



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2025020635

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
Egbert de Groot
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2025020635

Datum 5 september 2025
Betreft GVS advies nirsevimab (Beyfortus®) voor kinderen met een verhoogd risico op ziekte door RS-virus

Geachte heer Bruijn,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van nirsevimab (Beyfortus®) voor kinderen met een verhoogd risico op ziekte door RS (respiratoir syncytieel)-virus in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde het verzoek van uw voorganger in de brief van 15 juli 2025 (CIBG-25-08443). Zorginstituut Nederland adviseert u om nirsevimab (Beyfortus®) voor de preventieve behandeling van kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen op te nemen op bijlage 1A van het GVS in een nieuw te vormen cluster met palivizumab.

RS-virus is het meest voorkomende verkoudheidsvirus bij kinderen en komt vooral voor in de wintermaanden van november tot en met maart. Deze periode wordt ook wel het RSV-seizoen genoemd. Meestal leidt de infectie tot milde klachten, maar het kan bij risicogroepen leiden tot ernstige luchtweginfecties, zoals bronchiolitis of longontsteking. Zeer jonge kinderen en bepaalde groepen kinderen die al een andere medische aandoening hebben, hebben een hoger risico op een ernstige ziekte door infectie met het RS-virus. Daardoor kan opname in het ziekenhuis noodzakelijk zijn.

Nirsevimab is een monokonaal antilichaam (immuunglobuline) dat via een intramusculaire injectie wordt toegediend. Deze prik tegen RS-virus kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar. Voor alle kinderen jonger dan 6 maanden wordt nirsevimab al aangeboden via het Rijksvaccinatieprogramma. Om goed beschermd te zijn tegen het RS-virus, moeten zij nirsevimab in het najaar krijgen voordat het RSV-seizoen begint.

Geregistreerde indicatie(s)

Nirsevimab (Beyfortus®) is geïndiceerd voor de preventie van lagere-luchtwegaandoeningen veroorzaakt door het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij:

- Pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen.
- Kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen.

Claim registratiehouder

Nirsevimab (Beyfortus®) voor de preventie van lagere-luchtwegaandoeningen veroorzaakt door het RS-virus bij kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen heeft een gelijke waarde ten opzichte van palivizumab (Synagis®).

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering voor de geclaimde indicatie.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
05-09-25

Onze referentie
2025020635

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om nirsevimab (Beyfortus®) voor de preventieve behandeling van kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen op te nemen op bijlage 1A van het GVS in een nieuw te vormen cluster met palivizumab.

De standaarddosis van nirsevimab is vastgesteld op 0,55 mg.
De standaarddosis van palivizumab is vastgesteld op 2,3 mg.

Daarnaast adviseren wij u om nirsevimab (Beyfortus®) op bijlage 2 van het GVS te plaatsen met dezelfde nadere voorwaarden als voor palivizumab;

Voorwaarde nirsevimab:

uitsluitend voor een verzekerde die:

1. jonger is dan een jaar en bronchopulmonale dysplasie heeft, of
2. jonger is dan een jaar en een ernstige immunodeficiëntie heeft, of
3. jonger is dan een jaar en een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose heeft, of
4. jonger is dan twee jaar en die een congenitale hartaandoening heeft die hemodynamisch significant is, of
5. jonger is dan twee jaar en die voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie zuurstoftherapie nodig heeft, of
6. jonger is dan twee jaar en downsyndroom heeft.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat nirsevimab onderling vervangbaar is met palivizumab, dat nu is opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat nirsevimab bij preventieve behandeling van kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen een gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling behandeling met palivizumab.

De werkzaamheid van nirsevimab is aangetoond in een placebogecontroleerde studie en is vergelijkbaar met palivizumab. Daarnaast is nirsevimab direct

vergeleken met palivizumab in de MEDLEY studie. Ook hier wordt een vergelijkbare effectiviteit geobserveerd.

De klinische studies die zijn uitgevoerd met nirsevimab bevatten niet alle hoog-risico groepen waarvoor nirsevimab is geïndiceerd. Het is zeer waarschijnlijk dat ook in de andere hoog-risico groepen - jonger dan 1 jaar met ernstige immuundeficiënties of jonger dan 1 jaar met cystische fibrose – de effectiviteit van nirsevimab vergelijkbaar is met de effectiviteit van palivizumab.

In de MEDLEY studie is ook de veiligheid van nirsevimab in vergelijking met palivizumab onderzocht. Hieruit blijkt dat de ongunstige effecten van nirsevimab vergelijkbaar zijn aan die van palivizumab.

De preventieve werking van nirsevimab is op basis van 1 eenmalige injectie, palivizumab dient elke maand te worden toegediend gedurende 5 maanden.

Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat nirsevimab bij preventieve behandeling van kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een gelijke waarde heeft ten opzichte van de behandeling met palivizumab.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (Toetsing Onderlinge Vervangbaarheid, Farmacotherapeutisch rapport).

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
05-09-25

Onze referentie
2025020635

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 15 juli 2025 (CIBG-25-08443) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel nirsevimab (Beyfortus®).

1.1 nirsevimab (Beyfortus®)

Samenstelling¹

Beyfortus 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg nirsevimab in 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 100 mg nirsevimab in 1 ml (100 mg/ml).

De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor een enkelvoudige dosis van 200 mg intramusculair toegediend als twee injecties (2 x 100 mg).

Geregistreerde indicatie¹

Nirsevimab is geïndiceerd voor de preventie van lagere-luchtwegaandoeningen veroorzaakt door het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij:

- i. Pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen.
- ii. Kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van nirsevimab (Beyfortus®) stelt dat nirsevimab onderling vervangbaar is met palivizumab (Synagis®) voor kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen, en daarom kan worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is wel een geneesmiddel in het GVS opgenomen voor passieve immunisatie tegen RSV. In Nederland wordt voor kinderen tot 24 maanden die kwetsbaar zijn voor ernstige RSV-ziekte een preventieve behandeling met palivizumab vergoed. Palivizumab geeft na toediening telkens 4 weken bescherming tegen ernstige RSV-ziekte. Kinderen krijgen gedurende het RSV-seizoen van oktober tot en met maart vijf prikken.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksortig indicatiegebied

Geregistreerde indicatie palivizumab²

Synagis is bestemd voor de preventie van ernstige lagere luchtwegaandoeningen, waarbij ziekenhuisopname vereist is, veroorzaakt door het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij kinderen die risico lopen op RSV-ziekte:

- kinderen die geboren zijn na een zwangerschapsduur van 35 weken of minder en die bij het begin van het RSV-seizoen jonger waren dan 6 maanden
- kinderen jonger dan twee jaar die in de voorafgaande 6 maanden een behandeling voor bronchopulmonale dysplasie nodig hadden
- kinderen jonger dan 2 jaar die een congenitale hartaandoening hebben die hemodynamisch significant is.

Conclusie: De geregistreerde indicatie van nirsevimab is dus gelijk aan die van palivizumab en omvat ook alle kinderen jonger dan twee jaar die kwetsbaar zijn voor ernstige RSV-ziekte. Er is

sprake van een gelijksoortig indicatiegebied wat betreft de indicatie waar vergoeding voor wordt aangevraagd.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

Palivizumab en nirsevimab worden beiden toegediend door middel van een intramusculaire injectie.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Palivizumab en nirsevimab zijn beiden bestemd voor kinderen tot 24 maanden oud.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van nirsevimab ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Voor de uitgebreide beoordeling van de therapeutische waarde van nirsevimab versus palivizumab wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van nirsevimab voor de preventieve behandeling van kinderen die kwetsbaar blijven voor ernstige-RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen

Gunstige effecten

Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat er tussen nirsevimab en palivizumab geen klinisch relevante verschillen zijn voor de uitkomstmaten RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames en werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door RSV-infecties.

Ongunstige effecten

In de klinische studies was de incidentie van ernstige ongunstige effecten na een preventieve behandeling met nirsevimab of palivizumab niet verschillend. Het bijwerkingenprofiel van beide geneesmiddelen is vergelijkbaar met huiduitslag, koorts en injectieplaatsreacties als meest voorkomende ongunstige effecten.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen nirsevimab en palivizumab.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Nirsevimab (Beyfortus®) is onderling vervangbaar met palivizumab. Palivizumab is op dit moment opgenomen op bijlage 1B. Bij opname van Beyfortus® in het GVS kan dit middel op bijlage 1A worden geplaatst samen met palivizumab in een nieuw te vormen cluster.

Voor nirsevimab gelden de volgende bijlage 2 voorwaarden :
uitsluitend voor een verzekerde die:

1. jonger is dan een jaar en bronchopulmonale dysplasie heeft, of
2. jonger is dan een jaar en een ernstige immunodeficiëntie heeft, of
3. jonger is dan een jaar en een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose heeft, of
4. jonger is dan twee jaar en die een congenitale hartaandoening heeft die hemodynamisch significant is, of
5. jonger is dan twee jaar en die voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie zuurstoftherapie nodig heeft,

6. jonger is dan twee jaar en downsyndroom heeft.

1.6 Standaarddosis

De WHO stelt geen DDD vast voor vaccins en ook voor nirsevimab en palivizumab zijn geen DDDs vastgesteld. In de SmPCs van Beyfortus® en Synagis® worden de volgende doseringen aanbevolen:

De standaarddosering van Beyfortus® is 1 dosis (2 x 100 mg) eenmalig voor de start van het RSV seizoen. Beyfortus® heeft een beschermingsduur van ten minste 6 maanden.

De DDD van Beyfortus® is hierbij 0,55 mg.

Berekening: 200mg (totale dosis) gedeeld door 365 dagen is 0,55 mg.

De standaarddosering voor Synagis® is 1 dosis (15mg/kg lichaamsgewicht) 1x per maand gedurende het RSV seizoen. Gewoonlijk duurt het RSV-seizoen van november tot april en zijn 5 injecties nodig.

De DDD van Synagis® is hierbij 2,3 mg.

Berekening: $15 * 11,13$ (gemiddeld gewicht in kg van 1 en 2 jarige¹) * 5 = 834,75mg gedeeld door 365 dagen is 2,3 mg.

¹ <https://www.kinderformularium.nl/gewicht-naar-leeftijd>



Literatuur

1. EMA. SmPC Beyfortus
2. EMA. SmPC Synagis



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport nirsevimab (Beyfortus®) voor de preventieve behandeling van kinderen die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 26 augustus 2025

Colofon

Zaaknummer	2025002796
Volgnummer	
Contactpersoon	Dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Dr. K.E. van der Vos
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	4
	Samenvatting	5
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	11
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Uitkomstmaten	12
2.2	Zoekstrategie	12
2.3	Selectiecriteria	12
3	Resultaten	12
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	18
3.4	Ongunstige effecten	19
3.5	Ervaring	20
3.6	Toepasbaarheid	21
3.7	Gebruiksgemak	21
4	Eindbeoordeling	22
4.1	Bespreking relevante aspecten	22
4.2	Eindconclusie	23
5	Farmacotherapeutisch Kompas	24
5.1	Oud advies	24
5.2	Nieuw advies	24
	Bijlage 1: Zoekstrategie	25
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	26
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	28
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	31
	Bijlage 5: Risico op bias	32
	Literatuur	33

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ADA	Anti-drug-antilichaam
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BPD	Bronchopulmonale dysplasie
CF	Cystische fibrose
CHD	Congenital heart disease, aangeboren hartaaandoening
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
LRTI	Lower respiratory tract infection, lagere luchtweginfectie
MA RSV LRTI	Medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection, RSV-gerelateerde lagere luchtweg infecties waarvoor een medisch consult nodig is
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
RSV	Respiratoir syncytieel virus

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van nirsevimab (Beyfortus®) voor de preventie van lagere-luchtweegaandoeningen veroorzaakt door het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij kinderen tot 2 jaar die kwetsbaar blijven voor een ernstige RSV infectie in het tweede RSV-seizoen. Nirsevimab is daarbij vergeleken met palivizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

RSV is de belangrijkste veroorzaker van lagere luchtweginfecties bij kinderen. In de meeste gevallen verloopt de infectie mild, maar 1-2% van alle kinderen jonger dan 1 jaar ontwikkelt een ernstige luchtweginfectie waarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk is en bij een deel ook opname op de intensive care voor ademhalingsondersteuning. De meeste ernstige RSV-gerelateerde luchtweginfecties komen voor bij kinderen jonger dan 6 maanden. Een aantal medische risicogroepen heeft een verhoogd risico op RSV-gerelateerde ziekenhuisopname in de eerste twee RSV-seizoenen. Vanaf het najaar van 2025 wordt de prik met nirsevimab (RS-prik) opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma voor alle kinderen voor alle kinderen geboren vanaf april 2025 in hun eerste levensjaar. Elk kind komt in aanmerking voor één immunisatie die bescherming biedt tijdens het doormaken van het eerste RSV-seizoen.

In dit rapport is de effectiviteit en veiligheid van nirsevimab beoordeeld bij kinderen die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte in het tweede RSV-seizoen. Het gaat hierbij om de volgende groepen:

- Kinderen jonger dan een jaar en met bronchopulmonale dysplasie (BPD)
- Kinderen jonger dan een jaar en met een ernstige immunodeficiëntie
- Kinderen jonger dan een jaar en met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose (CF)
- Kinderen jonger dan een jaar en met een congenitale hartaandoening (CHD) die hemodynamisch significant is
- Kinderen jonger dan twee jaar en voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie (BPD) aangewezen op zuurstoftherapie
- Kinderen jonger dan twee jaar met downsyndroom

Om de effectiviteit van nirsevimab te beoordelen is allereerst gekeken naar de werkzaamheid van nirsevimab tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopnames. Vervolgens is de werkzaamheid van nirsevimab beoordeeld ten opzichte van palivizumab. De klinische studies die zijn uitgevoerd met nirsevimab bevatten niet alle hoog-risico groepen waarvoor nirsevimab is geïndiceerd.

De werkzaamheid van nirsevimab is getest in een placebo-gecontroleerde studie met kinderen jonger dan 1 jaar die prematuur geboren zijn. De studieresultaten in het 1e RSV-seizoen laten zien dat nirsevimab effectief is in het voorkomen van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames. De gerapporteerde werkzaamheid van nirsevimab (78%) is vergelijkbaar met de werkzaamheid gemeten in een placebo-gecontroleerde studie met palivizumab (78%).

De effectiviteit van nirsevimab en palivizumab is onderzocht in een klinische studie met kinderen jonger dan 1 jaar die prematuur geboren zijn of geboren zijn met BPD of CHD. Het preventieve effect van nirsevimab en palivizumab op RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames in het 2e RSV-seizoen bij kinderen met BPD of CHD was gelijk.

Bij kinderen met ernstige immunodeficiënties is de effectiviteit van nirsevimab niet getest, maar is er wel een veiligheidsstudie uitgevoerd. Uit deze studie bleek dat de serumconcentratie van nirsevimab bij kinderen met immunodeficiënties net zo hoog was als bij kinderen bij wie de preventieve behandeling met nirsevimab effectief was in het voorkomen van ernstige RSV-ziekte. De effectiviteit van nirsevimab bij kinderen met CF en kinderen met downsyndroom is

niet onderzocht. Uit de literatuur blijkt dat preventieve behandeling met palivizumab effectief is bij deze groepen en er zijn geen aanwijzingen dat nirsevimab een ander effect zou hebben. Samenvattend kan geconcludeerd worden dat een gelijke effectiviteit bij het voorkomen van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames in het 2e RSV-seizoen van nirsevimab ten opzichte van palivizumab voldoende is aangetoond voor kinderen jonger dan 2 jaar met BPD of CHD. Daarnaast is het zeer waarschijnlijk dat ook in de andere hoog-risico groepen - jonger dan 1 jaar met ernstige immuundeficiënties of jonger dan 1 jaar met CF – de effectiviteit van nirsevimab vergelijkbaar is met de effectiviteit van palivizumab.

De veiligheid van nirsevimab is in meerdere studies onderzocht, waaronder de palivizumab gecontroleerde MEDLEY studie. In die studie was de incidentie van ernstige ongunstige effecten na een preventieve behandeling met nirsevimab of palivizumab niet verschillend in de totale studiegroep alsook in de subgroep jonger dan 1 jaar met BPD of CHD. Het bijwerkingenprofiel van beide geneesmiddelen is vergelijkbaar met huiduitslag, koorts en injectieplaatsreacties als meest voorkomende ongunstige effecten.

Samenvattend wordt uit bovenstaande gegevens geconcludeerd dat zowel de gunstige effecten als de ongunstige effecten na een preventieve behandeling met nirsevimab vergelijkbaar zijn met de gunstige en ongunstige effecten na een preventieve behandeling met palivizumab. In het gebruiksgemak is wel een verschil: een injectie met nirsevimab hoeft slechts eenmaal gegeven te worden aan het begin van het RSV-seizoen, terwijl een preventieve behandeling met palivizumab een maandelijkse injectie vereist om beschermd te blijven gedurende het gehele RSV-seizoen.

Nirsevimab voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de preventieve behandeling van kinderen tot 2 jaar die kwetsbaar blijven voor een ernstige RSV infectie in het tweede RSV-seizoen. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van palivizumab

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van nirsevimab (Beyfortus®).

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van nirsevimab bij kinderen die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte in het 2^e RSV-seizoen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam nirsevimab (Beyfortus®)

Type toedieningsvorm:
Intramusculaire injectie

Geregistreerde indicatie:
Beyfortus® is geïndiceerd voor de preventie van lagere-luchtwegaandoeningen veroorzaakt door het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij:
i. Pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen.
ii. Kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen.^[1]

Claim van de registratiehouder:
Beyfortus® heeft een gelijke waarde met Synagis® voor het voorkomen van ernstige RSV-ziekte bij kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen

Doseringsadvies:
De aanbevolen dosis is een enkelvoudige dosis van 200 mg intramusculair toegediend als twee injecties (2 x 100 mg). Beyfortus® dient idealiter te worden toegediend voorafgaand aan aanvang van het tweede RSV-seizoen.

Samenstelling:
Elke voorgevulde spuit bevat 100 mg nirsevimab in 1 ml (100 mg/ml).

Werkingsmechanisme:
Nirsevimab, de werkzame stof in Beyfortus®, is een recombinant neutraliserend humaan immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) langwerkend monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan de prefusie-conformatie van het respiratoir syncytieel virus (RSV) fusie (F)-eiwit om infectie van menselijke cellen door RSV te voorkomen.
Nirsevimab richt zich op een andere plaats van het RSV F-eiwit dan palivizumab. Nirsevimab bindt aan een regio binnen antigene site Ø op prefusie RSV F en deze bindingsplaats overlapt niet met de bindingsplaats waarop palivizumab zich richt (antigeen site A).
Nirsevimab is gemodificeerd met een drievoudige aminozuursubstitutie (YTE) in de Fc-regio, waardoor de affiniteit voor de neonatale Fc-receptor (FcRn) wordt versterkt en de serumhalfwaardetijd wordt verlengd.^[2] De duur van de werkzaamheid van nirsevimab is ten minste 6 maanden.

Bijzonderheden:
Vanaf het najaar van 2025 wordt nirsevimab in het rijksvaccinatieprogramma aangeboden aan alle kinderen geboren vanaf april 2025 in hun eerste levensjaar. Elk kind komt in aanmerking voor één immunisatie om bescherming te bieden tijdens het eerste RSV-seizoen. Kinderen geboren in oktober t/m maart krijgen de prik binnen 2 weken na de geboorte. Kinderen geboren vanaf april t/m september krijgen de prik in september of oktober.^[3]

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Het respiratoir syncytieel virus (RSV) is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van lagere luchtweginfecties (lower respiratory tract infections LRTIs). In landen met een hoog inkomen wordt 1,8% van alle gezonde voldragen baby's in het eerste levensjaar opgenomen in het ziekenhuis vanwege RS-virus.^[4] In Nederland kent het reguliere seizoenspatroon van RSV een piek in de winter. Algemene risicofactoren zijn onder meer een lage socio-economische status, ondervoeding, slechte woonomstandigheden, passief roken en blootstelling aan luchtvervuiling.^[5]

RSV wordt onderverdeeld in twee subtypen: RSV-A en RSV-B. Beide typen kunnen gelijktijdig onder de bevolking voorkomen en veroorzaken hetzelfde ziektebeeld. Het virus wordt vooral overgebracht via druppels die vrijkomen door niezen of hoesten. Het virus is zeer gemakkelijk overdraagbaar en verspreidt zich snel. Bijna alle kinderen maken een RSV infectie mee in hun eerste drie jaar. Een doorgemaakte infectie biedt onvoldoende bescherming tegen nieuwe infecties, een her-infectie kan binnen 2 tot 3 jaar optreden. Mensen worden dus herhaaldelijk besmet in hun leven en maken zelf antistoffen aan. Zwangere vrouwen geven deze maternale antistoffen door aan hun ongeboren kind, waardoor pasgeborenen kort na de geboorte enige bescherming hebben tegen RSV-infecties. Daarnaast geeft borstvoeding ook enige bescherming. Deze bescherming van maternale antistoffen en borstvoeding is niet altijd voldoende en van korte duur. In de tijd na de geboorte nemen deze antistoffen snel af: 42 dagen na de geboorte is nog de helft van maternale RSV-antistoffen over.^[6]

1.2.2 Symptomen en ernst

Als een RSV-infectie beperkt blijft tot de bovenste luchtwegen, verloopt de ziekte vaak mild zoals bij een verkoudheid. Bij pasgeborenen en kinderen bij wie het immuunsysteem niet goed werkt kan het virus in de lagere luchtwegen terechtkomen en bronchiolitis of longontsteking veroorzaken. Dit leidt tot een vernauwing van de kleine luchtwegen en geeft klachten als benauwdheid, piepende ademhaling en koorts. In ernstige gevallen veroorzaakt de luchtweginfectie een verlaging van de zuurstofsaturatie.^[7] De meeste ernstige RSV-infecties met betrokkenheid van de lagere luchtwegen komen voor bij kinderen van 1 tot 3 maanden oud. Kinderen met een ernstige RSV-infectie van de lagere luchtwegen moeten worden opgenomen in het ziekenhuis, waarvan een deel op de intensive care voor ademhalingsondersteuning. Een RSV-infectie geeft ook een verhoogde kans op een secundaire bacteriële infectie, zoals een pneumokokkeninfectie. RSV-infecties worden ondersteunend behandeld, er is geen gerichte behandeling.^[6]

Een aantal medische risicogroepen heeft een verhoogd risico op een ernstige RSV-infectie en langere ziekenhuisopname. Bij kinderen die te vroeg geboren zijn, een laag geboortegewicht hebben, of kinderen met een chronische longziekte, een aangeboren hartafwijking, cystische fibrose of immuundeficiënties is het risico op een ziekenhuisopname door RSV-infectie verhoogd.^[6, 8] In Nederland komt sterfte als gevolg van RSV bij kinderen zonder risicofactoren vrijwel niet voor, en bij kinderen met risicofactoren weinig.^[6]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

In Nederland zijn meerdere observationele cohortonderzoeken uitgevoerd naar de incidentie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames. In die studies werd gevonden dat 1-2% van alle kinderen in hun eerste levensjaar wordt opgenomen in het ziekenhuis voor een RSV-infectie.^[6] In een observationele studie in Europa werd gevonden dat bij 5,5% van de RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames ook een opname op de intensive care noodzakelijk was.^[9]

In een retrospectief onderzoek naar opnames op de intensive care zijn 2161 kinderen geïdentificeerd die in Nederland in de periode 2003 tot 2016 zijn opgenomen vanwege een ernstige RSV-infectie. De incidentie liet een toename zien in de tijd: van 13,5 per 100.000 kinderen in 2003 naar 48 per 100.000 kinderen 2016. Het merendeel van de kinderen was jonger dan 3 maanden en bij ongeveer 60% van de kinderen was er geen sprake van andere aandoeningen (comorbiditeit). De mediane verblijfsduur op de intensive care was 8 dagen.^[9]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Bij passieve immunisatie worden antilichamen toegediend om het virus te neutraliseren. In 2006 heeft het Zorginstituut een positief advies uitgebracht over de preventieve behandeling met palivizumab bij kinderen die kwetsbaar zijn voor een ernstige RSV-infectie.^[8] Palivizumab geeft na toediening telkens 4 weken bescherming tegen ernstige RSV-ziekte. Kinderen krijgen gedurende het RSV-seizoen van oktober tot en met maart vijf prikken. Passieve immunisatie met palivizumab wordt bij de volgende groepen kinderen vergoed:

- geboren bij een zwangerschapsduur van 32 weken of minder en bij het begin van het RSV-seizoen jonger dan 6 maanden;
- jonger dan een jaar en met bronchopulmonale dysplasie;
- jonger dan een jaar en met een ernstige immunodeficiëntie;
- jonger dan een jaar en met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose;
- jonger dan een jaar en met een congenitale hartaandoening die hemodynamisch significant is.
- jonger dan twee jaar en voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie aangewezen op zuurstoftherapie;

Richtlijn beroepsgroep: passieve immunisatie tegen RSV

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft in een richtlijn advies uitgebracht over passieve immunisatie tegen RSV.^[10] Zij adviseren om de volgende groepen immuniseren met palivizumab:

In het eerste levensjaar bij:

- Kinderen jonger dan 6 maanden en geboren bij een zwangerschapsduur van 30 weken of minder en bij het begin van het RSV-seizoen, Prematuren met bronchopulmonale dysplasie die in de 6 maanden voor start RSV-seizoen behandeld zijn met zuurstoftherapie;
- Kinderen met een congenitale hartaandoening die hemodynamisch significant is.
- Kinderen met een ernstig beloop van onderliggende longaandoeningen
- Kinderen met een ernstige immunodeficiëntie;

Daarnaast wordt aanbevolen om immunisatie met palivizumab in het eerste levensjaar te overwegen bij:

- Kinderen jonger dan 6 maanden en geboren bij een zwangerschapsduur van 30-32 weken, bij het begin van het RSV-seizoen, en op individuele basis waarbij inschatting wordt gemaakt door behandelend arts op basis van extra risicofactoren (o.a. leeftijd, siblings, algehele conditie, matернаal asthma, passief roken, crèche bezoek)
- Kinderen met een ernstig beloop van (zeldzamere) onderliggende longaandoeningen (b.v. ernstige longhypoplasie, congenitale hernia diafragmatica met veel symptomen (o.a. pulmonale hypertensie, groot defect), interstitiële longziekten, ernstig beloop van CF), ernstige immunodeficiëntie. De indicatiestelling dient gebaseerd te worden op de kliniek en voorgeschiedenis van het kind, in combinatie met de inschatting van behandelend arts.

In het tweede levensjaar wordt geadviseerd om de volgende groepen te immuniseren:

- kinderen met bronchopulmonale dysplasie die in de 6 maanden voor start RSV-seizoen behandeld zijn met zuurstoftherapie;

- kinderen met een congenitale hartaandoening die hemodynamisch significant is, indien behandelend arts dit adviseert¹

Verder wordt door de NVK immunisatie met palivizumab besproken in de richtlijn 'Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom',^[11]

De volgende groep wordt geadviseerd om te immuniseren tegen RSV:

- kinderen jonger dan 2 jaar met downsyndroom

Passieve immunisatie tegen RSV met nirsevimab is nog niet opgenomen in de richtlijnen. De NVK heeft wel een advies uitgebracht over nirsevimab aangezien palivizumab vanaf december 2025 niet meer beschikbaar is. In dit advies wordt de eerdere indicatie voor palivizumab integraal omgezet naar nirsevimab. De NVK is van plan om het standpunt 'Passieve immunoprofylaxe met palivizumab' op korte termijn te herzien.^[12]

Immunisatie tegen RSV binnen het rijksvaccinatieprogramma

De Gezondheidsraad heeft in 2024 advies uitgebracht over immunisatie tegen RSV in het eerste levensjaar. In dat advies is aanbevolen om alle kinderen te immuniseren met nirsevimab vlak voor hun 1^e RSV seizoen. In het advies werd een voorkeur uitgesproken voor passieve immunisatie van kinderen met nirsevimab ten opzichte van actieve immunisatie van de moeder tijdens de zwangerschap met Abrysvo®, omdat een groot deel van de kinderen hun eerste RSV seizoen meemaken > 6 maanden na de geboorte en de werkzaamheid van Abrysvo® dan sterk is afgenomen.^[6] In het najaar van 2025 is nirsevimab (de RSV-prik) opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma voor alle kinderen geboren vanaf april 2025 in hun eerste levensjaar. Elk kind komt in aanmerking voor één immunisatie die bescherming biedt tijdens het doormaken van het eerste RSV-seizoen.^[3] Het tijdstip van immunisatie is afhankelijk van de maand waarin de kinderen geboren zijn:

- Kinderen geboren in de maanden vanaf oktober tot en met maart krijgen de prik binnen 2 weken na de geboorte.
- Kinderen geboren vanaf april tot en met september krijgen de prik in september of oktober.

Plaatsbepaling nirsevimab voor medische risicogroepen

De plaatsbepaling van nirsevimab is gelijk aan de plaatsbepaling van palivizumab. De bijlage 2 voorwaarden van palivizumab zijn gelijk aan de indicatie zoals geadviseerd door de NVK en omvat dezelfde medische risicogroepen zoals hierboven staat opgesomd.^[13]

Omdat nirsevimab ook wordt opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma is de behandeling al beschikbaar in het eerste RSV-seizoen voor alle kinderen jonger dan 6 maanden. Voor extra immunisatie van kinderen tot 2 jaar oud die kwetsbaar blijven voor een ernstige RSV infectie in het tweede RSV-seizoen wordt in deze beoordeling de volgende plaatsbepaling van nirsevimab beoordeeld:

- Kinderen jonger dan een jaar en met bronchopulmonale dysplasie;
- Kinderen jonger dan een jaar en met een ernstige immunodeficiëntie;
- Kinderen jonger dan een jaar en met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose;
- Kinderen jonger dan een jaar en met een congenitale hartaandoening die hemodynamisch significant is;
- Kinderen jonger dan twee jaar en voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie aangewezen op zuurstoftherapie;
- Kinderen jonger dan 2 jaar met downsyndroom
- Overwegen bij kinderen jonger dan een jaar met een ernstig beloop van onderliggende longaandoeningen of een ernstige immunodeficiëntie.

¹ De bijlage 2 is voor deze groep patiënten geformuleerd als volgt: ... jonger is dan twee jaar en die een congenitale hartaandoening heeft die hemodynamisch significant is
DEFINITIEF | 26 AUGUSTUS 2025 | Farmacotherapeutisch rapport
nirsevimab (Beyfortus®) voor de preventieve behandeling van kinderen die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen 2025002796

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van nirsevimab (Beyfortus®) bij kinderen ≥ 6 en ≤ 24 maanden die kwetsbaar blijven voor ernstige-RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen vergeleken met palivizumab?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Kinderen ≥ 6 en ≤ 24 maanden die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen: <ul style="list-style-type: none">- ≥ 6 en ≤ 12 maanden met bronchopulmonale dysplasie;- ≥ 6 en ≤ 12 maanden met een ernstige immunodeficiëntie;- ≥ 6 en ≤ 12 maanden en met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose;- ≥ 12 en ≤ 24 maanden en voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie aangewezen op zuurstoftherapie;- ≥ 6 en ≤ 12 maanden en met een congenitale hartaandoening die hemodynamisch significant is;- ≥ 6 en ≤ 24 maanden en met downsyndroom
Interventie	Profylaxe met Beyfortus (nirsevimab) éénmalige injectie voor start van RSV-seizoen.
Controle-interventie	Profylaxe met Synagis (palivizumab), maandelijks injecties gedurende het RSV-seizoen (5 x).
Cruciale uitkomsten	Incidentie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames Werkzaamheid tegen ziekte veroorzaakt door RSV-infecties Ernstige ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	6 maanden

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten na behandeling met nirsevimab in de ideale situatie gegevens uit een geblindeerde randomized controlled trial is (RCT) wenselijk zijn. In het algemeen hebben studies naar de effectiviteit van vaccins enkele praktische uitdagingen. Idealiter dient de effectiviteit te worden aangetoond: het vermogen van een vaccin om het optreden van specifieke infecties te voorkomen. Een dergelijke studie is echter niet altijd haalbaar, bijvoorbeeld als de incidentie van ziekte door infectie in de populatie laag is.^[14] Effectiviteitsstudies naar vaccins zijn in het bijzonder moeilijk bij medische risicogroepen, waarbij het vaak om kleine groepen patiënten gaat. Daarbij kan het onethisch zijn om een placebo vergelijkend onderzoek uit te voeren, vooral als het vaccin in de algemene populatie effectief is gebleken. In dat geval zijn immunogeniciteit studies voldoende. Voor de beoordeling van nirsevimab bij medische

risicogroepen zijn placebo-gecontroleerde effectiviteitsstudies onethisch, maar gerandomiseerde vergelijkende studies met palivizumab wel mogelijk maar niet haalbaar voor alle subgroepen aangezien het een klein indicatiegebied betreft.

2.1.3 *Uitkomstmaten*

Incidentie van RSV gerelateerde ziekenhuisopnames

Uit de literatuur blijkt dat kinderen met de chronische medische aandoeningen waarvoor vergoeding wordt aangevraagd een verhoogd risico hebben om in het ziekenhuis opgenomen te worden als gevolg van een ernstige RSV-infectie. Om deze reden wordt het voorkomen van RSV gerelateerde ziekenhuisopnames meegenomen als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: De klinische relevantiegrens is onbekend.

Werkzaamheid tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopnames

De werkzaamheid van een preventieve behandeling van RSV-ziekte of andere infectieziekte is doorgaans gedefinieerd als de beschermende effectiviteit. De werkzaamheid van de immunisatie wordt uitgedrukt in een percentage, dat aangeeft hoeveel reductie in de incidentie optreedt in de vaccinarm ten opzichte van de placeboarm van de studie. De werkzaamheid kan worden beoordeeld aan de hand van de incidentie van RSV gerelateerde ziekenhuisopnames. RS.

Klinische relevantiegrens: De klinische relevantiegrens is onbekend.

Ernstige ongunstige effecten

Het Zorginstituut beoordeelt de incidentie van ernstige ongunstige effecten als cruciale uitkomstmaat. Wanneer deze niet gerapporteerd zijn, dan worden de interventie-gerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten die kunnen optreden na immunisatie.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in **augustus 2025** een literatuursearch gedaan naar publicaties over nirsevimab bij kinderen die kwetsbaar zijn voor RSV. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende **inclusiecriteria** zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Prospectieve klinische studies
- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Netwerk meta-analyses
- Systematische review

De volgende **exclusiecriteria** zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationale studies
- Congresbijdragen
- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen
- Case reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 34 referenties, waarvan 9 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. Het overzicht van de resultaten van de literatuur search en de reden van inclusie/exclusie zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De effectiviteit van nirsevimab is onderzocht in drie klinische studies. (Zie ook Tabel 2 voor de belangrijkste patiëntkenmerken van de studies) In twee van deze studies zijn deelnemers gerandomiseerd tussen een immunisatie met nirsevimab of placebo: 'studie 3' met kinderen jonger dan 12 maanden die prematuur geboren zijn en de MELODY studie met kinderen jonger dan 12 maanden die geboren zijn na een normale zwangerschapsduur.^[15, 16] In Studie 3 en de MELODY studie is de werkzaamheid van nirsevimab onderzocht in het eerste RSV-seizoen. Daarnaast is de effectiviteit van nirsevimab ten opzichte van palivizumab onderzocht in een fase II/III-studie (MEDLEY) bij kinderen jonger dan 1 jaar met een verhoogd risico op ernstige RSV-ziekte.^[17] In de MEDLEY studie is de effectiviteit van nirsevimab getest in het eerste en in het tweede RSV-seizoen. Naast deze gerandomiseerde studies is ook de MUSIC studie geïnccludeerd in deze beoordeling, in deze fase II studie is de veiligheid van nirsevimab onderzocht bij kinderen met een immuundeficiëntie.^[18]

Tabel 2 Overzicht van geïnccludeerde klinische studies met nirsevimab

Naam studie	Studieopzet	Patiëntkenmerken	Interventie
Study 3	Fase 2b, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie	< 12 maanden zwangerschapsduur 29 - 35 weken	Nirsevimab versus placebo
MELODY	Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie	< 12 maanden zwangerschapsduur ≥ 35 weken	Nirsevimab versus placebo
MEDLEY	Fase 2/3, gerandomiseerde dubbelblinde studie	< 12 maanden <u>en</u> – zwangerschapsduur ≤ 35 weken of – bronchopulmonale dysplasie (BPD) of – congenitale hartaandoening (CHD) die hemodynamisch significant is	Nirsevimab versus palivizumab
MUSIC	Fase 2 studie	< 24 maanden ≥ 1 immuundeficiëntie	Nirsevimab

Studieopzet placebo-gecontroleerde studies: Studie 3 en MELODY studie.

De opzet van de studie 3 en de MELODY studie is identiek: een dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie, maar de studies hebben verschillende inclusiecriteria gebruikt. Studie 3 omvatte premature baby's geboren na een zwangerschap van meer dan 29 en minder dan 35 weken. MELODY omvatte gezonde kinderen geboren na een voldragen of laat-premature zwangerschapsduur ≥ week 35. De kinderen moesten hun eerste RSV-seizoen ingaan bij de start van de screeningsfase. In MELODY werd de dosis nirsevimab gestratificeerd op basis van lichaamsgewicht. Bij kinderen met een gewicht onder de 5 kg werd 50 mg toegediend en bij een

gewicht van 5 kg of meer 100 mg. In Studie 3 kregen alle deelnemers van de studie 50 mg nirsevimab, inclusief kinderen met een gewicht \geq 5 kg.

Prospectief gespecificeerde eindpunten van deze twee studies zijn de incidentie van RSV-gerelateerde lagere luchtweg infecties waarvoor een medisch consult nodig is (medically attended respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection, MA RSV LRTI), en de incidentie van MA RSV LRTI met ziekenhuisopname, beiden gemeten tot 150 dagen na de immunisatie.^[15, 16]

Studieopzet palivizumab-gecontroleerde studie: MEDLEY studie

MEDLEY is een dubbel geblindeerde, gerandomiseerde, palivizumab gecontroleerde klinische studie. In deze studie is de effectiviteit en veiligheid van nirsevimab onderzocht bij kinderen die kwetsbaar zijn voor ernstige RSV-ziekte in het eerste en tweede RSV-seizoen. Er zijn kinderen geïnccludeerd die prematuur geboren zijn en kinderen met bronchopulmonale dysplasie (BPD) of een congenitale hartaandoening (congenital heart disease CHD). De primaire eindpunten zijn veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling, de secundaire eindpunten omvatten onder andere de incidentie van RSV-gerelateerde lagere luchtweg infecties waarvoor een medisch consult nodig is (MA RSV LRTI), en de incidentie van MA RSV LRTI met ziekenhuisopname tot 150 dagen na de immunisatie.^[17] (zie ook Tabel 3)

Tabel 3 Belangrijkste kenmerken MEDLEY studie^[17, 19]

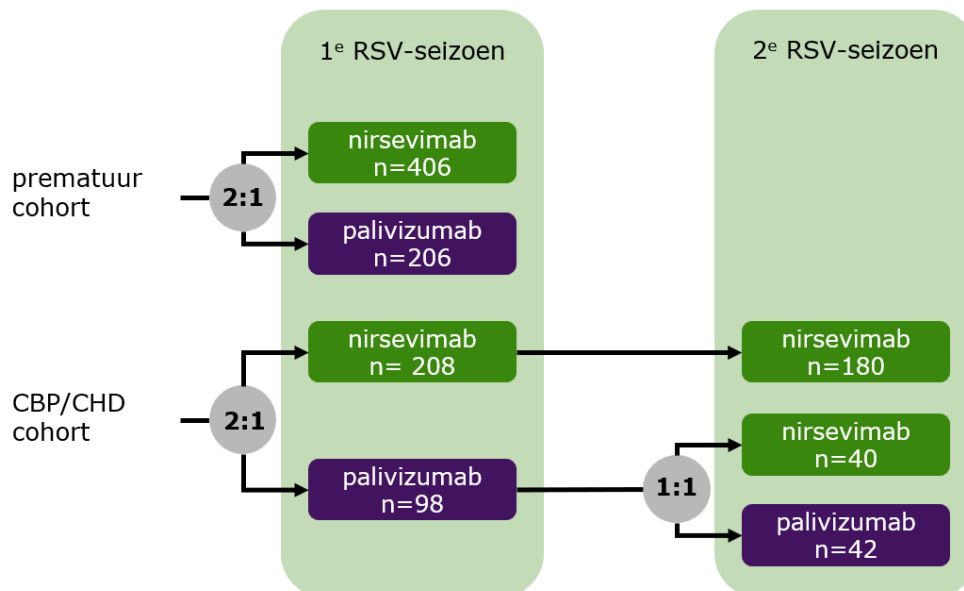
MEDLEY	
<i>In- en exclusie criteria</i>	<ul style="list-style-type: none">– Inclusiecriteria:<ul style="list-style-type: none">▪ \leq 12 maanden▪ Zwangerschapsduur \leq 35 weken of bronchopulmonale dysplasie (BPD) waarvoor in de 6 maanden voor randomisatie een medische interventie noodzakelijk was of aangeboren hartaandoening (CHD) die hemodynamisch significant is▪ Nog geen RSV seizoen meegemaakt– Exclusie criteria<ul style="list-style-type: none">▪ Voorgeschiedenis met lagere luchtweginfectie voor of ten tijde van randomisatie▪ Bekende immunodeficiëntie, waaronder het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
<i>Behandeling</i>	<ul style="list-style-type: none">– 1e RSV-seizoen:<ul style="list-style-type: none">▪ Nirsevimab: 1 x nirsevimab 50 mg (indien $<$5 kg) of 100 mg (indien \geq5 kg) + 4 x placebo▪ Palivizumab: 5 x palivizumab 15 mg/kg– 2e RSV-seizoen:<ul style="list-style-type: none">▪ Nirsevimab: 1 x nirsevimab 200 mg + 4 x placebo▪ Palivizumab: 5 x palivizumab 15 mg/kg
<i>Eindpunten</i>	<ul style="list-style-type: none">– Primaire eindpunten:<ul style="list-style-type: none">▪ Veiligheid▪ Verdraagbaarheid– Secundaire eindpunten<ul style="list-style-type: none">▪ Evaluatie van serumconcentraties en farmacokinetische parameters▪ Incidentie van anti-drug antilichamen (ADA's)▪ Incidentie van RSV-infecties waarvoor een medisch consult nodig is tot 150 dagen na dosis 1 (MA RSV LRTI)▪ Incidentie RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames tot 150 dagen na dosis▪ Ongunstige effecten
<i>Geplande analyses:</i>	<ul style="list-style-type: none">– Primaire analyse: na afloop 1e RSV-seizoen, 150 dagen na 1e dosis– Secundaire analyses: na afloop 2e RSV-seizoen

De studiepopulatie was berekend op basis van het voorkomen van ongunstige effecten. Bij een studiepopulatie van 600 kinderen die behandeld werden met nirsevimab was er 95% kans op het voorkomen van ten minste 1 ongunstig effect, aangenomen dat de werkelijke kans op het optreden van een ongunstig effect 0,5% was.

Binnen elk cohort werd de randomisatie gestratificeerd op basis van hemisfeer (noordelijk, zuidelijk) en de leeftijd van de deelnemers ten tijde van de randomisatie in seizoen 1 ($\leq 3,0$ maanden, $> 3,0$ tot $\leq 6,0$ maanden en $> 6,0$ maanden).^[19]

Bij de start van de studie werden deelnemers 2:1 gerandomiseerd naar een enkele vaste intramusculaire injectie nirsevimab (50 of 100 mg), gevolgd door 4 eenmaal per maand IM-injecties placebo. Deelnemers in de palivizumab-groep kregen 5 eenmaal per maand intramusculaire injecties palivizumab (15mg/kg). Kinderen met CBP of CHD bleven in de studie om de effectiviteit en veiligheid van nirsevimab te testen in het tweede RSV-seizoen. Proefpersonen die nirsevimab ontvingen tijdens hun eerste RSV-seizoen ontvingen een tweede enkelvoudige dosis van 200 mg nirsevimab bij aanvang van hun tweede RSV-seizoen gevolgd door 4 intramusculaire doses placebo eenmaal per maand. Proefpersonen die in hun eerste RSV-seizoen palivizumab hadden gekregen, werden opnieuw gerandomiseerd 1:1 naar hetzij de nirsevimab-, hetzij de palivizumab-groep bij aanvang van hun tweede RSV-seizoen. (zie Figuur 1 voor de studieopzet)^[19]

Figuur 1 Studieopzet MEDLEY studie



3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

Werkzaamheid tegen RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames

Om de werkzaamheid tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopnames te vergelijken tussen nirsevimab en palivizumab is een indirecte vergelijking gemaakt tussen placebo-gecontroleerde studies met nirsevimab en een placebo-gecontroleerde studie met palivizumab.

De werkzaamheid van nirsevimab tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopnames in het 1^e RSV-seizoen is onderzocht in twee placebo-gecontroleerde klinische studies: studie 3 uitgevoerd met

kinderen die prematuur geboren zijn (29 - 35 weken) en de MELODY studie die is uitgevoerd met kinderen geboren na 35 weken zwangerschap. Alle kinderen werden 5 maanden gevolgd na immunisatie met nirsevimab of placebo. De resultaten laten zien dat een dosis nirsevimab bij premature kinderen 78,4% (95%BI 51,9 – 90,3) werkzaam is tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopname en 76,8% (95%BI 49,4 – 89,4) werkzaam bij voldragen en laat premature kinderen (Tabel 4).^[2, 15, 16, 1]

Tabel 4 Werkzaamheid van nirsevimab tegen RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames (MA RSV LRTI with hospitalisation) in het 1^e RSV-seizoen bij kinderen in Studie 3 (premature groep) en de MELODY studie (voldragen/laat prematuur)^{[2] [20]}

Studiepopulatie	Nirsevimab n (%)	Placebo n (%)	Reductie ziekenhuisopnames (%) ^a
Prematuur (29-35 weken)	8/969 (0,8%)	20/484 (4,1%)	78%
Voldragen/laat prematuur (≥35 weken)	9/2009 (0,4%)	20/1003 (2,0%)	77%

De werkzaamheid van palivizumab tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopnames in het 1^e RSV-seizoen is onderzocht in de placebo-gecontroleerde IMPact RSV studie.^[21, 8] In deze studie zijn twee groepen kinderen geïnccludeerd: jonger dan 6 maanden en prematuur geboren (<35 weken), en kinderen jonger dan 2 jaar met CBP of CHD. Uit de resultaten blijkt dat de werkzaamheid van palivizumab tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopnames 55% is (10,6% placebo versus 4,8% palivizumab). Een subgroep analyse liet zien dat bij kinderen met prematuriteit maar zonder BPD een werkzaamheid van 78% is gemeten en bij kinderen met BPD een werkzaamheid van 39% (Tabel 5).^[21]

Tabel 5 Werkzaamheid van palivizumab tegen RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames (MA RSV LRTI with hospitalisation) in het 1^e RSV-seizoen bij kinderen in de IMPact RSV studie (prematuur: ≤35 weken of BPD)^[21]

Subgroep	Palivizumab n=1002	Placebo N=500	Reductie ziekenhuisopnames (%)
Gehele cohort	4,8%	10,6%	55%
- Prematuur met BPD	7,9%	12,8%	39%
- Prematuur zonder BPD	1,8%	8,1%	78%

Uit de indirecte vergelijking tussen de werkzaamheid van nirsevimab bij prematuur geboren kinderen in Studie 3 (78%) en de werkzaamheid van palivizumab bij de premature subgroep zonder BPD in de IMPact-RSV studie (78%) blijkt dat de werkzaamheid van nirsevimab en palivizumab tegen RSV gerelateerde ziekenhuisopnames in het 1^e RSV-seizoen vergelijkbaar is.

Incidentie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames in een directe vergelijking van nirsevimab met palivizumab (MEDLEY)

Voor de beoordeling van nirsevimab is het van belang om de effectiviteit van nirsevimab en palivizumab te vergelijken bij het voorkomen van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij kinderen die kwetsbaar zijn voor ernstige RSV-ziekte. De effectiviteit op deze uitkomstmaat is

onderzocht in de MEDLEY studie, waarin kinderen jonger dan 1 jaar zijn geïnculdeerd die prematuur geboren zijn of geboren zijn na 35 weken met BPD of CHD. In deze studie werd het aantal RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames gerapporteerd tot 150 dagen na immunisatie. In het eerste RSV-seizoen kwamen geen RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames voor bij de subgroep met prematuriteit, maar wel enkele RSV-gerelateerde RSV ziekenhuisopnames in de subgroep met BPD/CHD. In de groep preventief behandeld met nirsevimab was het aantal RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames 2/209 (1,0%) en na preventieve behandeling met palivizumab 2/101 (2,0%).^[2] (Zie ook Tabel 6) In het tweede RSV-seizoen is alleen data beschikbaar van kinderen met BPD of CDH. In zowel de groep behandeld met nirsevimab alsook de groep behandeld met palivizumab kwamen geen ziekenhuisopnames voor.^[19] Uit deze gegevens concludeert het Zorginstituut dat het effect van nirsevimab en palivizumab op RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij kinderen die kwetsbaar zijn voor ernstige RSV-ziekte gelijk is.

Tabel 6 Incidentie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames (MA RSV LRTI with hospitalisation) bij kinderen met verhoogd risico op ernstige RSV ziekte in de MEDLEY studie^[19]

RSV-seizoen	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)
1e RSV-seizoen		
Totale ITT	2/616 (0,3%)	2/309 (0,6%)
- Prematuur (≤35 weken)	0/407 (0%)	0/208 (0%)
- BPD/CHD	2/209 (1,0%)	2/101 (2,0%)
2e RSV-seizoen		
- BPD/CHD	0/220 (0,0%)	0/42 (0,0%)

3.3.1 Overige overwegingen

Gunstige effecten van nirsevimab bij hoog-risico groepen die niet zijn geïnculdeerd in de MELODY en MEDLEY studies

In de MELODY en de MEDLEY studies zijn de volgende hoog-risico groepen geanalyseerd: kinderen die prematuur geboren zijn (na 29-35 weken zwangerschap) en kinderen met BPD of CHD. De volgende hoog-risico groepen zijn niet onderzocht in de studies met nirsevimab: jonger dan 1 jaar met een ernstige immunodeficiëntie, of jonger dan 1 jaar met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose.

Kinderen met immuundeficiënties:

In de MUSIC trial zijn 100 kinderen onder de 2 jaar geïnculdeerd met de volgende immuundeficiënties: primaire immunodeficiëntie (33%), HIV (8%), voorgeschiedenis van orgaan- of beenmergtransplantatie (16%), immunosuppressieve chemotherapie (20%), systemische corticosteroidtherapie met hoge doseringen (29%) en andere immunosuppressieve therapie (15,0%).^[18] Naast de primaire eindpunten veiligheid en farmacokinetiek zijn de RSV-gerelateerde luchtweginfecties ook gemeten als secundaire uitkomstmaat. Voor de effectiviteit van nirsevimab zijn data beschikbaar van de incidentie van RSV-infecties waarvoor een medisch consult nodig is. Er werden geen voorvallen waargenomen gedurende de eerste 150 dagen na de behandeling, noch in het eerste noch in het tweede RSV-seizoen. Daarnaast zijn ook de serumconcentraties van nirsevimab gemeten. De serumconcentraties op dag 151 in het eerste RSV-seizoen zijn vergelijkbaar met de serumconcentraties die werden waargenomen in de MELODY-studie, waar dezelfde dosis werd gebruikt en de werkzaamheid van nirsevimab op het voorkomen van ziekenhuisopnames is aangetoond. In het tweede RSV-seizoen is de blootstelling ongeveer 50% hoger vanwege de hogere dosis.^[19] Op basis van deze gegevens kan worden geconcludeerd worden dat nirsevimab zeer waarschijnlijk effectief is in het voorkomen van ernstige RSV-ziekte bij kinderen met immuundeficiënties.

Kinderen met cystische fibrose:

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de effectiviteit van nirsevimab bij kinderen met cystische fibrose. Ook zijn er geen placebo-gecontroleerde klinische studies uitgevoerd met palivizumab bij kinderen met cystische fibrose. Er zijn wel observationele studies uitgevoerd waarin de effectiviteit van palivizumab is onderzocht in deze groep. Uit deze studies blijkt dat palivizumab mogelijk een rol kan spelen bij het verminderen van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames bij kinderen jonger dan 2 jaar met cystische fibrose.^[22] Omdat uit de eerder beschreven studies geconcludeerd is dat de effectiviteit van nirsevimab vergelijkbaar is met palivizumab is het zeer waarschijnlijk dat nirsevimab ook bij kinderen met cystische fibrose effectief zal zijn in het voorkomen van ernstige RSV-ziekte.

Kinderen met downsyndroom:

De effectiviteit van nirsevimab bij kinderen met downsyndroom is (nog) niet onderzocht. Ook zijn er geen placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd met palivizumab. In een observationele studie in Japan werd bij kinderen met downsyndroom een reductie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames gemeten in de jaren nadat palivizumab werd opgenomen in het zorgsysteem.^[23] Op basis van deze gegevens wordt ingeschat dat het waarschijnlijk is dat ook nirsevimab effectief kan zijn in het voorkomen van ernstige RSV-ziekte bij kinderen met downsyndroom.

Anti-drug-antilichamen (ADA)

Bij een ongewenste immuunreactie kunnen antilichamen tegen het biologische geneesmiddel (anti-drug-antilichamen = ADA) gevormd worden die de werking van het geneesmiddel remmen. In de klinische studies met nirsevimab (Studie 3, MELODY en MEDLEY) zijn de incidentie van ADA's gemeten als secundaire uitkomstmaat. Over het algemeen waren de percentages proefpersonen die ADA-positief waren in de 3 klinische studies met nirsevimab laag. In de MELODY/Studie 3 was 5,9% (110/1880) van de proefpersonen in de nirsevimab-groep en 2,3% (22/942) van de proefpersonen in de placebogroep ADA-positief voor nirsevimab na baseline tot en met dag 361. In de MEDLEY-studie waren de aantallen klein: 2,1% (12/581) van de proefpersonen in de nirsevimab-groep en 5,2% (15/286) in de palivizumab-groep was ADA-positief. Er werden geen veiligheidsrisico's met betrekking tot ADA vastgesteld op basis van de veiligheidsgegevens uit deze drie klinische studies.^[2] Op basis van deze gegevens kan geconcludeerd worden dat er waarschijnlijk geen verschillen zijn in het optreden van ADA's na behandeling met nirsevimab of palivizumab.

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van beide geneesmiddelen zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen van nirsevimab en palivizumab betreffen huidaandoeningen en injectieplaatsreacties. De voornaamste bijwerkingen van nirsevimab zijn huiduitslag die binnen 14 dagen na de injectie optrad, koorts en injectieplaatsreacties.^[1] De voornaamste bijwerkingen van palivizumab zijn huiduitslag, koorts en injectieplaatsreacties. In postmarketing gegevens wordt gemeld dat na een injectie met palivizumab in enkele gevallen apneu optreedt en in zeldzame gevallen ernstige overgevoelighedsreacties. Het is niet mogelijk om een betrouwbare schatting van hun frequentie te maken of om een causaal verband met palivizumab aan te tonen.^[24] De incidentie van deze gebeurtenissen in de klinische studies toonden geen verschil tussen palivizumab en placebo.

Er zijn tussen nirsevimab en palivizumab geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten. Bij kinderen die prematuur geboren zijn of met BPD/CHD in de MEDLEY-studie waren er over het algemeen iets meer ernstige bijwerkingen in de nirsevimab groep vergeleken met palivizumab (11,1% versus 10,2% in het eerste RSV-seizoen). In het BPD/CHD-cohort kwamen ernstige bijwerkingen vaker voor, en iets vaker na immunisatie met palivizumab (nirsevimab:19,2% en palivizumab:20,4%), wat verklaard kan worden door onderliggende complexe medische aandoeningen in deze subgroep (zie ook Tabel 7). In de MEDLEY en MUSIC studies werden geen van de ernstige ongunstige effecten als interventie-gerelateerd beschouwd. In de klinische studies uitgevoerd met nirsevimab (MELODY, Studie 3, MEDLEY en MUSIC) werden geen doden toegeschreven aan het gebruik van nirsevimab. Bij kinderen die 2 seizoenen

werden behandeld met nirsevimab was het soort en de aard van de waargenomen bijwerkingen niet verschillend van de bijwerkingen bij kinderen die slechts 1 seizoen werden behandeld.^[2, 19]

Tabel 7 Ernstige ongunstige effecten bij kinderen die prematuur geboren zijn of kinderen met BPD of CHD (MEDLEY). Deelnemers met ≥ 1 ernstig ongunstig effect (serious adverse event) gedurende 150 dagen na toediening 1^e injectie.^[19]

cohort	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)
1e RSV-seizoen		
Totale studiebevolking	68/614 (11,1%)	31/304 (10,2%)
- Prematuur	28/406 (6,9%)	11/206 (5,3%)
- BPD/CHD	40/208 (19,2%)	20/98 (20,4%)
2e RSV-seizoen		
- BPD/CHD	21/220 (9,5%)	0/42 (0,0%)

Conclusie: de bijwerkingen van nirsevimab en palivizumab zijn over het algemeen licht van aard. De meest frequente bijwerkingen zijn huiduitslag, koorts en injectieplaatsreacties. Ernstige bijwerkingen die specifiek gerelateerd zijn aan de behandeling zijn bij nirsevimab niet waargenomen en bij palivizumab slechts zelden. Hieruit concludeert het Zorginstituut dat de bijwerkingenprofielen van nirsevimab en palivizumab geen belangrijke verschillen laten zien.

3.4.1 Overige overwegingen

Ongunstige effecten bij hoog-risico groepen die niet zijn geïncorporeerd in de MELODY en MEDLEY studies

In de MELODY en de MEDLEY studies zijn de volgende hoog-risico groepen geanalyseerd: kinderen die prematuur geboren zijn (na 29-35 weken zwangerschap) en kinderen met BPD of CHD. De volgende hoog-risico groepen zijn niet onderzocht in de studies met nirsevimab: jonger dan 1 jaar met een ernstige immunodeficiëntie, of jonger dan 1 jaar met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose.

Kinderen met immuundeficiënties:

De veiligheid van nirsevimab is onderzocht bij 100 kinderen met immuundeficiënties in de MUSIC studie. De incidentie van ernstige ongunstige effecten in RSV-seizoen 1 en 2 was 32%. Geen van deze gevallen werd beoordeeld als gerelateerd aan de interventie.^[19]

Kinderen met cystische fibrose (CF):

De veiligheid van nirsevimab is niet onderzocht bij kinderen met cystische fibrose. Uit observationele studies blijkt dat het bijwerkingenprofiel van palivizumab bij kinderen met CF niet verschilt van het bijwerkingenprofiel bij andere hoog-risico groepen, zoals kinderen met BPD.^[22]

Op basis van de bovenstaande gegevens zijn er geen redenen om aan te nemen dat er grote verschillen zijn tussen het veiligheidsprofiel van nirsevimab en het veiligheidsprofiel van palivizumab bij kinderen met immuundeficiënties of kinderen met CF.

3.5 Ervaring

De ervaring met nirsevimab in het Nederlandse zorgsysteem is weergegeven in Tabel 8. In Nederland is de ervaring met nirsevimab beperkt en wordt het pas in najaar van 2025 voorgeschreven. De registratiehouder geeft aan dat wereldwijd ruime ervaring is met nirsevimab.

Tabel 8 Ervaring met nirsevimab vergeleken met palivizumab

	Nirsevimab	Palivizumab
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. Nirsevimab is breder toepasbaar dan palivizumab. Beide middelen zijn namelijk geïndiceerd voor kinderen die kwetsbaar zijn voor ernstige RSV-ziekte in het eerste en tweede RSV-seizoen, maar nirsevimab is daarnaast ook geïndiceerd voor alle kinderen zonder medische risico's tijdens hun eerste RSV seizoen. Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Er is enkel een verschil in interacties met diagnostische testen: palivizumab kan mogelijk interfereren met diagnostische testen voor RSV en de uitslag beïnvloeden, terwijl nirsevimab geen verstoring geeft.^[1, 24]

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van nirsevimab is weergegeven in tabel 9. De duur van de werkzaamheid van palivizumab is ten minste 1 maand en van nirsevimab ten minste 6 maanden. Hierdoor is de toedieningsfrequentie van palivizumab 1x/maand gedurende het hele RSV-seizoen en de toedieningsfrequentie van nirsevimab eenmaal voorafgaand aan het RSV-seizoen.

Tabel 9: Gebruiksgemak van nirsevimab vergeleken met palivizumab

	Nirsevimab	Palivizumab
Toedieningswijze	Intramusculaire injectie	Intramusculaire injectie
Toedieningsfrequentie	1x voorafgaand aan het RSV-seizoen	1x/maand gedurende het hele RSV-seizoen (totaal 5 injecties)

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Nirsevimab is geïndiceerd voor de preventie van lagere-luchtwegaandoeningen veroorzaakt door het respiratoir syncytiaal virus (RSV) bij: pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen en bij kinderen tot 24 maanden oud die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte tijdens hun tweede RSV-seizoen. Kinderen die kwetsbaar zijn voor ernstige RSV-ziekte krijgen nu volgens de Nederlandse richtlijn een preventieve behandeling met palivizumab. De Gezondheidsraad heeft in 2024 een positief advies uitgebracht over immunisatie met nirsevimab in het eerste levensjaar. In het najaar van 2025 wordt nirsevimab (de RSV-prik) opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma voor alle kinderen geboren vanaf april 2025 in hun eerste levensjaar. Elk kind komt in aanmerking voor één immunisatie die bescherming biedt tijdens het doormaken van het eerste RSV-seizoen.

Voor extra immunisatie van kinderen die kwetsbaar blijven voor een ernstige RSV infectie in het tweede RSV-seizoen wordt in deze beoordeling de effectiviteit en veiligheid van nirsevimab beoordeeld ten opzichte van palivizumab. Het gaat hierbij om de volgende groepen:

- Kinderen jonger dan een jaar en met bronchopulmonale dysplasie (BPD)
- Kinderen jonger dan een jaar en met een ernstige immunodeficiëntie
- Kinderen jonger dan een jaar en met een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose (CF)
- Kinderen jonger dan een jaar en met een congenitale hartaandoening (CHD) die hemodynamisch significant is
- Kinderen jonger dan twee jaar en voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie (BPD) aangewezen op zuurstoftherapie
- Kinderen jonger dan twee jaar met downsyndroom

Kinderen die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV-ziekte hebben een verhoogde kans om opgenomen te worden in het ziekenhuis. Om de effectiviteit van nirsevimab ten opzichte van palivizumab te beoordelen zijn de werkzaamheid tegen ernstige RSV-ziekte en het aantal RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames cruciale uitkomstmaten. De klinische studies die zijn uitgevoerd met nirsevimab bevatten niet alle hoog-risico groepen waarvoor nirsevimab is geïndiceerd.

De werkzaamheid van nirsevimab is getest in een placebo-gecontroleerde studie met in totaal 1453 kinderen jonger dan 1 jaar die prematuur geboren zijn. De studieresultaten in het 1^e RSV-seizoen laten zien dat nirsevimab effectief is in het voorkomen van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames. De gerapporteerde werkzaamheid van nirsevimab (78%) is vergelijkbaar met de werkzaamheid gemeten in een placebo-gecontroleerde studie met palivizumab (78%).

De directe vergelijking van RSV gerelateerde ziekenhuisopnames na preventieve behandeling met nirsevimab of palivizumab is gebaseerd op de gegevens van de MEDLEY studie. In deze gerandomiseerde klinische studie werden 925 kinderen jonger dan 1 jaar die prematuur geboren zijn of geboren zijn na 35 weken met BPD of CHD gerandomiseerd over een preventieve behandeling met nirsevimab of met palivizumab. De opzet van de MEDLEY studie, een gerandomiseerd palivizumab-gecontroleerde klinische studie, is passend voor de onderzochte claim, maar wordt gelimiteerd doordat in het 2^e RSV-seizoen alleen kinderen met BDP/CHD zijn onderzocht. Het preventieve effect van nirsevimab en palivizumab op RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames in het 1^e RSV-seizoen bij kinderen met BPD of CHD was gelijk (1,0% versus 2,0%). In het tweede RSV-seizoen kwamen geen ziekenhuisopnames voor in beide behandelgroepen. Uit deze gegevens blijkt dat het effect van nirsevimab en palivizumab op RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames in het 2^e RSV-seizoen bij kinderen met BPD of CHD voor ernstige RSV-ziekte gelijk is.

Bij kinderen met ernstige immuundeficiënties is de effectiviteit van nirsevimab niet getest, maar is er wel een veiligheidsstudie uitgevoerd. Uit deze studie bleek dat serumconcentraties van

nirsevimab bij kinderen met immuundeficiënties vergelijkbaar zijn met de serumconcentraties gemeten bij gezonde kinderen in de klinische studies waarin de werkzaamheid van nirsevimab is aangetoond.

De effectiviteit van nirsevimab bij kinderen met CF en kinderen met downsyndroom is niet onderzocht. Uit de literatuur blijkt dat preventieve behandeling met palivizumab effectief is bij deze groepen en er zijn geen aanwijzingen dat nirsevimab een ander effect zou hebben. Samenvattend kan geconcludeerd worden dat een gelijke effectiviteit bij het voorkomen van RSV-gerelateerde ziekenhuisopnames in het 2^e RSV-seizoen van nirsevimab ten opzichte van palivizumab voldoende is aangetoond voor kinderen jonger dan 2 jaar met BPD of CHD. Daarnaast is het zeer waarschijnlijk dat ook in de andere hoog-risico groepen - jonger dan 1 jaar met ernstige immuundeficiënties of jonger dan 1 jaar met CF – de effectiviteit van nirsevimab vergelijkbaar is met de effectiviteit van palivizumab.

De veiligheid van nirsevimab is in meerdere studies onderzocht, waaronder de palivizumab gecontroleerde MEDLEY studie. In die studie was de incidentie van ernstige ongunstige effecten na een preventieve behandeling met nirsevimab of palivizumab niet verschillend in de totale studiegroep alsook in de subgroep jonger dan 1 jaar met BPD of CHD. Het bijwerkingenprofiel van beide geneesmiddelen is vergelijkbaar met huiduitslag, koorts en injectieplaatsreacties als meest voorkomende ongunstige effecten.

Samenvattend wordt uit bovenstaande gegevens geconcludeerd dat zowel de gunstige effecten als de ongunstige effecten na een preventieve behandeling met nirsevimab vergelijkbaar zijn met de gunstige en ongunstige effecten na een preventieve behandeling met palivizumab. In het gebruiksgemak is wel een verschil: een injectie met nirsevimab hoeft slechts eenmaal gegeven te worden aan het begin van het RSV-seizoen, terwijl een preventieve behandeling met palivizumab een maandelijks injectie vereist om beschermd te blijven gedurende het gehele RSV-seizoen.

4.2 Eindconclusie

Nirsevimab **voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk** voor de preventieve behandeling van kinderen tot twee jaar die kwetsbaar blijven voor een ernstige RSV infectie in het tweede RSV-seizoen. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van palivizumab

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

nvt

5.2 Nieuw advies

Nirsevimab beschermt baby's tegen ernstige ziekte door het respiratoir syncytieel virus (RSV). Vanaf het najaar 2025 wordt RSV immunisatie via het rijksvaccinatieprogramma aangeboden aan alle baby's jonger dan 6 maanden kort voor of tijdens het 1^e RSV seizoen. Sommige groepen kinderen hebben een verhoogd risico op een ernstiger ziektebeloop in het 1^e en 2^e RSV-seizoen. Bij kinderen die kwetsbaar blijven voor ernstige RSV ziekte wordt een extra immunisatie met nirsevimab geadviseerd voor aanvang van het 2^e RSV-seizoen.

De prik tegen het RS-virus beschermt **voor ten minste** 6 maanden en dient vlak voor de aanvang van het 2^e RSV-seizoen gegeven te worden.

Aan de vergoeding van nirsevimab zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in **augustus 2025** met de volgende zoektermen:

(Nirsevimab OR Beyfortus) AND clinical trial

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Naam studie	1e auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Study 3 NCT02878330	Griffin, NEJM 2020	Fase 2b, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- gecontroleerde studie	1453	< 12 maanden, te vroeg geboren (zwangerschapsduur 29-35 weken)	Nirsevimab 50 mg (968) versus placebo (479)	<u>Primair:</u> - RSV-infectie waarvoor medisch consult nodig is <u>Secundair:</u> - Ziekenhuisopname vanwege RSV-infectie	
MELODY	Hammit NEJM 2022	Fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- gecontroleerde studie	1490	< 12 maanden (zwangerschapsduur ≥35 weken)	Nirsevimab 50 mg of 100 mg (1478) versus placebo (987)	<u>Primair:</u> - RSV-infectie waarvoor medisch consult nodig is <u>Secundair:</u> - Ziekenhuisopname vanwege RSV-infectie	
MEDLEY NCT03959488	Domachowske NEJM 2022	Fase 2/3, gerandomiseerde dubbel-blinde studie	925	<u>1^e RSV-seizoen:</u> - Te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur ≤35 weken) - Kinderen met bronchopulmonale dysplasie of congenitale hartaandoening die hemodynamisch significat is <u>2^e RSV-seizoen:</u> - Kinderen ≥12 maanden en ≤24 maanden met bronchopulmonale dysplasie of congenitale hartaandoening die hemodynamisch significat is	<u>1^e RSV-seizoen:</u> Maandelijkse injecties met: nirsevimab 50 mg of 100 mg + 4 x placebo (918) versus Palivizumab 15 mg/kg 5x (304) <u>2^e RSV-seizoen:</u> In 1 ^e RSV-seizoen nirsevimab -> maandelijkse injecties met: nirsevimab 200 mg + 4 x placebo In 1 ^e RSV-seizoen palivizumab: -> 1:1 randomisatie maandelijkse injectie met nirsevimab 200 mg + 4	<u>Primair:</u> Veiligheid <u>Secundair:</u> - RSV-infectie waarvoor medisch consult nodig is - Ziekenhuisopname vanwege RSV-infectie	

					x placebo versus palivizumab 15 mg/kg 5x		
MUSIC	Domachowske Pediatrics 2024	Fase 2 studie	100	<24 maanden - Met immuundeficiëntie	<u>1^e RSV-seizoen:</u> 50 mg of 100 mg nirsevimab <u>2^e RSV-seizoen:</u> 200 mg nirsevimab	<u>Primair:</u> Veiligheid Antidrug antilichamen Pharmacokinetiek	

Bijlage 3: Overzicht literatuur search

Eerste auteur	Journal	Jaar publicatie	Titel	Geïnccludeerd beoordeling? Ja/nee	Reden exclusie
Estrella-Porter P	Vaccines (Basel)	2025	Post-Marketing Surveillance of Nirsevimab: Safety Profile and Adverse Event Analysis from Spain's 2023-2024 RSV Immunisation Campaign	Nee	Observationele studie
Munro APS	Lancet Child Adolesc Health	2025	180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial	Ja	HARMONIE trial: nirsevimab vs placebo
Bermúdez-Barrezueta L	Eur J Pediatr	2025	Universal administration of nirsevimab in infants: an analysis of hospitalisations and paediatric intensive care unit admissions for RSV-associated lower respiratory tract infections	Nee	Observationele studie
Paulson S	Pediatr Infect Dis J	2025	Protecting Against Respiratory Syncytial Virus: An Online Questionnaire Study Exploring UK Parents' Acceptability of Vaccination in Pregnancy or Monoclonal Antibody Administration for Infants	Nee	Online cross-sectional survey
Howard N	Ann Pharmacother	2025	Evolving Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV): A Review Article of Preventive Agents and Vaccines for RSV	Nee	Review
Mao X	Clin Transl Sci	2025	A phase I, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of nirsevimab in healthy Chinese adults	Nee	Fase I studie
Arbetter D	Clin Infect Dis	2024	Lower respiratory tract infections following respiratory syncytial virus monoclonal antibody nirsevimab immunization versus placebo: Analysis from a Phase 3 randomized clinical trial (MELODY)	Nee	Post-hoc analysis
Laemmle-Ruff I	Aust J Gen Pract	2024	Respiratory syncytial virus prevention is finally here: An overview of safety	Nee	Commentary
Wilkins D	Pediatrics	2024	RSV Neutralizing Antibodies Following Nirsevimab and Palivizumab Dosing	Ja	MEDLEY trial: nirsevimab vs palivizumab

Domachowske J	Pediatrics	2024	Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children	Ja	MUSIC trial: Fase II studie nirsevimab
Tuffy KM	Vaccine	2024	Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY)	Nee	Post-hoc analysis
Sevendal ATK	Rev Med Virol	2024	Systematic Review of the Efficacy and Safety of RSV-Specific Monoclonal Antibodies and Antivirals in Development	Nee	Review
López-Lacort M	J Infect Public Health	2024	Potential impact of nirsevimab and bivalent maternal vaccine against RSV bronchiolitis in infants: A population-based modelling study	Nee	In silico analysis
Madhi SA	Pediatr Infect Dis J	2025	Population Attributable Risk of Wheeze in 2-<6-Year-old Children, Following a Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection in The First 2 Years of Life	Nee	Observationele studie
Mankad VS	Pathogens	2024	Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials	Nee	Post-hoc analysis
Ebell MH	Am Fam Physician	2024	Single Intramuscular Dose of Nirsevimab Reduces Likelihood of Hospitalization Due to RSV in Average-Risk Infants During First Year of Life	Nee	Commentary
Kuitunen I	Acta Paediatr	2024	Rapid review showed that real-world results on how nirsevimab prevented respiratory syncytial virus hospitalisations were similar to randomised trials	Nee	Review
Kuitunen I	Pediatr Pulmonol	2024	Monoclonal antibody therapies in respiratory syncytial virus prophylaxis-An umbrella review	Nee	Review
Mallah N	Hum Vaccin Immunother	2024	Assessment of effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab for prevention of hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants. The NIRSE-GAL study protocol	Nee	Observationele studie
McPherson C	Neonatal Netw	2024	Balanced on the Biggest Wave: Nirsevimab for Newborns	Nee	Commentary
Ison MG	Clin Infect Dis	2024	Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons	Nee	Studie naar vaccin
Dagan R	J Pediatric Infect Dis Soc	2024	Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season	Ja	MELODY trial: nirsevimab vs placebo

Drysdale SB	N Engl J Med	2023	Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants	Ja	Harmonie trial: RCT nirsevimab vs placebo
Ahani B	Nat Commun	2023	Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials	Nee	Post-hoc analysis
Sun M	JAMA Netw Open	2023	Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis	Nee	Review
Simões EAF	Lancet Child Adolesc Health	2023	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	Ja	Extrapolatie MEDLEY data
Scotta MC	J Pediatr (Rio J)	2023	Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood	Nee	Review
	J Paediatr Child Health	2022	Phase 3 clinical trial results for nirsevimab: Is it time to consider population-level RSV immunoprophylaxis?	Nee	Editorial
Domachowske J	N Engl J Med	2022	Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity	Ja	MEDLEY trial: RCT nirsevimab vs palivizumab
Hammit LL	N Engl J Med	2022	Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants	Ja	MELODY trial: RCT nirsevimab vs placebo
Bergeron HC	Expert Opin Investig Drugs	2022	Breakthrough therapy designation of nirsevimab for the prevention of lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus infections (RSV)	Nee	Review
Powell K	Nature	2021	The race to make vaccines for a dangerous respiratory virus	Nee	Editorial
Lin GL	Nat Commun	2021	Distinct patterns of within-host virus populations between two subgroups of human respiratory syncytial virus	Nee	Observationele studie
Griffin MP	N Engl J Med	2020	Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants	Ja	Study 3: RCT nirsevimab vs placebo

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	15/11/2022, laatste update 17/06/2025	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) nirsevimab
EMA	15/09/2022	Beyfortus: EPAR - Public assessment report
EMA	27/06/2024	Beyfortus: EPAR - Assessment report – Variation ^a
EMA / CBG	04/12/2009, laatste update 11/10/2023	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) palivizumab
EMA	31/05/2018	European Public Assessment Report (EPAR) palivizumab
NVK	11/03/2020	Richtlijn NVK: Standpunt Passieve immunoprofylaxe met Palivizumab

^a Extension of indication to include treatment of children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease through their second RSV season.

Bijlage 5: Risico op bias

	Nirsevimab		Palivizumab	
	Studie 3	MELODY	MEDLEY	IMpact RSV
Selection bias: random sequence generation	Low	Low	Low	Low
Selection bias: Allocation concealment	Low	Low	Low	Low
Performance bias	Low	Low	Low	Low
Detection bias	Low	Low	Low	Low
Attrition bias	Low	Low	Low	Low
Reporting bias	Low	Low	Low	Low

Literatuur

1. EMA. SmPC Beyfortus
2. EMA. Beyfortus-H-C-005304-P46-006 : EPAR - Assessment Report 2022.
3. RIVM. Prik tegen RS-virus. 2025, via <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/rs-virusprik>.
4. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: e2-e21.
5. Smyth RL and Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312-22.
6. Gezondheidsraad. Advies Immunisatie tegen RSV in het eerste levensjaar. 2024. Geraadpleegd op 2025 via <https://www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/vaccinaties/documenten/adviezen/2024/02/14/advies-immunisatie-tegen-rsv-in-het-eerste-levensjaar>.
7. NVK (2023). Richtlijn NVK: Bronchiolitis bij Kinderen. Geraadpleegd op 03-07-2025, via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bronchiolitis_bij_kinderen/startpagina_richtlijn_bronchiolitis_bij_kinderen.html.
8. Nederland Z. Palivizumab (Synagis) bij passieve immunisatie tegen RSV bij hoog risico-kinderen 2006.
9. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, 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: 341-53.
10. NVK (2020). Richtlijn NVK: Standpunt Passieve immunoprofylaxe met Palivizumab 2025, via <https://www.nvk.nl/kennisdocument/passieve-immunoprofylaxe-met-palivizumab/>.
11. NVK (2025). Richtlijn NVK: Medische begeleiding van kinderen met downsyndroom via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medische_begeleiding_van_kinderen_met_downsyndroom/startpagina_medische_begeleiding_van_kinderen_met_downsyndroom.html.
12. NVK (2025). Advies indicatie RSV-immunisatie. Geraadpleegd op augustus 2025, via <https://www.nvk.nl/advies-indicatie-rsv-immunisatie/>.
13. Zorginstituut. Farmaceutisch Kompas > Geneesmiddelen > Palivizumab. Geraadpleegd op 30-06-2025, via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/palivizumab>.
14. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines 2023.
15. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020; 383: 415-25.
16. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022; 386: 837-46.
17. Domachowske J, Madhi SA, Simoes EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med* 2022; 386: 892-4.
18. Domachowske J, Hamren UW, Banu I, et al. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. *Pediatrics* 2024; 154.
19. EMA. Beyfortus-H-C-005304-II-0005 : EPAR - Assessment report - Variation 2024.
20. Muller WJea. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023; 388: 1533-4.
21. EMA. Synagis : EPAR - Scientific Discussion 2005.
22. Kua KP and Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 755-69.
23. Kimura T, Takeuchi M and Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatr Int* 2020; 62: 677-82.
24. EMA. SmPC Synagis