenbeest, J.G., et al., The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*, 2023. 11(4): p. 341-353.
- 22 Suh, M., et al., Respiratory Syncytial Virus Is the Leading Cause of United States Infant Hospitalizations, 2009-2019: A Study of the National (Nationwide) Inpatient Sample. *J Infect Dis*, 2022. 226(Suppl 2): p. S154-s163.
- 23 Leader, S. and K. Kohlhasse, Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *The Journal of pediatrics*, 2003. 143(5): p. 127-132.
- 24 Wick, M., et al., Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019–2022. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2023. 17(11): p. e13211.
- 25 Thomas, E., et al., Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection During the First Year of Life. *The Journal of Infectious Diseases*, 2021. 223(5): p. 811-817.
- 26 Hammit, L.L., et al., Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*, 2022. 386(9): p. 837-846.
- 27 Wilkins, D., et al. 1934. Nirsevimab is Associated with Higher and More Sustained RSV Neutralizing Antibody Responses Compared with Standard of Care Palivizumab: Observations from a 2:1 Randomized, Phase 2/3 Trial in Medically Vulnerable Children (MEDLEY). Oxford University Press.
- 28 Brady, T., et al., Fc-mediated functions of nirsevimab complement direct respiratory syncytial virus neutralization but are not required for optimal

- prophylactic protection. *Front Immunol*, 2023. 14: p. 1283120.
- 29 Zhu, Q., et al., A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Science translational medicine*, 2017. 9(388): p. eaaj1928.
- 30 (ACIP), A.C.o.I.P. 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.
- 31 Jones, J.M., Use of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023. 72.
- 32 Sterne, J.A.C., et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019. 366: p. l4898.
- 33 Guyatt, G., et al., GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011. 64(4): p. 383-394.
- 34 Drysdale, S.B., et al., Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*, 2023. 389(26): p. 2425-2435.
- 35 Griffin, M.P., et al., Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*, 2020. 383(5): p. 415-425.
- 36 Muller, W.J., et al., Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med*, 2023. 388(16): p. 1533-1534.
- 37 Simões, E.A.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): p. 180-189.
- 38 López-Lacort, M., et al., Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance*, 2024. 29(6): p. 2400046.
- 39 Moline, H.L., et al., Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season – New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024. 73(9): p. 209-214.
- 40 Ernst, C., et al., Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Eurosurveillance*, 2024. 29(4): p. 2400033.
- 41 Ezpeleta, G., et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines*, 2024. 12, DOI: 10.3390/vaccines12040383.
- 42 Wilkins, D., 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): p. 1172-1179.
- 43 Dagan, R., et al., Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2024. 13(2): p. 144-147.
- 44 Domachowske, J., et al., Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*, 2022. 386(9): p. 892-894.
- 45 Hodgson, D., et al., Evaluating the next generation of RSV intervention strategies: a mathematical modelling study and cost-effectiveness analysis. *BMC medicine*, 2020. 18: p. 1-14.
- 46 Ständige Impfkommission (STIKO). Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission (Version 1.1 [Stand: 31.01.2024]); online verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/Methoden_Modellierung.pdf%3F__blob%3DpublicationFile.

- 47 Hodgson, D., et al., Estimates for quality of life loss due to Respiratory Syncytial Virus. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2020. 14(1): p. 19-27.
- 48 Ärztezeitung: Sanofi reduziert Preis für RSV-Prophylaxe Nirsevimab; online verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Sanofi-reduziert-den-Preis-fuer-RSV-Prophylaxe-Nirsevimab-449737.html> (zuletzt aufgesucht am 10.06.2024).
- 49 Briggs, A.H., et al., Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health*, 2012. 15(6): p. 835-842.
- 50 Esposito, S., et al., Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front Immunol*, 2021. 12: p. 708939.
- 51 Ahani, B., et al., Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials. *Nature Communications*, 2023. 14(1): p. 4347.
- 52 Rieck T, Feig M, Siedler: [Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance](#). *Epid Bull* 2022;48:3-25 | DOI 10.25646/10838.
- 53 Krauer, F., et al., Effectiveness and efficiency of immunisation strategies to prevent RSV among infants and older adults in Germany: a modelling study; Preprint vom 22.06.2024 online verfügbar <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.06.20.24309248v1> (zuletzt aufgesucht am 24.06.2024). *medRxiv*, 2024: p. 2024.06.20.24309248.

Autorinnen und Autoren

- ^{a)} Dr. Judith Koch | ^{b)} Prof. Dr. Reinhard Berner |
^{b)} Prof. Dr. Stefan Flasche | ^{a)} Dr. Felix Günther |
^{b)} Dr. Anja Kwetkat | ^{b)} Dr. Berit Lange |
^{c)} Prof. Dr. Johannes Liese | ^{b)} Prof. Dr. Joerg Meerpohl |
^{b)} Dr. Marianne Röbl-Mathieu | ^{a)} Dr. Frank Sandmann |
^{a)} Johanna Schlaberg | ^{a)} Dr. Viktoria Schönfeld |
^{b)} Dr. Julia Tabatabai | ^{b)} Prof. Dr. Klaus Überla |
^{a)} Dr. Sabine Vygen-Bonnet | ^{b)} Prof. Dr. Birgitta Weltermann | ^{b)} Dipl.-Med. Gudrun Widders
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie, FG 33 Impfprävention, STIKO
^{b)} Mitglied der STIKO
^{c)} Kinderklinik der Universität Würzburg

Korrespondenz: STIKO-Geschaefsstelle@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Koch J, Berner R, Flasche S, Günther F, Kwetkat A, Lange B, Liese J, Meerpohl J, Röbl-Mathieu M, Sandmann F, Schlaberg J, Schönfeld V, Tabatabai J, Überla K, Vygen-Bonnet S, Weltermann B, Widders G: Beschluss und wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung der STIKO zur spezifischen Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen in ihrer 1. RSV-Saison

Epid Bull 2024;26:3-29 | DOI 10.25646/12198

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Johannes Liese hat eine entgeltliche Berater-tätigkeit zu RSV-mAk für Sanofi Pasteur und Mitarbeit an AWMF Leitlinie zu RSV-mAk für Säuglinge; er hat an der Beratung und Beschlussfassung der Empfehlung nicht teilgenommen. Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.