

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirsevimab (Beyfortus[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3A

*Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von
Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das
Respiratorische Synzytial-Virus während ihrer ersten
RSV-Saison*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 29.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	75
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	79

Zur besseren Lesbarkeit wird in dem vorliegenden Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der Anzahl der Lebendgeburten und der Kinder unter einem Jahr mit einer RSV-Infektion in den Jahren 2018 bis 2022	27
Tabelle 3-2: Anzahl der Kinder unter einem Jahr mit einem Ereignis, das den Verlauf einer schweren RSV-Infektion kennzeichnet	28
Tabelle 3-3: Prognostizierte Anzahl der Lebendgeburten und der Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion bzw. einer RSV-bedingten LRTI für die Jahre 2024 bis 2029	29
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-5: Schrittweise Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Anzahl der zum Erreichen der Dosierung von 15 mg/kg erforderlichen Durchstechflaschen Palivizumab pro Gabe in Abhängigkeit des Körpergewichts	49
Tabelle 3-11: Untergrenze des Verbrauchs von Palivizumab: Entwicklung des durchschnittlichen Körpergewichts und resultierender Verbrauch	50
Tabelle 3-12: Obergrenze des Verbrauchs von Palivizumab: Durchschnittliches Körpergewicht und resultierender Verbrauch	51
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
Tabelle 3-14: Potenziell entstehende Kosten im Rahmen der Behandlung einer RSV-Infektion	54
Tabelle 3-15: Kodierte DRG bei Kindern unter einem Jahr mit einer RSV-spezifischen Hauptdiagnose im Jahr 2022	56
Tabelle 3-16: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall bei unter einjährigen Kindern im Jahr 2022	58
Tabelle 3-17: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall mit Intensiv-Aufenthalt bei unter einjährigen Kindern im Jahr 2022	59
Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CHD	Angeborener Herzfehler
DRG	Diagnosis Related Group
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
FER	Fertigspritze
GA	Gestationsalter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
JTK	Jahrestherapiekosten
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch
SSW	Schwangerschaftswoche
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“ [1].

Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV (siehe Modul 2). Somit wird durch Nirsevimab eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 Sozialgesetzbuch (SGB) V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich daher ausschließlich auf den erstattungsfähigen Einsatz von Nirsevimab bei Kindern¹ mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion als sogenannte Sekundärprophylaxe im Rahmen der ersten RSV-Saison. Dazu zählen z. B. Kinder mit einer chronischen Lungenerkrankung, einem angeborenen Herzfehler oder Frühgeborene [2]. Daher wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Nirsevimab nur für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison benannt.

Die zVT lautet:

Population 1A: Bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist:

- Palivizumab

Population 2A: Bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist:

- Beobachtendes Abwarten

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 27.04.2022 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2022-B-042) statt [2]. In der Beratungsanforderung wurde das geplante

¹ Vereinfachend wird in dem vorliegenden Dossier für Neugeborene (bis zum 28. Lebenstag), Säuglinge (29. Lebenstag bis zum vollendeten 12. Lebensmonat) und Kleinkinder (2. bis zum vollendeten 3. Lebensjahr) der Oberbegriff „Kinder“ verwendet. Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments umfasst aufgrund des Einsatzes von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe im Rahmen der ersten RSV-Saison nur Neugeborene und Säuglinge.

Anwendungsgebiet „Immunisierung zur Prävention von durch das RSV verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege bei allen Kindern zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison bzw. Kindern mit chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch signifikantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten und zweiten RSV-Saison“ genannt. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs bestimmt der G-BA als zVT für die Kinder im beschriebenen Anwendungsgebiet, bei denen eine Erstattungsfähigkeit von Nirsevimab besteht, folgende zVT:

- 1) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist:
 - Palivizumab
- 2) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist:
 - Beobachtendes Abwarten

In seiner Sitzung am 12.12.2023 unterzog der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA der zVT einer erneuten Prüfung und informierte Sanofi am 14.12.2023 über das Ergebnis [3]. Demnach ist der Therapiehinweis zu Palivizumab vom 02.11.2023 [4] für die Festlegung der Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe und der Zuordnung in Population 1A und Population 2A zu berücksichtigen. Der G-BA sieht eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe ausschließlich bei Kindern mit einem der folgenden Risikofaktoren: bronchopulmonale Dysplasie (BPD), hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler (Congenital Heart Defect, CHD), Trisomie 21 oder Frühgeburtlichkeit (Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden). Laut G-BA sind Kinder mit Trisomie 21 nicht für Palivizumab geeignet und daher der Population 2A zuzuordnen [3].

Sanofi möchte dabei auf folgenden Sachverhalt hinweisen: Der im Informationsschreiben des G-BA referenzierte Therapiehinweis wurde kürzlich angepasst, wobei die neue Evidenz zu Nirsevimab berücksichtigt wurde. Schlussendlich spricht der Therapiehinweis nun vergleichbare Empfehlungen für die wirtschaftliche Anwendung der beiden Antikörper Nirsevimab und Palivizumab zur RSV-Prophylaxe aus [4]. Die Charakterisierung der Population 1A und der Population 2A im vorliegenden Modul 3A orientiert sich entsprechend an diesen Empfehlungen des Therapiehinweises von 2023, da die Größe der Populationen gemäß der heutigen bzw. zukünftigen Versorgungsrealität hergeleitet werden soll. Es ist jedoch anzumerken, dass seitens des G-BA nicht alle Risikofaktoren, die eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe darstellen, berücksichtigt werden.

Während der G-BA in seinem Informationsschreiben lediglich Kinder mit einer Trisomie 21 in der Population 2A sieht und sich dabei auf den Therapiehinweis von 2023 beruft [3], heißt es in den Tragenden Gründen des Therapiehinweises: „Eine ärztliche Verordnung von RSV-Antikörpern ist für Kinder mit schwerer Immunsuppression (z. B. Stammzell- oder Organ-

transplantation oder Chemotherapie), mit angeborenen Immundefekten (z. B. schwerer kombinierter Immundefekt), Kindern mit syndromalen Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskulären Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus ausnahmsweise mit Begründung in der Patientenakte möglich, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht“ [5]. Warum der G-BA nicht auf diese Patientengruppen eingeht, geht aus dem Informationsschreiben nicht hervor. Da wie in Abschnitt 3.2.1 aufgeführt, zahlreiche weitere Grunderkrankungen das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion erhöhen und das Risiko mit den berücksichtigten Risikofaktoren vergleichbar ist, dürfen weitere Grunderkrankungen wie Immunschwäche oder neuromuskuläre Grunderkrankungen nicht pauschal von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden. Die Tragenden Gründe zum Therapiehinweis sehen eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe auch bei weiteren Grunderkrankungen, sodass die Risikofaktoren Immunschwäche, neuromuskuläre Grunderkrankungen und schwere chronische Lungenerkrankungen ebenfalls im vorliegenden Dossier berücksichtigt werden. Kinder mit diesen Risikofaktoren sind aufgrund der Zulassung von Palivizumab ebenfalls der Population 2A zuzuordnen.

Anders stellt sich die Situation für die im Rahmen des Moduls 4A zu beantwortende Fragestellung hinsichtlich des Zusatznutzens von Nirsevimab dar. Hier ist in Anlehnung an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Betrachtung der Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel angebracht. Entsprechend sind für die Definition und Zuordnung der Populationen in Modul 4A die vor Herbst 2023 geltenden Empfehlungen der Leitlinie und des Therapiehinweises für die RSV-Prophylaxe zu berücksichtigen (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.2) [6, 7].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle für die Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2 diene die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 27.04.2022 mit der Vorgangsnummer 2022-B-042, eine ergänzende Information zu diesem Beratungsgespräch, die deutsche S2k-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, der Beschluss und die Tragenden Gründe zur Änderung des Therapiehinweises zu Palivizumab sowie der ursprüngliche Therapiehinweis von 2008 und die Fachinformation von Beyfortus®.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-042.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Information zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-042.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9935/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_TrG.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2018): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2017/2018. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab. [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beim RSV handelt es sich um ein einzelsträngiges, unsegmentiertes Ribonukleinsäure-Virus, das überwiegend in den Wintermonaten zirkuliert. Die Monate von November bis April gelten daher in Mitteleuropa oftmals als RSV-Saison. Nahezu jedes Kind infiziert sich in seinen ersten zwei Lebensjahren mit RSV. Dabei kann eine RSV-Infektion von einem leichten Infekt der oberen Atemwege mit Fieber und Husten bis zu einer schweren Erkrankung der unteren Atemwege wie Bronchiolitis oder Pneumonie verlaufen [1].

Die Bedeutung von RSV-Infektionen für die Gesundheit von Kindern sowie für das Gesundheitssystem zeigte sich insbesondere zu Beginn des Winters 2022 / 2023: In zahlreichen Medien wurde im Dezember vor der Überlastung der Kinderkliniken aufgrund der RSV-Welle gewarnt. Viel Aufmerksamkeit erregte die Aussage des Leitenden Oberarztes der Kinderintensivmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover mit der Aussage „Kinder sterben, weil wir sie nicht mehr versorgen können“, da die RSV-Welle die angespannte Situation in den Kliniken noch einmal verschlimmert habe [2]. Auch wenn diese Aussage von vielen Experten relativiert wurde, kam es aufgrund der RSV-Welle zu Verlegungen der Kinder in weit entfernte Kinderkliniken, zu Behandlungen auf Normalstationen, obwohl eine Intensivbetreuung erforderlich gewesen wäre, oder zu tagelangen Aufenthalten in der Notaufnahme [2, 3].

Im folgenden Abschnitt werden Vorkommen, Übertragung und Pathogenität des RSV, die Infektionen mit dem RSV, die Risikofaktoren für einen schweren Infektionsverlauf und die derzeit verfügbaren Therapien zur Prophylaxe und Behandlung beleuchtet.

Vorkommen des Respiratorischen Synzytial-Virus

Das RSV ist weltweit verbreitet und tritt gleichermaßen bei Männern und Frauen aller Altersgruppen auf. Allerdings unterscheiden sich die primären RSV-Infektionen im Kleinkindalter von den Reinfektionen, die in jedem Lebensalter auftreten können. Während Primärinfektionen ernstzunehmende Erkrankungen mit potenziell schweren und gesundheitsgefährdenden Verläufen für Kinder darstellen, verlaufen die Reinfektionen bei gesunden Erwachsenen häufig als asymptomatische oder milde Infektion der oberen Atemwege (siehe Abschnitt zu Infektionen) [1]. Für Senioren (ab einem Alter von 65 Jahren) ist das RSV ähnlich wie das Influenzavirus potenziell gesundheitsgefährdend. Das vorliegende Dossier

behandelt mit Nirsevimab einen Wirkstoff zum Schutz von Kindern während ihrer ersten RSV-Saison [4], sodass Senioren als weitere Risikogruppe an dieser Stelle nicht weiter betrachtet werden.

RSV-Infektionen kennzeichnet die Saisonalität und das zyklische Auftreten. Die Inzidenz von RSV-Infektionen ist in den jeweiligen Wintermonaten einer Region erhöht; in Mitteleuropa umfasst das in der Regel die Monate November bis April. Allerdings kann sich die RSV-Saison auch verschieben und bereits im September oder Oktober beginnen. Die RSV-Saison verzeichnet üblicherweise für vier bis acht Wochen im Januar und Februar einen Gipfel, kann bei einem frühen Beginn der Saison aber auch schon im November und Dezember den Peak mit der höchsten Inzidenz an Infektionen aufweisen. Außerhalb der beschriebenen RSV-Saison treten Infektionen nur sporadisch auf [1]. Neben der Dauer kann sich auch die Stärke der RSV-Saison von Jahr zu Jahr unterscheiden und durch äußere Faktoren beeinflusst werden. So wurden im Winter 2020 / 2021 nur vereinzelte RSV-Infektionen aufgrund der Maßnahmen gegen die Coronavirus-Pandemie verzeichnet, die ebenfalls die Übertragung des RSV verhinderten, während in der Saison 2022 / 2023 außergewöhnlich hohe Infektionszahlen beobachtet wurden [5].

Übertragung des Respiratorischen Synzytial-Virus

Das RSV wird hauptsächlich mittels Tröpfcheninfektion und in selteneren Fällen indirekt über kontaminierte Hände bzw. Oberflächen weitergegeben. Eine mögliche Übertragung über Gegenstände und Oberflächen ist besonders beim Hygienemanagement zur Prävention von RSV-Ausbrüchen beispielsweise in Kliniken von Bedeutung, da das Virus bis zu mehreren Stunden auf Kunststoffoberflächen oder Gegenständen wie Stethoskopen überlebt und infektiös bleibt [1].

Das RSV stellt aufgrund der meist asymptomatischen oder mild verlaufenden Infektionen kein bedeutsames Atemwegspathogen für Jugendliche und Erwachsene dar. Trotzdem kann diese Bevölkerungsgruppe ebenso wie gegen das RSV passiv immunisierte Kinder das Virus bereits einen Tag nach der Ansteckung übertragen, da die vorhandenen Antikörper keinen Schutz vor Infektionen der oberen Atemwege bieten. Diese Personen sind drei bis acht Tage ansteckend, während bei immuninkompetenten Patienten und Früh- / Neugeborenen ein Virusnachweis noch nach mehreren Wochen möglich ist [1].

Pathogenität des Respiratorischen Synzytial-Virus

Grundsätzlich repliziert das RSV in den zilienträgenden Epithelzellen der Schleimhäute der Atemwege. Jede RSV-Infektion beginnt in den oberen Atemwegen – in den Konjunktiven und Nasenschleimhäuten – und verlagert sich bei einem schweren Verlauf in die unteren Atemwege [1]. Zu den Infektionen der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infections, LRTI) gehören Bronchiolitis (Virus-bedingte Entzündung des Bronchialbaums) und Pneumonie. Mithilfe von zytotoxischen T-Zellen sowie sekretorischen und serologischen Antikörpern versucht der Körper das Virus schnell zu eliminieren und damit das Fortschreiten der Infektion in die unteren Atemwege zu verhindern. Säuglinge entwickeln dabei nur wenige RSV-neutralisierende Antikörper, doch werden gesunde Säuglinge im Regelfall durch die

maternalen Antikörper vor einem schweren Verlauf – gleichbedeutend mit einer ärztlich zu behandelnden RSV-bedingten LRTI – geschützt [6]. Bei Frühgeborenen besteht dieser Schutz meist nicht, sodass Frühgeburtlichkeit genauso wie bestehende Erkrankungen oder Anomalien das Risiko für das Auftreten einer RSV-bedingten LRTI erhöhen (siehe Abschnitt zu Risikofaktoren).

Bei einer RSV-Infektion infiltrieren als Immunreaktion Neutrophile die Atemwege und schütten proinflammatorische Zytokine aus. Neutrophile, die ca. 80 % des Zellinfiltrats in den Atemwegen von Kindern mit einer schweren RSV-bedingten Bronchiolitis ausmachen, verstärken mittels verschiedener Mechanismen die RSV-Infektion, indem sie eine vermehrte Bildung von Mukus, das Absterben von Atemwegsepithelzellen und die Obstruktion der Atemwege fördern [7]. Zusätzlich schädigen Riesenzellen – sogenannte Synzytien – das Atemwegsepithel in den betroffenen Atemwegen. Das F-Protein des RSV initiiert die Synzytienbildung, sodass infizierte benachbarte Epithelzellen miteinander verschmelzen und große Zellen mit mehreren Zellkernen entstehen, bevor diese absterben. Das geschädigte Atemwegsepithel, der daraus entstehende Zelldebris, die erhöhte Mukus-Bildung und die damit einhergehende Verengung der Bronchien verursachen die RSV-typischen Symptome wie Husten, Atemnot und in schweren Fällen Sauerstoffmangel mit einer einhergehenden Zyanose (Blaufärbung der Haut). Das begleitende Fieber ist dabei ein Kennzeichen der Immunreaktion des Körpers auf diese Infektion.

Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus

RSV-Infektionen können höchst unterschiedlich verlaufen – von asymptomatischen und einfachen Atemwegsinfektionen bis zu schweren Erkrankungen der unteren Atemwege. Einen großen Einfluss auf den Verlauf der Infektion haben zwei Faktoren: 1. Handelt es sich um eine Primärinfektion oder eine Reinfektion? 2. Sind gesunde Kinder / Erwachsene oder Risikopatienten betroffen (siehe Abschnitt zu Risikofaktoren)?

Bei den Reinfektionen, die aufgrund einer fehlenden langfristigen Immunität gegen das RSV häufig und in jedem Lebensalter auftreten können, verläuft die Erkrankung bei gesunden Jugendlichen und Erwachsenen meist asymptomatisch oder als sehr milde Erkrankung der oberen Atemwege. Bei Kindern sind bei Reinfektionen oftmals auch die unteren Atemwege betroffen; diese etwa drei bis zwölf Tage andauernden Erkrankungen verlaufen bei gesunden Kindern im Regelfall mild [1].

Primärinfektionen mit dem RSV können dagegen lebensbedrohlich sein. In den meisten Fällen leiden die Kinder unter eindeutigen klinischen Symptomen wie Fieber und Husten und bei schwereren Verläufen beispielsweise unter Atemnot. Durch diese Symptome ist eine RSV-Infektion für die erkrankten Kinder und ihre Eltern oder andere betreuende Personen sehr belastend und bringt die medizinische Versorgung der Kinder an ihre Grenzen. Daher gilt das RSV als eines der bedeutendsten pädiatrischen Atemwegspathogene [1].

Eine Primärinfektion beginnt gewöhnlich mit klassischen Symptomen einer Erkrankung der oberen Atemwege wie Schnupfen und nichtproduktivem Husten. Verlagert sich die Infektion nach ein bis drei Tagen in die unteren Atemwege, einschließlich dem Bronchialsystem der

Lunge, verschlimmert sich der Husten und wird produktiver. In der Folge haben die betroffenen Kinder Probleme Luft zu bekommen, ihre Atemfrequenz steigt und eine Dyspnoe kann entstehen. Bei einer überstandenen schweren RSV-Infektion können als Langzeitfolgen wiederkehrende Obstruktionen oder eine anhaltende bronchiale Hyperreagibilität auftreten. Außerdem verschlimmern sich bestehende Erkrankungen wie Asthma oder neurologische Erkrankungen während einer RSV-Infektion und beeinträchtigen somit zusätzlich die Gesundheit des Kindes [1].

Das RSV verursacht verschiedene Erkrankungen der unteren Atemwege, die als RSV-bedingte LRTI zusammengefasst werden und die einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion kennzeichnen. Zur RSV-bedingten LRTI, an der bis zu 20 % der erstmals mit RSV-infizierten Kinder erkranken, gehören Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobronchitis und ein keuchhustenähnliches Krankheitsbild [8]. Die Bronchiolitis ist dabei mit 58 % die häufigste Ursache für eine RSV-bedingte Hospitalisierung. Außerdem weisen bei Kindern unter einem Jahr 58 % der Hospitalisierungen aufgrund einer schweren akuten Atemwegsinfektion eine RSV-Diagnose auf. Bei Hospitalisierungen mit einer Bronchiolitis-Diagnose sind sogar 91 % RSV-bedingt [9].

Der Verlauf und die Symptome der einzelnen RSV-bedingten LRTI sind sehr individuell und erfordern durch rasche Änderungen des Krankheitszustands des Kindes eine regelmäßige Untersuchung sowie eine entsprechend variable Behandlung [1]. Im schlimmsten Fall können die Symptome einer RSV-bedingten LRTI einen lebensbedrohlichen Zustand zur Folge haben, der eine Beatmung unumgänglich macht (siehe Abschnitt zur Behandlung). In diesen Fällen sind die Atemwege aufgrund des Befalls mit dem RSV zu stark angegriffen und geschädigt: Die Atemwege sind verengt, bestimmte Lungenareale sind zu schlecht und andere dafür überbelüftet und das Ventilations-Perfusions-Verhältnis ist niedrig [1]. Dies führt zu einem unzureichenden Gasaustausch und einem Sauerstoffmangel (Hypoxämie) im Blut. Eine Zyanose, bei der die Haut des Kindes bläulich verfärbt ist, ist ein alarmierendes Anzeichen für diesen potenziell lebensbedrohlichen Zustand. In Deutschland mussten 2022 9,3 % der Kinder unter einem Jahr mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung beatmet oder zusätzlich mit Sauerstoff versorgt werden und bei 8,0 % war eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig [9].

Doch auch eine RSV-bedingte LRTI, die keine Beatmung erfordert oder auf der Intensivstation behandelt werden muss, ist für die Eltern oder anderen betreuenden Personen beängstigend, da ihr an Atemnot leidendes Kind bei den schnellen Atemzügen pfeifende und mitunter auch knisternde Geräusche macht. Bei der Bronchiolitis, einem der Krankheitsbilder der RSV-bedingten LRTI, verweigert das Kind zusätzlich das Trinken, leidet an Reflux und Erbrechen, ist daher dehydriert und in einem schlechten Allgemeinzustand [1]. Die RSV-bedingte Bronchiolitis ist der primäre Grund für eine Hospitalisierung und die Haupttodesursache bei Kindern unter zwei Jahren [7]; wie eine britische Studie berichtet starben ca. 1,7 % der hospitalisierten Kinder mit einer nachgewiesenen RSV-Infektion trotz der Beatmung und der unterstützenden Therapie im Krankenhaus [10].

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus

Nach Schätzungen waren 2015 weltweit ca. 33 Millionen Kinder unter fünf Jahren an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt, von denen etwa 3,2 Millionen hospitalisiert werden mussten [11]. RSV ist weltweit jährlich für 66.000 bis 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich [12]. Diese Zahlen beziehen sich dabei auf alle Kinder in der genannten Altersgruppe und grundsätzlich kann die RSV-Infektion bei allen Kindern schwer verlaufen. Allerdings entfällt ein Großteil der schweren Fälle einer RSV-Infektion (ca. 45 % der Hospitalisierungen und stationären Todesfälle) auf Kinder im Alter unter sechs Monaten [11].

In den Jahren 2019 bis 2022 mussten in Deutschland jährlich durchschnittlich etwa 18.000 Kinder unter einem Jahr mit einer RSV-bedingten Erkrankung als Hauptdiagnose im Krankenhaus behandelt werden – dies ergibt eine Hospitalisierungsrate von bis zu 28,6 pro 1.000 Kinder unter einem Jahr [9].

Bestimmte Kinder haben zudem ein erhöhtes Risiko, an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und somit für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Dazu gehören z. B. Frühgeborene, Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD. Bei hospitalisierten Kindern mit einer RSV-bedingten LRTI unter zwei Jahren war die Mortalitätsrate bei Frühgeborenen sechsmal, bei Kindern mit BPD zwanzigmal und bei Kindern mit CHD sechszwanzigmal gegenüber Kindern ohne bekanntes Risiko erhöht [1]. Folgend soll auf die einzelnen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-bedingten Erkrankung bei Kindern eingegangen werden.

Frühgeburtlichkeit

Als Frühgeburtlichkeit gilt eine Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) [13]. Bezüglich des Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion werden Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) bis zur vollendeten 35. SSW als besonders gefährdete Gruppe angesehen [14]. Die zugrundeliegenden (patho)physiologischen Ursachen dieser Prädisposition sind multifaktoriell und bestehen vor allem in den mit der Frühgeburtlichkeit verbundenen Abweichungen von der altersgerechten körperlichen Entwicklung: Hierzu gehören eine Unterentwicklung der Lungen und Atemwege, deren kleine Ausmaße eine physiologisch flache Atmung bedingen, ein unreifes Immunsystem sowie ein verminderter Nestschutz aufgrund einer schlechteren Versorgung mit schützenden maternalen Antikörpern [1, 15].

Das erhöhte Risiko frühgeborener Kinder im ersten Lebensjahr spiegelt sich in einer im Vergleich zu Reifgeborenen gesteigerten Letalität der RSV-Infektionen [1] und deutlich erhöhten Inzidenz schwerer RSV-bedingter Erkrankungen wider: Es treten häufiger Hospitalisierungen und Komplikationen auf, die Dauer der Behandlung ist länger und das Risiko für eine notwendige intensivmedizinische Versorgung ist erhöht [16]. Eine systematische Meta-Analyse, in der 31 Studien aus 16 Ländern mit insgesamt über 18.000 Kindern Berücksichtigung finden, kommt zu dem Schluss, dass ca. 31 % der wegen RSV und / oder

Bronchiolitis intensivmedizinisch aufgenommenen Kinder frühgeboren sind (GA < 37 Wochen) [17]. Im Vergleich zum Bevölkerungsanteil dieser Kinder (4,4–14,4 % je nach Land) stellt dies eine deutlich erhöhte Rate dar. Weiterhin ist das Risiko für die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bei Frühgeborenen im Vergleich zu termingeborenen Kindern statistisch signifikant erhöht. In einer weiteren Studie konnte bei Frühgeborenen unter sechs Monaten ein Risikoverhältnis von 2,6 bis 5,6 abhängig von der Alterskategorie und dem GA der Kinder gegenüber Reifgeborenen identifiziert werden [18].

Die Bedeutung der Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für einen schweren Verlauf bei einer RSV-Infektion wird ebenfalls durch die im Herbst 2023 überarbeitete S2k-Leitlinie „Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern“ verdeutlicht. Aufgrund des erhöhten Risikos bei Frühgeborenen mit einem GA bis 34 Wochen plus sechs Tage, die zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate alt sind, empfiehlt die Leitlinie bei diesen Kindern eine RSV-Prophylaxe [19]

Bronchopulmonale Dysplasie

Die BPD ist eine chronische Lungenerkrankung, die überwiegend in Verbindung mit Frühgeburtlichkeit, insbesondere bei niedrigem GA (nur selten bei einem GA > 32 Wochen), auftritt und mit einer signifikanten Morbidität einhergeht [20]. Die BPD wird auch als chronische Lungenerkrankung durch Frühgeburt bezeichnet. Erfordert die extreme Frühgeburtlichkeit eine Beatmung, kann diese aufgrund von beatmungsinduziertem Volutrauma, oxidativem Stress und prä- oder postnatalen Infektionen bei den Frühgeborenen eine anhaltende Entzündungsreaktion verursachen, die eine normale Reifung der Lunge behindert [21]. Durch die Beatmung wird die Lunge zusätzlich mechanisch geschädigt und ein einsetzendes Ungleichgewicht zwischen Lungenschädigung und -reparatur führt zur Entstehung der chronischen Lungenerkrankung BPD. Als Konsequenz müssen die betroffenen Neugeborenen über die Neonatalperiode hinaus für weitere Wochen bis Monate mit Sauerstoff versorgt werden [15, 22].

Kinder mit einer BPD sind anfälliger für respiratorische Infektionen und Erkrankungen. Dieses erhöhte Risiko ist auf die verminderte Lungenfunktion, veränderte Atemwegsarchitektur und das proinflammatorische Milieu in Lunge und Atemwegen zurückzuführen [15]. Aufgrund der bestehenden Schädigungen der Atemwege stellt die BPD einen der bedeutendsten Risikofaktoren für schwere Verlaufsformen einer RSV-Infektion dar. Dies zeigt sich an höheren Hospitalisierungsraten und -dauern, einem gesteigerten Auftreten von Komplikationen und Rehospitalisierungen nach der RSV-Infektion und einer zwanzigmal höheren Mortalitätsrate verglichen mit Kindern ohne bekanntem Risiko [1, 21, 23]. Aufgrund dieses erhöhten Risikos empfehlen neben der deutschen auch weitere nationale Leitlinien eine RSV-Prophylaxe bei Kindern im Alter von unter zwei Jahren mit einer BPD, die innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison behandelt wurde [19].

Hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler

Als weiterer Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bei Kindern in den ersten Lebensjahren gilt das Vorliegen bestimmter angeborener Herzfehler und Herzerkran-

kungen [14]. Mit einem hohen Risiko verbunden sind in erster Linie hämodynamisch relevante Herzfehler, insbesondere operations- oder interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonal-arterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose, sowie schwere Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie [19]. Diese kardialen Erkrankungen verändern die Atemmechanik, verursachen eine pulmonale Hypertonie, stören das Ventilations-Perfusions-Gleichgewicht oder bewirken eine Hypoxie. Als Auswirkungen des genannten CHD auf das respiratorische System erhöhen diese unmittelbar die Anfälligkeit für die zentralen, pulmonalen Manifestationen einer RSV-Infektion [24].

Für Neugeborene und Säuglinge mit hämodynamisch relevantem CHD wird übereinstimmend ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-bedingten Erkrankung mit höheren Hospitalisierungsraten, häufigeren Behandlungen auf der Intensivstation, Sauerstoffgaben und mechanischen Beatmungen sowie einer sechszwanzigmal höheren Mortalitätsrate verglichen mit Kindern ohne bekanntes Risiko berichtet [1, 21, 23].

Schwere chronische Lungenerkrankungen

Neben der BPD erhöhen weitere Lungenerkrankungen aufgrund der bestehenden Beeinträchtigungen der Lunge und / oder Atemwege das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bei Kindern [19]. Zu diesen schweren chronischen Lungenerkrankungen zählen neben der zystischen Fibrose auch Malformationen der Atemwege, da Kinder, die an einer dieser Erkrankungen leiden, vermehrt aufgrund einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt werden müssen [25]. Bei Kindern mit einer zystischen Fibrose unter zwei Jahren wurde sogar eine durchschnittlich über 3,2 Monate anhaltende verminderte Lungenfunktion nach überstandener RSV-Infektion gemessen [26].

Immunschwäche

Kinder mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt und Kinder, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, weisen unabhängig vom Alter ein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-bedingte LRTI auf [1], da das geschwächte Immunsystem die Virusreplikation unzureichend unterbinden und die Verlagerung in die unteren Atemwege meist nicht verhindern kann. Bei Kindern mit einer Immunschwäche, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden müssen, liegt der Anteil der Aufenthalte auf der Intensivstation bei bis zu 29 % und bis zu 21 % der Kinder benötigen eine Beatmung [26].

Neuromuskuläre Erkrankungen

Neuromuskuläre Erkrankungen sind häufig durch wiederkehrende Mikroaspiration und Muskelschwäche gekennzeichnet. Bedingt durch die Muskelschwäche haben die Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nicht nur ein vermindertes Atemvolumen, sondern können ebenfalls den Schleim aus den Atemwegen nur schlecht abhusten. Diese Umstände erhöhen genauso wie das geschwächte Immunsystem aufgrund der krankheitsbedingten Mangelernährung das Risiko für schwere Atemwegsinfektionen [27]. Neuromuskuläre Erkrankungen gelten daher auch bei RSV als Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Infektion bei Kindern: Neben einem erhöhten Anteil an Aufenthalten auf der Intensivstation werden auch prozentual mehr Beatmungen bei Kindern unter zwei Jahren mit einer

neuromuskulären Erkrankung, die aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert wurden, dokumentiert [26, 27].

Trisomie 21

Kinder mit Trisomie 21 sind generell anfälliger für Infektionen der Atemwege, da die chromosomale Aberration mit einem geschwächten Immunsystem einhergeht. Zudem weist ein Großteil der betroffenen Kinder eine anatomische Anomalie der Atemwege auf [28]. Daher haben Kinder mit Trisomie 21 ein erhöhtes Risiko für RSV-bedingte Hospitalisierungen [26]. Der Krankenhausaufenthalt bei diesen Kindern ist dabei im Durchschnitt länger und die Behandlung der RSV-bedingten Erkrankung erfordert häufiger eine Beatmung [26].

Fazit

Unterschiedliche Grunderkrankungen sowie Frühgeburtlichkeit erhöhen unmittelbar das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bei Kindern im Alter von unter einem Jahr. All diese Kinder mit einem oder mehreren der beschriebenen Risikofaktoren haben gemeinsam, dass sie im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion geschützt werden sollten.

Behandlung einer Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus

Eine gezielte ursächliche Therapie zur Behandlung einer Infektion mit dem RSV existiert nicht; die Behandlung erfolgt rein symptomatisch. Zu dieser symptomatischen Therapie gehören bei einer milden Erkrankung der oberen Atemwege eine ausreichende Flüssigkeitsversorgung, Nasenspülungen / -tropfen und die Gabe von Schmerzmitteln, Fiebersenkern und Hustenstillern [1].

Bei einer RSV-bedingten LRTI mit Atemnot und Sauerstoffmangel sind weitere Interventionen notwendig. Dazu gehören je nach Ausprägung der Erkrankung Sauerstoffgaben, Atemunterstützungen mit Continuous-Positive-Airways-Pressure-Masken oder Intubation / Beatmung. Die Inhalation von Bronchodilatoren wie Adrenalin wird teilweise bei Kindern mit einer Dyspnoe angewendet, da so das Atmen erleichtert wird, doch haben die Bronchodilatoren keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf [1].

Die derzeitige Behandlung einer RSV-bedingten LRTI ist auf eine genaue Überwachung des Kindes mit den beschriebenen Möglichkeiten zur Linderung der Symptome und der Aufrechterhaltung der Sauerstoffsättigung limitiert, da keine wirksame antivirale Therapie verfügbar ist.

Prophylaxe einer Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus

Da kausale und wirkungsvolle Therapien bei RSV-bedingten Atemwegserkrankungen fehlen, wird als weiterer Ansatz die Prävention einer RSV-Infektion verfolgt. Die Entwicklung eines RSV-Impfstoffs zur aktiven Immunisierung von Kindern zum Schutz vor Primärinfektionen war bislang nicht erfolgreich. Es wurden und werden zahlreiche Impfstoffe getestet, die auf unterschiedlichen Ansätzen basieren (inaktiviert, attenuiert lebend, Untereinheit des Virus,

chimär oder Vektor- bzw. Nukleinsäure-Impfstoffe). Allerdings besteht die Schwierigkeit, durch die Impfung einen ausreichend hohen Anti-RSV-Antikörper-Titer sowie eine T-Helferzellen-Typ1-Antwort zu induzieren. Ein Impfstoff in den 1960er-Jahren mit inaktiviertem RSV erhöhte die Raten für schwere RSV-bedingte Erkrankungen, anstatt sie zu verhindern. Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Entwicklung eines Impfstoffs für RSV-naive Kinder wird ebenfalls an Impfungen für die Mütter in der Schwangerschaft geforscht [14]. Mit Abrysvo[®] wurde am 23.08.2023 der erste Impfstoff zur RSV-Prophylaxe bei Kindern unter sechs Monaten durch eine aktive Immunisierung der Mütter zugelassen [29]. Eine Studie zeigte eine Wirksamkeit von 57,1 % hinsichtlich der RSV-bedingten LRTI innerhalb von 90 Tagen nach der Geburt, doch zeigten 90 % der Kinder weder angeborene Malformationen / Anomalien noch neonatale Probleme und 94,3 % der Kinder wiesen ein GA ≥ 37 Wochen auf [30]. Daten für Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion liegen somit nicht vor, sodass keine Aussagen zur Wirksamkeit von Abrysvo[®] bei der erstattungsfähigen Population von Nirsevimab getätigt werden können. Es ist allerdings davon auszugehen, dass eine RSV-Prophylaxe mittels einer aktiven Immunisierung der Mütter frühgeborene Kinder nicht effektiv schützt, da sie unzureichend mit maternalen Antikörpern versorgt sind.

Den aktuellen Behandlungsstandard bei Kindern mit Bedarf einer Sekundärprophylaxe stellt die passive Immunisierung vor der RSV-Saison dar.

Palivizumab

Palivizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen eine hochkonservierte Region der extrazellulären Domäne des RSV-F-Proteins gerichtet ist und damit die Fusion des Virus mit der Wirtszelle verhindert (siehe Modul 2). Palivizumab ist für die Prophylaxe bei Kindern mit einem hohen Risiko für RSV-bedingte Erkrankungen seit 1999 in Europa zugelassen. Dazu zählen Kinder, die in der 35. SSW oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate sind, und Kinder unter zwei Jahren, die innerhalb der letzten sechs Monate wegen einer BPD behandelt wurden oder einen hämodynamisch relevanten CHD aufweisen [31].

Aufgrund seiner Halbwertszeit muss Palivizumab einmal im Monat während einer RSV-Saison verabreicht werden, wobei die erste intramuskuläre Injektion im Regelfall vor Beginn des Zeitraums mit einem erhöhten RSV-Infektionsrisikos erfolgen sollte. Bei einer durchschnittlichen RSV-Saison von November bis März ergibt das fünf Injektionen für die Kinder. Sollte das Ein-Monats-Intervall zwischen den einzelnen Injektionen überschritten werden, besteht potenziell das Risiko für eine Durchbruchinfektion der unteren Atemwege, da die Konzentration von Palivizumab eventuell nicht mehr zum Schutz vor schweren RSV-bedingten Erkrankungen ausreicht [32, 33]. Bei einer sachgemäßen Anwendung von Palivizumab konnten Placebo-kontrollierte Studien eine Reduzierung von Hospitalisierungen aufgrund schwerer RSV-bedingten Erkrankungen bei Kindern mit erhöhtem Risiko zeigen [31]. Palivizumab schützt nicht generell vor einer RSV-Infektion, sondern sorgt für eine Minimierung des Risikos einer RSV-bedingten LRTI bei Kindern. Dabei ist Palivizumab grundsätzlich gut verträglich; bei der Anwendung sind Anaphylaxie und Hypersensitivität die

schwerwiegendsten Nebenwirkungen. Sehr häufig treten Hautausschlag und Pyrexie und häufig Apnoe sowie Reaktionen an der Einstichstelle auf. Zu weiteren gelegentlichen Nebenwirkungen zählen Thrombozytopenie, Krampfanfälle und Urtikaria [31].

Palivizumab-Eignung

Vor Nirsevimab war mit Palivizumab nur ein Antikörper zur Prophylaxe vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion in Deutschland erhältlich. Obwohl das RSV wie bereits beschrieben für viele Kinder bei ihrem ersten Kontakt mit dem Virus eine ernste Gefahr darstellt (siehe Abschnitt zu Risikofaktoren), ist Palivizumab nur bei Frühgeborenen im Alter von unter sechs Monaten und einem GA von ≤ 35 Wochen sowie Kindern mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD zugelassen [31]. Zusätzlich wurde die Anwendung von Palivizumab durch einen im Jahr 2008 vom G-BA beschlossenen Therapiehinweis weiter eingegrenzt, da aus Sicht des G-BA und auf Basis der damals vorliegenden Evidenz nur bei folgenden Kindern eine wirtschaftliche Verordnung von Palivizumab gegeben war [34]:

- Kinder im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen BPD begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika.
- Kinder im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonal-venöser Stauung).
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 28. SSW geboren wurden.
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene ab der 29. SSW bis zur vollendeten 35. SSW geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren. Zu fordern sind mindestens zwei Risikofaktoren wie z. B. schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.

Vergleichbare Empfehlungen fanden sich auch in entsprechenden Leitlinien. So hob die bis Herbst 2023 geltende S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bei Frühgeborenen und Kindern mit einer chronischen Lungenerkrankung, angeborenen Herzerkrankungen, neuromuskulären Erkrankungen, Immunschwäche oder chromosomalen Aberrationen hervor. Eine uneingeschränkte Empfehlung von Palivizumab erfolgte jedoch nur bei Kindern mit einer mittleren bis schweren BPD, hämodynamisch relevantem CHD oder Frühgeborenen mit einem GA < 29 Wochen [35].

Als Reaktion auf die Zulassung von Nirsevimab im Oktober 2022 wurden sowohl die S2k-Leitlinie als auch der Therapiehinweis überarbeitet [19, 36]. Gemäß der im November 2023 gefassten Neufassung des Therapiehinweises ist eine RSV-Prophylaxe mit einem gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpers unter anderem wirtschaftlich bei „Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 (+6)) geboren wurden“ [36]. Mit dieser Änderung müssen bei Frühgeborenen keine weiteren Faktoren vorliegen, die das Risiko weiter erhöhen; die Frühgeburtlichkeit als alleiniger Risikofaktor wird als ausreichend angesehen, um eine RSV-Prophylaxe zu indizieren. Eine entsprechende Empfehlung für eine Gabe von Palivizumab oder Nirsevimab bei Frühgeborenen im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison und einem GA von bis zu 34 Wochen plus sechs Tage ist ebenfalls in der im Herbst 2023 veröffentlichten deutschen S2k-Leitlinie enthalten [19]. Aufgrund dessen schränken die aktuelle Fassung der Leitlinie und der angepasste Therapiehinweis die Anwendung von Palivizumab verglichen mit der Zulassung nicht mehr weiter ein. Eine Palivizumab-Eignung ergibt sich seit Herbst 2023 rein aus dem Zulassungstext von Palivizumab.

Charakterisierung der Zielpopulation

Das RSV ist weltweit verbreitet und tritt gleichermaßen bei Männern und Frauen aller Altersgruppen auf. Allerdings unterscheiden sich die primären RSV-Infektionen im Kleinkindalter von den Reinfektionen, die in jedem Lebensalter auftreten können. Während Primärinfektionen ernstzunehmende Erkrankungen mit potenziell schweren und gesundheitsgefährdenden Verläufen für Kinder darstellen, verlaufen die Reinfektionen bei gesunden Erwachsenen häufig als asymptomatische oder milde Infektion der oberen Atemwege (siehe Abschnitt zu Infektionen).

Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“ [4].

Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV (siehe Modul 2). Somit wird durch Nirsevimab eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 SGB V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben.

Das vorliegende Dossier bezieht sich daher ausschließlich auf den erstattungsfähigen Einsatz von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion als sogenannte Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Kinder mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer Frühgeburt oder einer oder mehrerer Grunderkrankungen wie BPD, hämodynamisch relevanter CHD, Trisomie 21, Immunschwäche, neuromuskulärer Erkrankung oder schwerer chronischer Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 3.1.2) stellen die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers dar.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bronchiolitis und andere Infektionen der unteren Atemwege (Oberbegriff: LRTI) gelten weltweit als eine der größten gesundheitlichen Belastung und Todesursache bei Kindern unter fünf Jahren [11]. In Industrieländern sind sie der Hauptgrund für Hospitalisierungen bei unter Einjährigen [37]. Hauptauslöser für LRTI ist das RSV, das als eines der bedeutendsten pädiatrischen Atemwegspathogene gilt [1, 11]. Es ist keine kausale RSV-spezifische Behandlung verfügbar, obwohl jährlich weltweit ca. 33 Millionen Kinder unter fünf Jahren an einer RSV-bedingten LRTI erkranken, von denen etwa 3,2 Millionen hospitalisiert werden müssen [11]. Das RSV ist für bis zu 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich [12]. Die Behandlung der Symptome einer RSV-Infektion einschließlich der Gabe von Schmerzmitteln, Fiebersenkern und Hustenstillern sowie die Sauerstoffgabe oder Beatmung von Kindern mit einer schweren LRTI sind die einzigen Möglichkeiten, um den erkrankten Kindern zu helfen und weiteren Komplikationen vorzubeugen.

Eine Prophylaxe mit Palivizumab, des zweiten neben Nirsevimab zugelassenen Antikörpers zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, ist im Rahmen der ersten RSV-Saison nur für Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD sowie bei Frühgeborenen unter sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison und mit einem GA ≤ 35 Wochen zugelassen [31]. Aufgrund der Palivizumab-Gabe haben diese Kinder ein geringeres Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung und einer damit einhergehenden Hospitalisierung während der ersten RSV-Saison. Allerdings schützt Palivizumab ausschließlich, wenn es – bedingt durch die Halbwertszeit – monatlich verabreicht wird [31]. Dies bedeutet einen hohen Aufwand für die Eltern / betreuende Personen und das medizinische Personal, da bei einer durchschnittlichen RSV-Saison fünf Injektionen von Palivizumab anfallen. Außerdem besteht potenziell das Risiko von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, sobald eine Injektion verpasst bzw. verspätet verabreicht wird [32, 33]. Kinder, die grundsätzlich für Palivizumab geeignet sind, haben somit einen ungedeckten therapeutischen Bedarf an einer RSV-Prophylaxe, die durch eine Reduktion der benötigten Injektionen eine Entlastung für die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal darstellt, durch eine längere Halbwertszeit des Antikörpers anhaltend schützt und das potenzielle Risiko für Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege minimiert.

Bei Kindern, bei denen trotz vorhandener Risikofaktoren wie einer Immunschwäche oder einer neuromuskulären Grunderkrankung Palivizumab nicht zugelassen ist, besteht keine Möglichkeit zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der

ersten RSV-Saison. Somit werden diese Kinder ebenso wie Kinder ohne Risikofaktoren nur symptomatisch behandelt und falls notwendig beatmet. Diese Behandlung verhindert weder das Fortschreiten der Erkrankung noch beugt sie Hospitalisierungen und/oder schwerwiegenden Komplikationen vor.

Fazit zum therapeutischen Bedarf bei Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus

Unabhängig von der Eignung für Palivizumab besteht bei allen Kindern unter einem Jahr ein hoher therapeutischer Bedarf zur Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion.

Für Kinder mit einer Palivizumab-Eignung, ihre Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal ist die hohe Anzahl an benötigten Injektionen belastend und bei einer verspäteten oder verpassten Palivizumab-Gabe können potenziell Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege auftreten. Der hohe therapeutische Bedarf ist bei diesen Kindern daher in der Verminderung der benötigten Injektionen begründet.

Für Kinder ohne Palivizumab-Eignung war vor der Zulassung von Nirsevimab weder eine Prophylaxe noch eine RSV-spezifische Behandlung verfügbar. Daher besteht bei diesen Kindern – mit und ohne Risikofaktoren – ein hoher therapeutischer Bedarf, um RSV-bedingte LRTI während der ersten RSV-Saison zu verhindern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nirsevimab

Nirsevimab ist ein RSV-neutralisierender Antikörper, der für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion zugelassen ist [4].

In einer Studie mit Frühgeborenen (GA zwischen 29 und 35 Wochen) konnte die Nirsevimab-Prophylaxe das Risiko einer ärztlich behandelten RSV-bedingten LRTI um 70,1 % gegenüber einer Placebo-Gabe reduzieren. Die Wirksamkeit von Nirsevimab zeigte sich auch bezüglich der RSV-bedingten Hospitalisierung, deren Risiko um 78,4 % niedriger als bei Placebo war [38]. Somit schützt Nirsevimab zuverlässig vor schweren Verläufen von RSV-Infektionen. Dabei weist Nirsevimab eine gute und mit einem Placebo vergleichbare Verträglichkeit auf. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse festgestellt, die mit der Gabe von Nirsevimab assoziiert waren [38].

Nirsevimab bindet und neutralisiert RSV besser als Palivizumab, der einzigen anderen verfügbaren RSV-Prophylaxe (siehe Modul 2). Zudem ist die Halbwertszeit von Nirsevimab aufgrund von Modifikationen deutlich länger, sodass die serologische Konzentration während der gesamten RSV-Saison ausreichend hoch ist, um vor RSV-bedingten LRTI und Hospitalisierungen zu schützen [38]. Somit deckt Nirsevimab den therapeutischen Bedarf bei Palivizumab-geeigneten Kindern unter einem Jahr, da eine einmalige Injektion von Nirsevimab die Kinder für die gesamte RSV-Saison vor schweren Verläufen schützt. Die einmalige Gabe von Nirsevimab bedeutet eine geringere Belastung für die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal verglichen mit dem monatlich verabreichten Palivizumab und eine Vermeidung von Durchbruchinfektionen der unteren

Atemwege, wie sie potenziell bei der Verwendung von Palivizumab auftreten könnten [32, 33].

Nirsevimab ist für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison zugelassen und kann somit als erster Wirkstoff zum Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI und Hospitalisierung bei allen Kindern eingesetzt werden. Eine Erstattungsfähigkeit liegt bei allen Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung vor [39]. Eltern oder andere betreuende Personen von Kindern mit Risikofaktoren wie einer Immunschwäche können durch die Gabe von Nirsevimab das Risiko für eine potenziell lebensbedrohliche Infektion der Atemwege bei ihren Kindern minimieren. Nirsevimab verhindert die Progression der RSV-Infektion in die unteren Atemwege bei Kindern mit oder ohne Risikofaktoren. Durch den Einsatz von Nirsevimab können alle Kinder vor einem schweren Verlauf der RSV-Infektion geschützt werden, sodass ebenfalls pädiatrische Einrichtungen im pädiatrischen Gesundheitssystem entlastet werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In diesem Abschnitt werden die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung dargelegt. Im vorliegenden Dossier handelt es sich bei der Erkrankung um eine RSV-Infektion und deren schwere Verläufe bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison. Da sich grundsätzlich alle Kinder im Alter von unter einem Jahr mit RSV infizieren können und theoretisch diese Infektion einen schweren Verlauf nehmen kann, werden in dem vorliegenden Abschnitt alle Kinder unter einem Jahr abgeleitet durch die Anzahl der Lebendgeburten betrachtet und keine Einschränkung auf das Anwendungsgebiet von Nirsevimab vorgenommen.

Nirsevimab verhindert schwere Verläufe von RSV-Infektionen bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison. Durch die Fokussierung des Anwendungsgebiets von Nirsevimab auf die erste RSV-Saison der Kinder in diesem Modul dient in diesem Abschnitt die Inzidenz pro Jahr als Populationsbezug. Grundsätzlich besteht bei allen Kindern bei einer Primärinfektion mit RSV das Risiko an einer ärztlich zu behandelnden RSV-bedingten LRTI zu erkranken und aufgrund dessen ins Krankenhaus und gegebenenfalls auf die Intensivstation eingeliefert zu werden. Aufgrund dessen ist in Tabelle 3-1 die Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland der Jahre 2018 bis 2022 und die Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion dargestellt. Da die Kinder nicht routinemäßig auf RSV getestet werden, liegt keine valide Erhebung für die

Inzidenz der RSV-Infektionen vor und die Anzahl muss theoretisch bestimmt werden. Für die Berechnung der Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion wurde eine Infektionsrate von 60 % bei Kindern unter einem Jahr angenommen, da sich laut Robert Koch-Institut (RKI) 50–70 % der Kinder in ihrem ersten Lebensjahr mit RSV infizieren [1].

Tabelle 3-1: Übersicht der Anzahl der Lebendgeburten und der Kinder unter einem Jahr mit einer RSV-Infektion in den Jahren 2018 bis 2022

Jahr	Anzahl der Lebendgeburten [40]	Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion ¹
2018	787.523	472.514
2019	778.090	466.854
2020	773.144	463.886
2021	795.492	477.295
2022	738.819	443.291
Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022	774.614	464.768

¹ Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion entspricht 60 % der Anzahl der Lebendgeburten, da eine RSV-Infektionsrate von 50–70 % bei Kindern unter einem Jahr angenommen wird [1].
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

In Deutschland wurden zwischen 2018 und 2022 durchschnittlich 774.614 Lebendgeburten verzeichnet, die sich somit theoretisch jährlich mit RSV hätten infizieren können. Unter Berücksichtigung einer Inzidenz von 60 % könnten sich durchschnittlich 464.768 Kinder pro Jahr tatsächlich infiziert haben (siehe Tabelle 3-1).

In Tabelle 3-2 wird die Inzidenz der Ereignisse präsentiert, die einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion kennzeichnen: Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierung, RSV-bedingten Behandlung auf der Intensivstation und einer RSV-bedingten Beatmung bzw. Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff. Die Anzahl an RSV-bedingten LRTI wird aus einer angenommenen Inzidenzrate von 20 % [8] bei allen Kindern mit einer RSV-Infektion berechnet. Die anderen Parameter wurden von den Kennzahlen publiziert von Wick et al. abgeleitet, die auf Abfragen beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) beruhen [9]. Unter der Annahme einer einmaligen jährlichen RSV-bedingten Hospitalisierung werden die Fallzahlen mit der Anzahl der Kinder gleichgesetzt. Bei der für die Publikation durchgeführten InEK-Abfrage wurden durch die Berücksichtigung der RSV-spezifischen ICD-10-Codes J12.1 (Pneumonie durch RSV), J20.5 (Akute Bronchitis durch RSV) und J21.0 (Akute Bronchiolitis durch RSV) als Hauptdiagnose und einer Begrenzung des Alters auf < 1 Jahr die Angaben zu den RSV-bedingten Hospitalisierungen der Jahre 2019 bis 2022 gewonnen [9]. Das Filtern auf Intensivfälle oder auf eine Beatmungszeit von mindestens einer Stunde lieferten weitere Informationen.

Tabelle 3-2: Anzahl der Kinder unter einem Jahr mit einem Ereignis, das den Verlauf einer schweren RSV-Infektion kennzeichnet

Jahr	Anzahl der Kinder mit einer RSV-bedingten:			
	LRTI ¹	Hospitalisierung (Anteil der Jungen) [9]	Behandlung auf der Intensivstation [9]	Beatmung bzw. Sauerstoffzufuhr [9]
2019	93.371	20.269 (56,5 %)	1.067	774
2020	92.777	11.429 (56,7 %)	807	775
2021	95.459	22.644 (56,3 %)	1.482	1.572
2022	88.658	18.836 (57,1 %)	1.506	1.747
Mittelwert der Jahre 2019 bis 2022	92.566	18.295 (56,7 %)	1.216	1.217

¹ Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI entspricht 20 % der Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion (siehe Tabelle 3-1) [8].
LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Obwohl Kinder mit bestimmten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bereits eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten können, müssen in Deutschland durchschnittlich pro Jahr über 18.000 Kinder unter einem Jahr wegen einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt werden und etwa 1.200 dieser Kinder benötigen eine intensivmedizinische Betreuung (siehe Tabelle 3-2). Hinsichtlich der Häufigkeit eines schweren Verlaufs bestehen Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Jungen haben ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion als Mädchen [1]. Dies zeigt sich an dem durchschnittlichen Anteil von 56,7 % bei den RSV-bedingten Hospitalisierungen, die bei Jungen dokumentiert wurden (siehe Tabelle 3-2).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Anzahl an schweren Verläufen einer RSV-Infektion hängt von mehreren Faktoren ab. Entscheidend ist die Anzahl an Geburten des jeweiligen Jahres, der Anteil dieser Kinder mit einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und das Ausmaß der RSV-Saison. In den nächsten Jahren sind keine Einflüsse absehbar, die Auswirkungen auf die Anzahl an Kindern mit einem erhöhten Risiko hätten. Daher wird bezüglich dieses Faktors keine Änderung der Anzahl an Kindern mit einer RSV-bedingten LRTI in den kommenden Jahren angenommen. Ähnliches gilt für die Geburtenrate: Zwar schwankte die Anzahl an Lebendgeburten in den letzten fünf Jahren zwischen 738.819 und 795.492 doch ist keine eindeutige Tendenz erkennbar [40]. Aufgrund dessen werden die in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 abgebildeten Durchschnittswerte mit einer Anzahl an Lebendgeburten von 774.614, einer Anzahl an Kindern mit einer RSV-Infektion von 464.768 und einer Anzahl an Kindern mit einer RSV-bedingten LRTI von 92.566, gebildet aus den Zahlen der letzten Jahre, auch für den Zeitraum bis 2029 übernommen (siehe Tabelle 3-3). Die Anzahl der

Kinder mit einer RSV-Infektion ist dabei vom Ausmaß der jeweiligen RSV-Saison abhängig und kann stark von den hier präsentierten Zahlen abweichen.

Tabelle 3-3: Prognostizierte Anzahl der Lebendgeburten und der Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion bzw. einer RSV-bedingten LRTI für die Jahre 2024 bis 2029

Jahr	Anzahl der Lebendgeburten [40]	Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion ¹	Anzahl der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI ²
2024	774.614	464.768	92.566
2025	774.614	464.768	92.566
2026	774.614	464.768	92.566
2027	774.614	464.768	92.566
2028	774.614	464.768	92.566
2029	774.614	464.768	92.566

¹ Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion entspricht 60 % der Anzahl der Lebendgeburten, da eine RSV-Infektionsrate von 50–70 % bei Kindern unter einem Jahr angenommen wird [1].

² Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI entspricht 20 % der Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion [8].

LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie ¹ (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nirsevimab (Beyfortus®)	<u>Population 1A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	59.645 bis 75.912	52.070 bis 66.271
	<u>Population 2A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	1.278 bis 1.356	1.116 bis 1.184

¹ Auf Grundlage der Festlegung der zVT des G-BA [39] wird die Anzahl der Kinder in der GKV in der erstattungsfähigen Zielpopulation für die Populationen 1A und 2A im Anwendungsgebiet dargestellt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Nirsevimab dient der Prävention und nicht der Behandlung von schweren RSV-bedingten Erkrankungen der Atemwege. Somit definiert nicht die Inzidenz der RSV-Infektionen oder RSV-bedingten Hospitalisierungen die Zielpopulation im vorliegenden Dossier, sondern die Anzahl an Kindern, die aufgrund des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion mit Nirsevimab zu behandeln sind. Folgend wird die Anzahl an Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine RSV-bedingte LRTI schrittweise für die beiden vom G-BA festgelegten Populationen 1A und 2A – abhängig von der Eignung für eine Palivizumab-Prophylaxe – berechnet.

Schritt 1: Anzahl der Lebendgeburten

Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“ [4]. Somit kann Nirsevimab nur bei Kindern unter einem Jahr angewendet werden, da sich nur bei diesen Kindern um die erste RSV-Saison handelt. Aus diesem Grund dient die Anzahl an Lebendgeburten eines Jahres als Basis zur

Berechnung der Zielpopulation von Nirsevimab. Die Anzahl von Lebendgeborenen wird vom Statistischen Bundesamt veröffentlicht. Demnach kamen im Zeitraum von 2018 bis 2022 durchschnittlich 774.614 Kinder in Deutschland lebend zur Welt (siehe Tabelle 3-1) [40].

Schritt 2-1: Anzahl der Kinder in der Population 1A

Die Population 1A beinhaltet alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, die für Palivizumab geeignet sind: Kinder mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD sowie Frühgeborene, die zu Beginn der RSV-Saison unter sechs Monate alt sind und ein GA von ≤ 35 Wochen aufweisen.

Zur Bestimmung der Anzahl der Kinder in der Population 1A wurde eine Datenbankabfrage beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) durchgeführt. Dabei wurde der Anteil der Kinder, die zwischen 2015 und 2019 geboren und in ihrem ersten Lebensjahr mit Palivizumab zur RSV-Prophylaxe immunisiert wurden, ermittelt. Die Datenbank des WIG2 ist eine anonymisierte Datenbank des Gesundheitswesens und enthält die Angaben von etwa vier Millionen Personen aus allen Teilen Deutschlands, die in verschiedenen gesetzlichen Krankenversicherungen versichert sind. Der Datensatz des WIG2 ist insbesondere bezüglich Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentativ für die deutsche GKV-Population. Aus diesem Grund wird der bei der WIG2-Datenbankabfrage ermittelte Anteil von 1,3 % der Kinder mit einer Palivizumab-Immunisierung für die Herleitung der Größe der Population 1A auf alle Lebendgeburten in Deutschland übertragen.

Dieser Anteil von 1,3 % bildet mutmaßlich überwiegend Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD sowie Frühgeborene mit einem GA < 29 Wochen ab, da erst die 2023 überarbeitete deutsche S2k-Leitlinie und der im gleichen Jahr geänderte Therapiehinweis des G-BA eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab auch bei Frühgeborenen mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen und ohne weitere Risikofaktoren empfohlen bzw. ermöglicht hat (siehe Abschnitt zur Palivizumab-Eignung). Aus diesem Grund wird zur Herleitung der Anzahl der Kinder in der Population 1A zusätzlich der Anteil der Frühgeborenen berücksichtigt.

Bezüglich dieses Anteils liegen für Deutschland nur Daten für ein GA bis einschließlich Woche 36 vor [41, 42]. Somit werden zwar einige Kinder berücksichtigt, für die Nirsevimab zur Sekundärprophylaxe nicht angezeigt ist (Kinder mit einem GA von 36 Wochen) [39], dennoch stellen diese Angaben die beste verfügbare Näherung dar. Im Jahr 2015 betrug der Anteil an Frühgeborenen mit einem GA ≤ 36 Wochen im Verhältnis zu allen Lebendgeborenen 8,5 % [41], die Angaben für weitere Jahre liegen in einer vergleichbaren Größenordnung (2019: 8,2 % und 2020: 7,7 % [42]). Im vorliegenden Dossier wird daher eine Spanne von 7,7–8,5 % für den Anteil der Frühgeborenen verwendet.

Zur Berechnung der Anzahl der Kinder in Population 1A wird für die untere Spanne der niedrigere Anteil der Frühgeborenen (7,7 %) und für die obere Spanne die Summe des höheren Anteils der Frühgeborenen (8,5 %) und der mit Palivizumab immunisierten Kinder

(1,3 %) und somit ein Anteil von 9,8 % verwendet. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 59.645 bis 75.912 Kindern unter einem Jahr, die für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab geeignet sind.

Schritt 2-2: Anzahl der Kinder in der Population 2A

Die Population 2A umfasst alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion, die nicht für Palivizumab geeignet sind: Kinder mit Trisomie 21, einer neuromuskulären Erkrankung, einer Immunschwäche oder einer schweren Lungenerkrankung wie einer zystischen Fibrose (siehe Abschnitt 3.1.2). Aus diesem Grund werden für den Anteil der Einjährigen an der Population 2A die Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren addiert:

- Trisomie 21: 0,12 % [43]
- Angeborener primärer Immundefekt: 0,01 % [44]
- Zystische Fibrose: 0,02 % bis 0,03 % [45]
- Neuromuskuläre Erkrankungen²: 0,015 % [46, 47]

Dies ergibt einen Anteil von 0,165 % bis 0,175 % und somit 1.278 bis 1.356 Kinder in der Population 2A.

Schritt 3: Anteil der Kinder in der gesetzlichen Krankenversicherung

Zur Ermittlung des Anteils der Kinder in der GKV wurde der Anteil der Versicherten in der GKV an der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2022 berechnet. 73.629.888 Personen waren Mitglied in der GKV [48]. Das entspricht einem Anteil von 87,3 % unter Berücksichtigung einer deutschen Gesamtbevölkerung von 84.358.845 (Stand Dezember 2022) [49].

Schritt 3-1: Anzahl der Kinder mit Palivizumab-Eignung in der gesetzlichen Krankenversicherung (Population 1A)

Schritt 2-1 hat eine Anzahl von 59.645 bis 75.912 Kindern ergeben, die für Palivizumab im Rahmen der ersten RSV-Saison geeignet sind. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,3 % ergibt sich eine Anzahl von 52.070 bis 66.271 Kindern in der GKV bei der Population 1A.

Schritt 3-2: Anzahl der Kinder ohne Palivizumab-Eignung in der gesetzlichen Krankenversicherung (Population 2A)

Schritt 2-2 hat eine Anzahl von 1.278 bis 1.356 Kindern ergeben, die trotz des erhöhten Risikos im Rahmen der ersten RSV-Saison nicht für Palivizumab geeignet sind. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,3 % ergibt sich eine Anzahl von 1.116 bis 1.184 Kindern in der GKV bei der Population 2A.

² Für die Berechnung der Häufigkeit der neuromuskulären Erkrankungen wurden die Inzidenzen der spinalen Muskelatrophien [46] und der angeborenen Muskeldystrophien [47] addiert.

Schrittweise Berechnung der Zielpopulation von Nirsevimab

In Tabelle 3-5 sind die einzelnen Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation von Nirsevimab zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Schrittweise Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Population	Untere Spanne		Obere Spanne	
		Anteil	Patientenzahl	Anteil	Patientenzahl
1	Anzahl der Lebendgeburten	-	774.614	-	774.614
Population 1A: Palivizumab-Eignung					
2-1	Anzahl der Kinder in Population 1A	7,7 %	59.645	9,8 %	75.912
3-1	Anzahl der Kinder in Population 1A in der GKV	87,3 %	52.070	87,3 %	66.271
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
2-2	Anzahl der Kinder in Population 2A	0,165 %	1.278	0,175 %	1.356
3-2	Anzahl der Kinder in Population 2A in der GKV	87,3 %	1.116	87,3 %	1.184
Die Herleitungen und Annahmen zur Ermittlung der Anteile und Anzahlen sind im Text beschrieben. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Angaben zur Unsicherheit

Die Berechnung der beiden Zielpopulationen erfolgte anhand valider Quellen und Annahmen sowie der besten für Deutschland verfügbaren Evidenz. Allerdings bestehen naturgemäß gewisse Unsicherheiten, die sich z. B. aus der limitierten Verfügbarkeit von Kennzahlen ergeben. Diesen Unsicherheiten wurde durch die Angabe von Spannen Rechnung getragen.

Für die Herleitung der Zielgröße der Population 1A wurde bei einer WIG2-Datenbankabfrage der Anteil der mit Palivizumab immunisierten Kinder, die in den Jahren 2015 bis 2019 geboren wurden, ermittelt. Da vor 2023 nur Kinder mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD sowie Frühgeborene mit einem GA < 29 Wochen eindeutig für Palivizumab geeignet waren [34, 35] und Frühgeborene mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen daher größtenteils in diesem Anteil nicht enthalten sind, wurde zusätzlich die Anzahl an Frühgeborenen berücksichtigt. Frühgeborene mit einem GA bis zu einem GA von 35 Wochen sind gemäß der seit Herbst 2023 geltenden Empfehlungen ebenfalls uneingeschränkt für eine RSV-Prophylaxe geeignet [19]. Durch dieses Vorgehen kommt es zu Unsicherheiten bezüglich der Größe der Population 1A.

Einige der Kinder werden aufgrund der Überschneidung der Risikofaktoren (sowohl BPD als auch Frühgeburtlichkeit bzw. hämodynamisch relevanter CHD und Frühgeburtlichkeit) doppelt gezählt, da die BPD größtenteils bei Frühgeborenen auftritt [20] und Kinder mit einem CHD ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt haben [50]. Aufgrund dessen wurde für die untere Spanne der Population 1A nur die Anzahl der Frühgeborenen berücksichtigt. Dies

führt zu einer Unterschätzung, da beispielsweise nicht alle Kinder mit einem hämodynamisch relevanten CHD Frühgeborene sind. Daher wurde für die obere Spanne der Anteil der Frühgeborenen und der Anteil der Kinder, die gemäß WIG2-Abfrage Palivizumab erhalten haben, addiert. Dieses Vorgehen führt zu einer Überschätzung, da Frühgeborene mit einem GA von < 29 Wochen sowohl durch die WIG2-Datenbankabfrage als auch durch die Anzahl an Frühgeborenen berücksichtigt werden, da keine Angaben zum Anteil der extrem Frühgeborenen identifiziert werden konnten.

Sowohl bei der unteren als auch bei der oberen Spanne kommt es durch die Berücksichtigung der Anzahl der Frühgeborenen zu einer Überschätzung: Erstens liegen nur Angaben zum Anteil aller Frühgeborenen mit einem GA einschließlich Woche 36 vor, sodass Kinder mit einem GA von 36 Wochen auch zur Population 1A gezählt werden, obwohl Palivizumab nicht bei ihnen zugelassen ist und keine Indikation für eine Sekundärprophylaxe vorliegt. Zweitens wird bei der vorliegenden Herleitung das Alter bei den Frühgeborenen nicht berücksichtigt. Gemäß Zulassung kann Palivizumab nur bei Frühgeborenen im Alter von sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison verabreicht werden. Da der Beginn der RSV-Saison von Jahr zu Jahr variiert und somit nicht genau bestimmt werden kann, welche Geburtsmonate bei der Herleitung der Anzahl an Frühgeborenen nicht berücksichtigt werden sollten, erfolgt die Herleitung trotz der dadurch entstehenden Überschätzung auf Grundlage der Anzahl aller Lebendgeburten innerhalb eines Jahres.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird für die Zielgröße der Population 1A eine Spanne angegeben.

Bei der Population 2A wurden für die Herleitung der Zielpopulation nur ausgewählte Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der ersten RSV-Saison berücksichtigt. So wurde beispielsweise für den Risikofaktor schwere chronische Lungenerkrankung einzig die Häufigkeit der zystischen Fibrose gezählt. Dies ist unter anderem in der niedrigen Inzidenz oder den fehlenden Angaben zu weiteren Ausprägungen begründet. Während dieses Vorgehen zu einer Unterschätzung der Zielgröße führt, wird gleichzeitig die Anzahl der Kinder in der Population 2A durch die möglichen Überschneidungen von Risikofaktoren überschätzt. Ein Kind mit Trisomie 21 kann beispielsweise Palivizumab erhalten und bereits in der Population 1A enthalten sein, wenn dieses Kind ebenfalls an einem hämodynamisch relevanten CHD leidet.

Die vorgelegte Herleitung auf Basis der WIG2-Datenbankabfrage und auf den publizierten Angaben zur Häufigkeit von verschiedenen Risikofaktoren stellt trotz der adressierten Unsicherheiten die beste verfügbare Annahme hinsichtlich der Zielpopulation von Nirsevimab in Deutschland dar. Eine Angabe von Spannen zur Reduktion dieser Unsicherheiten war sowohl bei der Herleitung der Population 1A als auch der Population 2A möglich. Insgesamt ist für die Population 1A eher von einer Überschätzung und für die Population 2A eher von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nirsevimab (Beyfortus®)	<u>Population 1A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	52.070 bis 66.271
	<u>Population 2A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.116 bis 1.184
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Populationen 1A und 2A, für die auf Basis der in Modul 4A dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entsprechen in vollem Umfang den in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulationen für die Anwendung von Nirsevimab. Die Herleitung beider Teilpopulationen ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der

Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde neben dem Ratgeber zu RSV des Robert Koch-Instituts weitere medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu Nirsevimab und Palivizumab wurden den Fachinformationen zu Beyfortus[®] und Synagis[®] entnommen. Zudem wurden internationale und nationale Leitlinien berücksichtigt. Die Kennzahlen für die Prävalenz und Inzidenz bezüglich RSV stammen ebenso wie die Angaben zu den einzelnen Risikofaktoren und der Frühgeburtlichkeit aus verschiedenen Publikationen. Die Herleitung der Größe der Population 1A basierte zusätzlich auf einer Datenbankabfrage beim WIG2. Zur Berechnung des Anteils an Kindern in der GKV in der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamts und des Bundesgesundheitsministerium verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Epidemiologisches Bulletin 1/2024. RKI-Ratgeber RSV-Infektionen. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/01_24.pdf?blob=publicationFile.
2. Norddeutscher Rundfunk (2022): Sterben Kinder an RSV? Zitat von Oberarzt schlägt hohe Wellen. [Zugriff: 13.01.2023]. URL:

- https://www.ndr.de/nachrichten/niedersachsen/hannover_weser-leinegebiet/Sterben-Kinder-an-RSV-Zitat-von-Oberarzt-schlaegt-hohe-Wellen.rsv112.html.
3. Focus Online (2022): Berufsverband warnt: "Das Leben von Kindern und Jugendlichen ist ordentlich gefährdet". Stand: 11.12.2022 [Zugriff: 02.02.2023]. URL: https://www.focus.de/gesundheit/news/berufsverband-warnt-klinik-notstand-leben-von-kindern-und-jugendlichen-ist-ordentlich-gefaehrdet_id_180429513.html.
 4. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 5. Buchholz U, Lehfeld AS, Tolksdorf K, Cai W, Reiche J, Biere B, et al. (2023): Respiratory infections in children and adolescents in Germany during the COVID-19 pandemic. *J Health Monit*; 8(2):20-38.
 6. Domachowske JB, Rosenberg HF (1999): Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev*; 12(2):298-309.
 7. Sebina I, Phipps S (2020): The Contribution of Neutrophils to the Pathogenesis of RSV Bronchiolitis. *Viruses*; 12(8):808.
 8. Meissner HC (2003): Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*; 22(2):S40-5.
 9. Wick M, Poshtiban A, Kramer R, Bangert M, Lange M, Wetzke M, et al. (2023): Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019-2022. *Influenza Other Respir Viruses*; 17(11):e13211.
 10. Thorburn K (2009): Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*; 94(2):99-103.
 11. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. (2017): Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*; 390(10098):946-58.
 12. Van Royen T, Rossey I, Sedeyn K, Schepens B, Saelens X (2022): How RSV Proteins Join Forces to Overcome the Host Innate Immune Response. *Viruses*; 14(2):419.
 13. World Health Organization (WHO) (2023): Preterm Birth. [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
 14. European Medicines Agency (EMA) (2018): Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf.
 15. Weisman LE (2003): Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J*; 22(2):S33-9.
 16. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simoes EA, Bont L, Checchia PA, et al. (2016): Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*; 5(4):417-52.

17. van Hasselt TJ, Webster K, Gale C, Draper ES, Seaton SE (2023): Children born preterm admitted to paediatric intensive care for bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*; 23(1):326.
18. Goldstein M, Krilov LR, Fergie J, McLaurin KK, Wade SW, Diakun D, et al. (2018): Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Preterm Infants Compared with Term Infants Before and After the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance on Immunoprophylaxis: 2012-2016. *Am J Perinatol*; 35(14):1433-42.
19. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2023): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 / Version 5.0. [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-0121_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf.
20. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B (2017): Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*; 132:170-7.
21. Sommer C, Resch B, Simoes EA (2011): Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*; 5:144-54.
22. Jobe AH (2016): Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*; 33(11):1076-8.
23. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simoes EA, Fauroux B, et al. (2017): Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*; 6(1):37-56.
24. Cabalka AK (2004): Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr Infect Dis J*; 23(1 Suppl):S41-5.
25. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simoes EA, Stensballe LG (2012): Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*; 54(6):810-7.
26. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simoes EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. (2017): Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther*; 6(3):383-411.
27. Simon A, Prusseit J, Müller A (2011): Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment. *Open Microbiol J*; 5:155-8.
28. Ram G, Chinen J (2011): Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*; 164(1):9-16.
29. Pfizer Europe MA EEIG (2023): Abrysvo® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2023 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simoes EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. (2023): Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*; 388(16):1451-64.
31. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

32. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ (2010): A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm*; 16(1):46-58.
33. Wong SK, Li A, Lanctot KL, Paes B (2018): Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. *Expert Rev Respir Med*; 12(1):27-42.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab. [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf.
35. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2018): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2017/2018. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab.pdf.
37. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ (2017): Viral bronchiolitis. *Lancet*; 389(10065):211-24.
38. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. (2020): Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*; 383(5):415-25.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-042.
40. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
41. Euro-Peristat Project (2018): European Perinatal Health Report. Core Indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. [Zugriff: 28.02.2023]. URL: https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf.
42. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG) (2021): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Geburtshilfe. Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf.
43. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG (2021): Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet*; 29(3):402-10.
44. Wahn V, Dobke J, Niehues T (2017): Angeborene, primäre Immundefekte (PID). [Zugriff: 01.12.2023]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e167728/e196975/e197441/Aangeborene_Immundefekte.pdf.
45. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L (2017): Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*; 114(33-34):564-74.
46. Kaindl AM, Schara U, Schülke-Gerstenfeld M (2019): Neuromuskuläre Erkrankungen. In: *Pädiatrie*. 221-35.

47. Leiden Muscular Dystrophy pages[©] (2004): Congenital Muscular Dystrophies (CMD). [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.dmd.nl/CMD.html>.
48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
49. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
50. Laas E, Lelong N, Thioulin AC, Houyel L, Bonnet D, Ancel PY, et al. (2012): Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study. *Pediatrics*; 130(4):e829-37.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtung

Auf Grundlage der vom G-BA bestimmten zVT werden in diesem Abschnitt die für die GKV entstehenden Kosten für die Zielpopulationen 1A und 2A dargestellt (siehe Abschnitt 3.1).

Nirsevimab ist der erste Wirkstoff, der zum Schutz aller Kinder der Zielpopulation vor einer RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierung während der ersten RSV-Saison zugelassen ist. Für Kinder der Population 2A, bei denen trotz vorhandener Risikofaktoren wie einer Immunschwäche oder einer neuromuskulären Erkrankung Palivizumab nicht zugelassen ist, besteht bisher keine Möglichkeit zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion (siehe Abschnitt 3.2.2). Daher wurde für Population 2A das beobachtende Abwarten als zVT festgelegt. Kommt es bei diesen Kindern infolge des nicht vorhandenen Schutzes zu einem schweren Verlauf der RSV-Infektion, entstehen der GKV Kosten für die damit verbundene Behandlung.

Eine RSV-Infektion kann sich sehr unterschiedlich äußern – von einem leichten Infekt der oberen Atemwege mit Fieber und Husten bis hin zu einer schweren und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung der unteren Atemwege wie einer Bronchiolitis oder Pneumonie, die eine stationäre Behandlung und Beatmung erfordern können (siehe Abschnitt 3.2.1). Die mit der Behandlung verbundenen Kosten fallen daher in variabler Höhe und in verschiedenen Versorgungssektoren an. So können unter anderem Kosten für Arzneimittel, Kosten für die Erbringung ambulanter Leistungen, Kosten für die stationäre Behandlung sowie weitere Kosten wie die Inanspruchnahme eines Rettungsdienstes in Notfällen anfallen.

Die im Rahmen des beobachtenden Abwartens potenziell entstehenden Kosten einer RSV-Infektion und die damit einhergehende Belastung des Gesundheitssystems werden in den folgenden Abschnitten beispielhaft aufgezeigt. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass bisher keine gezielte ursächliche Therapie der RSV-Infektion existiert, sodass diese Kosten für eine rein symptomatische Behandlung anfallen, die weder ein Fortschreiten verhindert noch vor schwerwiegenden Komplikationen schützen kann.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirsevimab (Beyfortus®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Einmalig	1	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1A: Palivizumab-Eignung				
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	1 × pro Monat über einen Zeitraum von 5 Monaten	5	1 Tag
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-7 stellt den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen für das zu bewertende Arzneimittel Nirsevimab sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Populationen 1A und 2A dar.

Bei der hier betrachteten Zielpopulation handelt es sich um Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, sodass die Behandlungsdauer auf eine Saison und damit rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) begrenzt ist.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nirsevimab

Gemäß Fachinformation wird Nirsevimab (Beyfortus[®]) einmalig als intramuskuläre Injektion verabreicht. Die Anwendung sollte dabei vor Beginn der RSV-Saison erfolgen bzw. ab der Geburt bei Kindern, die während der RSV-Saison geboren werden [1]. Folglich erfordert die Prophylaxe mit Nirsevimab lediglich einen Behandlungstag pro Kind pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 1A

Palivizumab

Laut Fachinformation wird Palivizumab (Synagis[®]) einmal im Monat³ während des Zeitraums eines erhöhten RSV-Infektionsrisikos in der Bevölkerung als intramuskuläre Injektion verabreicht. Wenn möglich, sollte die erste Dosis vor Beginn der RSV-Saison und die nachfolgenden Dosen monatlich während der RSV-Saison verabreicht werden [3].

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation wurde die meiste Erfahrung mit Palivizumab einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie mit fünf Injektionen während einer Saison gesammelt [3]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit für die Prophylaxe mit Palivizumab insgesamt fünf Behandlungstage (= 5 Behandlungen × 1 Behandlungstag) pro Kind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 2A

Beobachtendes Abwarten

Kommt es infolge der ausbleibenden Prophylaxe während des beobachtenden Abwartens zu einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, können weitere Behandlungen erforderlich werden. Da eine ursächliche Behandlung der RSV-Infektion nicht möglich ist, können die erforderlichen Behandlungen je nach Schwere und Verlauf der RSV-Infektion in ihrer Art und Dauer patientenindividuell variieren sowie in verschiedenen Versorgungssektoren zum Tragen kommen.

Die mit RSV-Infektionen einhergehenden Erkrankungen sind mit einer zusätzlichen und häufigeren Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen im ambulanten Sektor verbunden. So bezeichnete das RKI die rund eine Million geschätzten zusätzlichen Arztbesuche wegen einer Erkrankung mit RSV in der Saison 2018/19 als „bemerkenswert“. Mit Abstand am stärksten betroffen waren dabei die Kinder im Alter von unter zwei Jahren, für die ein Schätzwert von 12.400 [95%-Konfidenzintervall: 10.400; 14.600] RSV-assoziierten Exzess-Konsultationen pro 100.000 Einwohner angegeben wurde [4].

³ Die S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch RSV bei Risikokindern empfiehlt einen 4-wöchentlichen Abstand zwischen den Gaben [2]. Bei den gemäß Fachinformation empfohlenen monatlichen Abständen ergibt sich rein rechnerisch jedoch ein Abstand von rund 4,3 Wochen (= $365 / (12 \times 7)$) zwischen den Gaben [3], worauf sich bei den nachfolgenden Kalkulationen bezogen wird.

Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Auftreten von Atemnot oder Sauerstoffmangel kann eine Krankenhausaufnahme mit stationärer Behandlung notwendig werden. Insbesondere bei plötzlich auftretenden Symptomen oder einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Kindes erfolgt die Einweisung jedoch nicht über den behandelnden Hausarzt, sondern häufig müssen die Eltern / betreuende Personen den Not(-fall)dienst oder die Notfallambulanz eines Krankenhauses in Anspruch nehmen oder sogar einen Rettungsdienst rufen [4].

Im Jahr 2022 wurden in 18.836 Fällen Kinder mit einem Alter von unter einem Jahr mit einer RSV-spezifischen Hauptdiagnose im Krankenhaus behandelt, wobei davon 1.506 Fälle (8,0 %) intensivmedizinisch betreut werden mussten. Eine Sauerstoffgabe, atemunterstützende Maßnahme oder sogar Beatmung war bei insgesamt 1.747 Fällen (9,3 %) erforderlich [5] (siehe Abschnitt 3.2). Eine Abfrage beim InEK ergab zusätzlich für das Jahr 2022 eine mittlere Verweildauer zwischen 4,2 Tagen bei Fällen ohne Aufenthalt auf der Intensivstation und 7,7 Tagen bei Fällen mit Aufenthalt auf der Intensivstation – im Mittel lag die Dauer der Hospitalisierung bei 4,5 Tagen [6].

Diese Zahlen verdeutlichen die mit einer RSV-Infektion einhergehende, enorme Belastung der gesetzlichen Krankenversicherung. Auf die dadurch potenziell entstehenden Kosten wird in Abschnitt 3.3.3 eingegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nirsevimab (Beyfortus®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Einmalig	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Population 1A: Palivizumab-Eignung			
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	1 × pro Monat über einen Zeitraum von 5 Monaten	5 Tage
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung			
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirsevimab (Beyfortus®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	1 Tag	<i>Untergrenze der Spanne</i>	
			50 mg (\cong 1 FER à 50 mg)	50 mg (\cong 1 FER à 50 mg)
			<i>Obergrenze der Spanne</i>	
			100 mg (\cong 1 FER à 100 mg)	100 mg (\cong 1 FER à 100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1A: Palivizumab-Eignung				
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	5 Tage	<i>Untergrenze der Spanne</i>	
			1.–2. Gabe: je 50 mg (\cong 1 DSF à 50 mg) 3.–5. Gabe: je 100 mg (\cong 1 DSF à 100 mg)	400 mg (\cong 2 DSF à 50 mg + 3 DSF à 100 mg)
			<i>Obergrenze der Spanne</i>	
			1.–5. Gabe: je 150 mg (\cong 1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg)	750 mg (\cong 5 DSF à 100 mg + 5 DSF à 50 mg)
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
DSF: Durchstechflasche; FER: Fertigspritze; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Kind notwendigen Angaben in Tabelle 3-9 wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Kind und Jahr [1, 3]. Der Jahresverbrauch pro Kind wurde jeweils in Milligramm basierend auf der Anzahl erforderlicher Fertigspritzen bzw. Durchstechflaschen (DSF) angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nirsevimab

Die empfohlene Dosis Nirsevimab (Beyfortus[®]) gemäß Fachinformation ist eine 50-mg-Einmaldosis bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 5 kg und eine 100-mg-Einmaldosis bei Kindern mit einem Körpergewicht ab 5 kg. Für beide Dosierungen ist Nirsevimab als Fertigspritze verfügbar, sodass sich in Abhängigkeit des Körpergewichts ein Verbrauch von einer Fertigspritze à 50 mg bis zu einer Fertigspritze à 100 mg pro Kind pro Gabe ergibt. Dieser Verbrauch entspricht aufgrund der nur einmal erforderlichen Gabe auch dem Jahresverbrauch pro Kind [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 1A

Palivizumab

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation wird Palivizumab (Synagis[®]) in Abhängigkeit des Körpergewichts verabreicht. Die empfohlene Dosis Palivizumab pro Gabe beträgt 15 mg/kg Körpergewicht, was einem zu verabreichenden Volumen von 0,15 ml/kg entspricht [3]. Bei den nachfolgenden Kalkulationen wurde die zu verabreichende Dosis Palivizumab in Milligramm jeweils auf ganze Zahlen kaufmännisch gerundet, da davon ausgegangen wird, dass das Injektionsvolumen in Millilitern nur auf zwei Nachkommastellen genau abgemessen werden kann und der Fachinformation von Synagis[®] diesbezüglich keine näheren Angaben zu entnehmen sind.

Palivizumab ist als gebrauchsfertige Injektionslösung in 50-mg- und 100-mg-DSF verfügbar, die zum einmaligen Verbrauch bestimmt sind [3]. Dementsprechend richtet sich der tatsächliche Verbrauch von Palivizumab nach der zur Erreichung der Dosierung von 15 mg/kg erforderlichen Anzahl an DSF. Die in Abhängigkeit des Körpergewichts zu verabreichende Menge in Milligramm und die entsprechend benötigte Anzahl an DSF pro Gabe sind in Tabelle 3-10 zusammengefasst.

Tabelle 3-10: Anzahl der zum Erreichen der Dosierung von 15 mg/kg erforderlichen Durchstechflaschen Palivizumab pro Gabe in Abhängigkeit des Körpergewichts

Körpergewicht des Kindes	Zu verabreichende Menge Palivizumab bei einer Dosierung von 15 mg/kg ¹	Tatsächlicher Verbrauch pro Gabe in Durchstechflaschen
≤ 3,3 kg	≤ 50 mg	1 DSF à 50 mg
3,4 kg bis ≤ 6,6 kg	51 mg bis 99 mg	1 DSF à 100 mg
6,7 kg bis ≤ 10,0 kg	101 mg bis 150 mg	1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg
10,1 kg bis ≤ 13,3 kg	152 mg bis 200 mg	2 DSF à 100 mg

¹ Die zu verabreichende Menge Palivizumab wurde jeweils auf ganze Zahlen gerundet.
DSF: Durchstechflasche

Untergrenze des Verbrauchs

Zur Kalkulation der Untergrenze des Verbrauchs von Palivizumab wird das Kind mit dem geringsten Körpergewicht der Population 1A herangezogen. Hierbei handelt es sich um Frühgeborene, die bis zur vollendeten 28. SSW geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate sind.

Gemäß S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch RSV bei Risikokindern erhalten stationär betreute Kinder mit Indikation einer Palivizumab-Prophylaxe die erste Dosis möglichst kurz vor der Entlassung [2]. In den meisten europäischen Ländern werden Frühgeborene aus dem Krankenhaus entlassen, wenn sie ein Körpergewicht von etwa 1,8 kg bis 2,1 kg aufweisen [7]. Demnach ergibt sich eine minimale Dosis von 27 mg (= 1,8 kg × 15 mg/kg) bis 32 mg (= 2,1 kg × 15 mg/kg) Palivizumab bei der ersten Gabe, was einem Verbrauch von einer DSF Palivizumab à 50 mg entspricht. Der in Tabelle 3-9 angegebene Verbrauch der weiteren Gaben kann nachfolgend mithilfe von Tabelle 3-11 nachvollzogen werden.

Für die Kalkulation der Folgedosen werden Daten benötigt, die Auskunft über die postnatale Entwicklung des Körpergewichts frühgeborener Kinder geben. Hierzu wurden die auf den Daten der deutschen Perinatalerhebung basierenden neuen Perzentilwerte der Jahre 2007 bis 2011 nach Voigt et al. herangezogen [8]. Unter der Annahme, dass das intrauterine Wachstum näherungsweise dem postnatalen Wachstum entspricht, wurden die bis zur 43. vollendeten SSW berichteten Geburtsgewichtperzentilwerte jeweils als Annäherung für das postnatale Körpergewicht eines Frühgeborenen zugrunde gelegt. Zur Abschätzung des postnatalen Körpergewichts über diesen Zeitraum hinaus wurden die Referenzperzentile der KiGGS-Studie verwendet [9]. Für die Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts wurde sodann jeweils der Mittelwert über die geschlechterspezifischen Mediane (50. Perzentile) gebildet und auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Um die Nachvollziehbarkeit der Kalkulation zu gewährleisten, wurde das Alter eines Kindes in Tabelle 3-11 in postmenstruellen Wochen angegeben. Das postmenstruelle Alter definiert sich als Summe aus GA und postnatalem Alter und ist unter den getroffenen Annahmen folglich identisch zu dem bei Voigt et al. [8] angegebenen Geburtsalter. Ausgehend von einem minimalen Körpergewicht von 1,8 kg bis 2,1 kg bei Erstgabe von Palivizumab enthält

Tabelle 3-11 Angaben ab einem durchschnittlichen Körpergewicht von 1,8 kg, das basierend auf den Daten von Voigt et al. durchschnittlich nach 32 vollendeten SSW erreicht wurde. Für ein postmenstruelles Alter von mehr als 43 Wochen wurden die Referenzperzentile der KiGGS-Studie für ein postnatales Alter ab einem Monat verwendet [9]. Hierfür wurde das in der KiGGS-Studie angegebene postnatale Alter in Monaten zunächst in Wochen umgerechnet ($1 \text{ Monat} = 365 / (12 \times 7) = 4,3 \text{ Wochen}$) und anschließend durch Addition von 40 Wochen in das postmenstruelle Alter überführt.

Tabelle 3-11: Untergrenze des Verbrauchs von Palivizumab: Entwicklung des durchschnittlichen Körpergewichts und resultierender Verbrauch

Postmenstruelles Alter des Kindes ¹	Durchschnittliches Körpergewicht ²	Zu verabreichende Menge Palivizumab bei einer Dosierung von 15 mg/kg ³	Tatsächlicher Verbrauch an Palivizumab pro Gabe in Durchstechflaschen
32 Wochen	1,86 kg	28 mg	1 DSF à 50 mg
33 Wochen	2,08 kg	31 mg	1 DSF à 50 mg
34 Wochen	2,33 kg	35 mg	1 DSF à 50 mg
35 Wochen	2,57 kg	39 mg	1 DSF à 50 mg
36 Wochen	2,82 kg	42 mg	1 DSF à 50 mg
37 Wochen	3,04 kg	46 mg	1 DSF à 50 mg
38 Wochen	3,25 kg	49 mg	1 DSF à 50 mg
39 Wochen	3,41 kg	51 mg	1 DSF à 100 mg
40 Wochen	3,54 kg	53 mg	1 DSF à 100 mg
41 Wochen	3,65 kg	55 mg	1 DSF à 100 mg
42 Wochen	3,70 kg	56 mg	1 DSF à 100 mg
43 Wochen	3,62 kg	54 mg	1 DSF à 100 mg
44,3 Wochen	4,35 kg	65 mg	1 DSF à 100 mg
48,6 Wochen	5,22 kg	78 mg	1 DSF à 100 mg
52,9 Wochen	5,87 kg	88 mg	1 DSF à 100 mg

¹ Das postmenstruelle Alter definiert sich als Summe aus Gestationsalter und postnatalem Alter [2, 10].

² Körpergewichtsdaten basieren bis zur 43. Woche auf den Perzentilwerten 2007–2011 nach Voigt et al. [8] und ab Woche 44,3 auf den Referenzperzentilen der KiGGS-Studie [9], wobei die Angaben für ein postmenstruelles Alter von 44,3, 48,6 und 52,9 Wochen dem Alter von 1, 2 und 3 postnatalen Monaten in der KiGGS-Studie entsprechen. Für die Ermittlung des Durchschnittsgewichts wurde jeweils der Mittelwert über die geschlechterspezifischen Mediane (50. Perzentile) gebildet und auf zwei Nachkommastellen gerundet.

³ Die zu verabreichende Menge Palivizumab wurde jeweils auf ganze Zahlen gerundet.

DSF: Durchstechflasche

Ausgehend von einem postmenstruellen Alter von 32 Wochen bei Erstgabe ergibt sich unter Annahme eines monatlichen Abstandes (d. h. einem Abstand von 4,3 Wochen) zwischen den Gaben ein postmenstruelles Alter von 36,3 Wochen bei der zweiten Dosis, von 40,6 Wochen bei der dritten Dosis, von 44,9 Wochen bei der vierten Dosis und von 49,2 Wochen bei der fünften Dosis. Basierend auf den in Tabelle 3-11 angegebenen, durchschnittlichen Körper-

gewichten zu bzw. zwischen diesen Zeitpunkten ergibt sich der in Tabelle 3-9 angegebene Verbrauch von jeweils einer DSF à 50 mg Palivizumab bei der ersten und zweiten Gabe sowie jeweils einer DSF à 100 mg Palivizumab bei der dritten, vierten und fünften Gabe.⁴ Insgesamt ergibt sich damit für die Untergrenze ein Jahresverbrauch von 400 mg Palivizumab pro Kind, entsprechend zwei DSF à 50 mg und drei DSF à 100 mg.

Obergrenze des Verbrauchs

Die Obergrenze des Verbrauchs richtet sich nach dem Kind mit dem höchsten Körpergewicht innerhalb der Population 1A. Hierbei handelt es sich um ein reifgeborenes Kind mit einem hämodynamisch relevanten CHD, das bei der letzten Gabe von Palivizumab maximal zwölf Monate alt ist. Demnach wird zur Kalkulation der Obergrenze des Verbrauchs ein reifgeborenes Kind herangezogen, das seine erste Gabe in einem Alter von acht Monaten und seine fünfte Gabe in einem Alter von zwölf Monaten erhält. Der Verbrauch pro Gabe lässt sich nachfolgend mithilfe von Tabelle 3-12 nachvollziehen.

Tabelle 3-12: Obergrenze des Verbrauchs von Palivizumab: Durchschnittliches Körpergewicht und resultierender Verbrauch

Alter des Kindes	Durchschnittliches Körpergewicht ¹	Zu verabreichende Menge Palivizumab bei einer Dosierung von 15 mg/kg ²	Tatsächlicher Verbrauch an Palivizumab pro Gabe in Durchstechflaschen
8 Monate	8,44 kg	127 mg	1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg
9 Monate	8,79 kg	132 mg	1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg
10 Monate	9,11 kg	137 mg	1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg
11 Monate	9,41 kg	141 mg	1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg
12 Monate	9,69 kg	145 mg	1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg

¹ Körpergewichtsdaten basieren auf den Referenzperzentilen der KiGGS-Studie [9]. Für die Ermittlung des Durchschnittsgewichts wurde jeweils der Mittelwert über die geschlechterspezifischen Mediane (50. Perzentile) gebildet und auf zwei Nachkommastellen gerundet.

² Die zu verabreichende Menge Palivizumab wurde jeweils auf ganze Zahlen gerundet.

DSF: Durchstechflasche

Zur Kalkulation des Verbrauchs pro Gabe in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die Referenzperzentile der KiGGS-Studie für ein Alter von 8–12 Monaten zugrunde gelegt [9]. Das durchschnittliche Körpergewicht wurde über die in der KiGGS-Studie angegebenen geschlechterspezifischen Mediane gebildet und auf zwei Nachkommastellen gerundet. Der sich so ergebende Verbrauch von Palivizumab pro Gabe ist Tabelle 3-12 zu entnehmen: Pro Gabe entsteht ein tatsächlicher Verbrauch von 150 mg Palivizumab, wofür jeweils eine DSF à 100 mg und eine DSF à 50 mg benötigt wird. Folglich ergibt sich für die Obergrenze der in

⁴ Diese Ergebnisse bleiben auch unter Annahme des in der S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch RSV bei Risikokindern empfohlenen 4-wöchigen Abstandes [2], wonach die Gaben bei einem postmenstruellen Alter von 32, 36, 40, 44 und 48 Wochen erfolgen würden, unverändert.

Tabelle 3-9 angegebene Jahresverbrauch von 750 mg Palivizumab pro Kind, entsprechend fünf DSF à 100 mg und fünf DSF à 50 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 2A

Beobachtendes Abwarten

Kommt es infolge des beobachtenden Abwartens zu einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, so variiert die Inanspruchnahme und der jeweilige Verbrauch an GKV-Leistungen in Abhängigkeit der Schwere und Dauer der RSV-Infektion patientenindividuell.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nirsevimab (Beyfortus®)	BEYFORTUS 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St 50 mg PZN: 18425763 AVP: 1.350,03 €	1.273,91 € [2,00 € ¹ ; 74,12 € ²]
	BEYFORTUS 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St 100 mg PZN: 18425786 AVP: 1.350,03 €	1.273,91 € [2,00 € ¹ ; 74,12 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Population 1A: Palivizumab-Eignung		
Palivizumab (Synagis®)	SYNAGIS 50 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 50 mg PZN: 10974967 AVP: 826,95 €	779,79 € [2,00 € ¹ ; 45,16 € ²]
	SYNAGIS 100 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 100 mg PZN: 10974950 AVP: 1.413,13 €	1.333,52 € [2,00 € ¹ ; 77,61 € ²]
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Stand Lauer-Taxe: 15.02.2024 ¹ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V ² Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 1A

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-13 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 15.02.2024 entnommen. Dargestellt ist der jeweilige Apothekenverkaufspreis (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der folgenden gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel)

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten (JTK) wurden nur die in der Lauer-Taxe gelisteten Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen.

Mit den in Tabelle 3-13 angegebenen Preisen für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT für Population 1A wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 2A: Potenziell entstehende Kosten im Rahmen des beobachtenden Abwartens

Die durch beobachtendes Abwarten potenziell entstehenden Kosten bei einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion sind patientenindividuell und daher anhand von Tabelle 3-13 nicht sinnvoll darstellbar. Stattdessen werden in Tabelle 3-14 mögliche, im Zusammenhang mit einer RSV-Infektion entstehende Kosten beispielhaft aufgezeigt.

Tabelle 3-14: Potenziell entstehende Kosten im Rahmen der Behandlung einer RSV-Infektion

Bezeichnung der Behandlung bzw. Leistung	Kosten(-spanne) bzw. durchschnittliche Kosten pro Leistung
<i>Kosten für die ambulante Behandlung</i>	
Ambulante Behandlung im hausärztlichen Versorgungsbereich oder durch den Not(-fall)dienst	114,91 €
<i>Kosten für die Inanspruchnahme eines Rettungsdienstes</i>	
Inanspruchnahme eines Rettungswagens und / oder eines Notarzteinsatzfahrzeuges und eines Notarztes	701,43 € bis 1.723,00 €
<i>Kosten für die stationäre Behandlung</i>	
Stationäre Behandlung	4.194,62 €
Stationäre Behandlung mit Intensiv-Aufenthalt	11.975,98 €

Kosten für die ambulante Behandlung einer RSV-Infektion

Zur Abschätzung der ambulanten Behandlungskosten wird eine Studie herangezogen, in welcher die Kosten von RSV-bedingten LRTI bei bis zu dreijährigen Kindern in Deutschland berichtet wurden. Die Studie stützt sich auf Daten aus den Jahren 1999–2001 und gibt direkte medizinische Kosten in Höhe von 79 € für die ambulante Behandlung einer RSV-bedingten LRTI an [11]. Wird dieser Wert unter Verwendung des letztverfügbaren Verbraucherpreisindex des Statistischen Bundesamtes (Jahr 2023) inflationsbereinigt, entspricht dies approximativ einem Kostenwert in Höhe von 114,91 € für die ambulante Behandlung [12]. Die in der Studie betrachteten direkten medizinischen Kosten einer ambulanten Behandlung umfassten Kosten für Arztbesuche, Untersuchungen und Arzneimittel [11]. Daher wird nachfolgend beispielhaft darauf eingegangen, welche GKV-relevanten Kostenpositionen in diesem Zusammenhang entstehen können.

Hierzu wurden Kosten für ambulante Leistungen basierend auf den Gebührenordnungspositionen (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für das 1. Quartal 2024 erfasst [13]. Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen einer RSV-Infektion anfallen, wurden aus der GKV-Perspektive abgebildet. Grundlage bilden die AVP (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Sofern zutreffend, wurden hierbei die Rabatte nach §§ 130, 130a Abs. 1, 3a und 3b SGB V berücksichtigt. Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.02.2024 entnommen.

Wird durch die Progression einer RSV-Infektion ein Arztbesuch im Rahmen der hausärztlichen Versorgung erforderlich, fällt hierfür die pädiatrische Versichertenpauschale (GOP 04000) bis zum vollendeten vierten Lebensjahr an. Folglich entstehen der GKV Kosten in Höhe von 26,85 € pro Quartal [13].

Eine akute Symptomatik oder Verschlechterung kann jedoch auch zur Inanspruchnahme eines Not(-fall)dienstes führen, sodass Kosten für verschiedene Notfallpauschalen und gegebenenfalls weitere Zuschläge anfallen. Eine Inanspruchnahme, die wochentags zwischen 7:00 und 19:00 Uhr erfolgt, verursacht Kosten in Höhe von 14,32 € (GOP 01210) pro Quartal, wobei bei Kindern mit einer Pneumonie ein Zuschlag in Höhe von 15,28 € (GOP 01223) hinzukommen kann. Erfolgt die Inanspruchnahme wochentags zwischen 19:00 und 7:00 Uhr oder an Wochenenden und Feiertagen, entstehen pro Quartal Kosten in Höhe von 34,01 € (GOP 01212 und 01226) bzw. 46,54 € (GOP 01212 und 01224) sofern eine Pneumonie vorliegt. Für jede weitere Inanspruchnahme im Notfall oder im organisierten Not(-fall)dienst im Quartal können je nach Uhrzeit und Tag weitere Kosten in Höhe von 5,97 €, 16,71 € oder 20,29 € (GOP 01214, 01216 oder 01218) anfallen [13].

Im Rahmen der oben genannten Konsultationen können weitere Leistungen wie z. B. die Durchführung einer Blutgasanalyse anfallen, wobei pro Test Kosten in Höhe von 10,02 € (GOP 13256) entstehen [13]. Darüber hinaus werden oftmals fieber- und schmerzsenkende Arzneimittel eingesetzt. Hierfür kommen beispielsweise Paracetamol-Zäpfchen oder Paracetamol-Sirup zum Einsatz – der GKV entstehen dadurch Kosten in Höhe von 2,20 € bis 4,88 € [14, 15].

Kosten für die Inanspruchnahme eines Rettungsdienstes

In Deutschland wird der Rettungsdienst durch die jeweiligen Landesgesetze in den Bundesländern geregelt. Kommt es aufgrund eines Notfalls zum Einsatz eines Rettungsfahrzeuges, so werden die Kosten von der Krankenkasse des Betroffenen getragen, sofern eine ärztliche Notwendigkeit vorliegt. Die Entgelte für die Inanspruchnahme von Leistungen des Rettungsdienstes und anderer Krankentransporte werden dabei oftmals durch landesrechtliche oder kommunalrechtliche Bestimmungen festgelegt und richten sich z. B. nach der Art des Rettungsfahrzeuges als auch danach, ob der Einsatz eine Behandlung oder Begleitung durch einen Notarzt erfordert.

Beispielhaft wird an dieser Stelle auf die Gebührenordnungen der Städte Hamburg und Münster sowie eines ländlichen Kreises (Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge) verwiesen, wonach der Einsatz eines Rettungstransportwagens mit Kosten in Höhe von 701,43 € (Hamburg), 833,00 € (Stadtgebiet Münster) bzw. 864,60 € (Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge) verbunden ist [16-18]. Die zusätzliche Inanspruchnahme eines Notarzteinsatzfahrzeuges und eines Notarztes führt zu weiteren Kosten, so z. B. zu Kosten in Höhe von 890,00 € innerhalb des Stadtgebietes Münster [16].

Kosten für die stationäre Behandlung einer RSV-Infektion

Kosten für die stationäre Behandlung basieren auf den im Jahr 2022 tatsächlich entstandenen Kosten und wurden mit Hilfe des aG-DRG-Systems abgebildet. Hierzu wurden die im InEK-Datenbrowser verfügbaren Daten der unterjährigen Datenlieferung gemäß § 21 Abs. 3b Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) des Jahres 2022 herangezogen und die im Zusammenhang mit einer RSV-spezifischen Hauptdiagnose (siehe Abschnitt 3.2) kodierte Diagnosis Related Groups (DRG) sowie deren zugehörigen Fallzahlen und mittleren Verweildauern für Kinder mit einem Alter von unter einem Jahr extrahiert [6]. Die im Jahr 2022 kodierte DRG lassen sich Tabelle 3-15 entnehmen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass DRG mit weniger als drei Fällen aus Datenschutzgründen im InEK-Datenbrowser nicht einsehbar sind und daher nicht berücksichtigt werden können.

Tabelle 3-15: Kodierte DRG bei Kindern unter einem Jahr mit einer RSV-spezifischen Hauptdiagnose im Jahr 2022

DRG	Bezeichnung¹
A11F	Beatmung > 249 Stunden oder > 95 Stunden mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764 / 1656 / 1656 Aufwandspunkte, mit bestimmter OR-Prozedur oder kompliz. Konstellation oder intensivmed. Komplexbehandlung > - / - / 1104 P. oder Alter < 6 Jahre
A13E	Beatmung > 95 Stunden, ohne komplexe OR-Prozedur, mit bestimmter OR-Prozedur oder komplizierender Konstellation oder mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 Aufwandspunkte und < 1177 / 829 / 1105 Aufwandspunkte od. Alter < 16 Jahre
A13H	Beatmung > 95 Stunden mit bestimmter OR-Prozedur oder kompliz. Konstellation, ohne äußerst schwere CC, verstorben oder verlegt < 9 Tage oder ohne best. OR-Proz., ohne kompliz. Konst., Alter > 15 J., ohne kompliz. Diagnose oder Proz., ohne auß. schw. CC
E40A	Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane mit Beatmung > 24 Stunden, mehr als 2 Belegungstage, mit komplexer Prozedur oder int. Komplexbehandlung > 196 / 368 / - Punkte oder komplizierender Diagnose oder Alter < 16 Jahre, mit äußerst schw. CC oder ARDS
E40C	Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane mit Beatmung > 24 Stunden, mehr als 2 Belegungstage, mit komplexer Prozedur, ohne äußerst schwere CC, außer bei Para- / Tetraplegie

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

DRG	Bezeichnung ¹
E65A	Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung oder bestimmte Atemwegsinfektion mit äuß. schw. CC oder best. hochaufw. Beh. oder Bronchitis und Asthma bronchiale, mehr als ein Belegungstag, mit äuß. schw. oder schw. CC, Alter < 1 Jahr, mit RS-Virus-Infektion
E65B	Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung oder best. Atemwegsinfektion ohne äußerst schwere CC, mit komplizierender Diagnose oder mit FEV1 < 35% und mehr als ein Belegungstag oder Alter < 1 J. oder mit bestimmter mäßig aufwendiger / aufwendiger Behandlung
E69A	Bronchitis und Asthma bronchiale, mehr als ein Belegungstag, mit äußerst schweren oder schweren CC oder bestimmte aufwendige / hochaufwendige Behandlung, Alter < 1 Jahr ohne RS-Virus-Infektion oder bei Para- / Tetraplegie
E69B	Bronchitis und Asthma bronchiale, mehr als 1 BT u. Alter > 55 J. od. mit äuß. schw. od. schw. CC, Alt. > 0 J. od. 1 BT od. oh. äuß. schw. od. schw. CC, Alt. < 1 J. od. flex. Bronchoskopie, Alt. < 16 J. od. best. mäßig aufw. Beh., m. RS-Virus-Infekt.
E70Z	Keuchhusten und akute Bronchiolitis
E77C	Bestimmte andere Infektionen und Entzündungen der Atmungsorgane m. and. kompliz. Konst. od. schwersten CC od. kompl. Diagn. m. äuß. schw. CC od. bei Z.n. Tx od. m. Komplexbeh. MRE od. best. hochaufwend. Beh. od. angeb. Fehlbildungssynd. od. Alter < 10 J.
E79A	Infektionen und Entzündungen der Atmungsorgane mit komplexer Diagnose oder äußerst schweren CC, mehr als ein Belegungstag oder mit äußerst schweren CC mit bestimmten Infektionen oder Entzündungen
E79B	Infektionen und Entzündungen der Atmungsorgane ohne komplexe Diagnose, ohne äußerst schwere CC oder ein Belegungstag, bei Para- / Tetraplegie oder mit bestimmter mäßig aufwendiger Behandlung oder mit bestimmter Pneumonie, mehr als ein Belegungstag
E79C	Infektionen und Entzündungen der Atmungsorgane ohne komplexe Diagnose, ohne äußerst schwere CC oder ein Belegungstag, außer bei Para- / Tetraplegie, ohne bestimmte mäßig aufwendige Behandlung
P05C	Aufnahmegewicht 2000 - 2499 g mit signifikanter OR-Prozedur oder Beatmung > 95 Stunden, ohne mehrere schwere Probleme, ohne mehrzeitige komplexe OR-Prozeduren, ohne temporären Verschluss eines Bauchwanddefektes
P06A	Neugeborenes, Aufnahmegewicht > 2499 g, sig. OR-Proz. oder Beatmung > 95 Std., mehrere schwere Probleme mit sig. OR-Proz. oder mit Beatmung > 120 Std. oder best. aufwendige OR-Proz., mit Beatmung > 240 Std. oder mehrz. kompl. OR-Proz. oder Dialyse
P06B	Neugeborenes, Aufnahmegewicht > 2499 g, sig. OR-Proz. od. Beatmung > 95 Std., mehrere schwere Probleme mit sig. OR-Proz. od. mit Beatmung > 120 Std. od. best. aufwendige OR-Proz., ohne Beatmung > 240 Std., ohne mehrz. kompl. OR-Proz., ohne Dialyse
P06C	Neugeborenes, Aufnahmegewicht > 2499 g mit signifikanter OR-Prozedur oder Beatmung > 95 Stunden, ohne mehrere schwere Probleme oder ohne sig. OR-Prozedur oder ohne Beatmung > 120 Std., ohne bestimmte aufwendige OR-Prozeduren
P60B	Neugeborenes, verlegt < 5 Tage nach Aufnahme ohne signifikante OR-Prozedur, zuverlegt oder Beatmung > 24 Stunden
P60C	Neugeborenes, verlegt < 5 Tage nach Aufnahme ohne signifikante OR-Prozedur, nicht zuverlegt, ohne Beatmung > 24 Stunden (Mindestverweildauer 24 Stunden für das Krankenhaus, in dem die Geburt stattfindet)
P66A	Neugeborenes ohne sign. OR-Prozedur, ohne Beatmung > 95 Std., Aufnahmegew. 2000 - 2499 g mit mehr. schw. Probl. oder Krampfanfall mit best. diag. Maßnahmen oder Beatmung > 48 Std. od. Aufnahmegew. > 2499 g, m. mehr. schw. Probl., m. Hypothermiebehandlung
P66B	Aufnahmegewicht 2000 - 2499 g ohne signifikante OR-Prozedur, ohne Beatmung > 95 Stunden, mit schwerem Problem, ohne Krampfanfall mit bestimmten diagnostischen Maßnahmen, ohne Beatmung > 48 Stunden
P67A	Neugeborenes, Aufnahmegewicht > 2499 g ohne signifikante OR-Prozedur, ohne Beatmung > 95 Stunden, mit mehreren schweren Problemen oder mit Hypothermiebehandlung oder Krampfanfall mit bestimmten diagnostischen Maßnahmen oder Beatmung > 24 Stunden
P67B	Neugeborenes, Aufnahmegew. > 2499 g mit schw. Probl., oh. Hypothermiebeh., oh. Krampfanfall mit best. diag. Maßnah., oh. Beatmung > 24 Std. od. mit anderem Prob., mehr als ein Belegungstag, neugeb. Mehrling od. mit bestimmter aufwendiger Prozedur
P67C	Neugeborenes, Aufnahmegew. > 2499 g oh. sig. OR-Proz., oh. Beatmung > 95 Std., ohne schw. Probl., anderes Problem und mehr als ein Belegungstag oder nicht signifikante OR-Prozedur, ohne Mehrling, ohne bestimmte aufwendige Prozeduren
P67E	Neugeborener Einling, Aufnahmegewicht > 2499 g ohne OR-Prozedur, ohne Beatmung > 95 Stunden, ohne schweres Problem, ohne anderes Problem oder ein Belegungstag, ohne bestimmte Prozedur ohne bestimmte Diagnosen beim Neugeborenen
¹ Die DRG-Bezeichnungen wurden dem aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2022 entnommen [19]. DRG: Diagnosis Related Group	

Zur Berechnung der Kosten wurden darüber hinaus der aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2022, der Bundesbasisfallwert für 2022 in Höhe von 3.833,07 € und der Pflegeentgeltwert für 2022 in Höhe von 200,00 € gemäß KHEntgG herangezogen [19, 20]. In einem ersten Schritt wurden die Kosten je DRG ermittelt, indem die Summe aus Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös berechnet wurde. Zur Berechnung des Fallpauschalenerlöses wurde die dem Fallpauschalen-Katalog 2022 entnommene Bewertungsrelation mit dem Bundesbasisfallwert 2022 multipliziert. Der Pflegeerlös wurde berechnet, indem die tatsächliche mittlere Verweildauer der betreffenden DRG im Jahr 2022 mit der dem Fallpauschalen-Katalog 2022 entnommenen Pflegeerlösbewertungsrelation und dem Pflegeentgeltwert 2022 multipliziert wurde. Schließlich wurden in einem zweiten Schritt die durchschnittlichen Kosten eines RSV-Falls berechnet, indem die Kosten je DRG mit der jeweiligen Fallzahl gewichtet wurden.

Tabelle 3-16 zeigt die dem InEK-Datenbrowser entnommenen DRG, deren Fallzahlen und mittleren Verweildauern sowie die für die GKV entstandenen Kosten für alle im Jahr 2022 erfassten RSV-Fälle bei Kindern unter einem Jahr. Insgesamt entstanden der GKV so durchschnittliche Kosten in Höhe von 4.194,62 € pro RSV-Fall. Diese durchschnittlichen Kosten beinhalten Fälle mit und ohne Aufenthalt auf einer Intensivstation. Für eine differenziertere Betrachtung sind daher in Tabelle 3-17 die DRG mit ihren Fallzahlen und mittleren Verweildauern aufgeführt, die für Fälle mit Aufenthalt auf einer Intensivstation im Jahr 2022 kodiert wurden und so zu durchschnittlichen Kosten in Höhe von 11.975,98 € pro RSV-Fall führten.

Tabelle 3-16: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall bei unter einjährigen Kindern im Jahr 2022

DRG	Fälle im Jahr 2022	Mittlere Verweildauer (in Tagen)¹ im Jahr 2022	GKV-Kosten pro Fall im Jahr 2022
E70Z	9.346	3,8	2.738,72 €
E69B	3.911	3,5	2.449,91 €
E79B	1.971	5,4	4.093,16 €
P67B	1.315	5,3	4.604,74 €
A13E	593	8,9	23.493,31 €
E40C	527	5,8	8.752,31 €
P06C	267	9,1	15.155,54 €
P67C	196	4,7	3.106,38 €
E65B	146	6,4	3.750,77 €
P67A	146	7,0	9.124,30 €
E77C	89	11,6	9.356,21 €
E65A	54	7,4	6.483,43 €
E79C	51	1,0	2.451,27 €
A11F	44	16,6	35.080,48 €
E69A	28	5,9	5.237,71 €
P60C	22	1,6	1.093,84 €

DRG	Fälle im Jahr 2022	Mittlere Verweildauer (in Tagen) ¹ im Jahr 2022	GKV-Kosten pro Fall im Jahr 2022
P66B	18	4,9	8.852,27 €
P67E	17	1,0	774,00 €
P06B	15	10,5	21.550,01 €
E40A	11	8,5	16.517,78 €
P06A	9	27,6	52.339,68 €
A13H	7	6,1	12.607,43 €
P60B	7	2,9	3.204,13 €
E79A	6	7,2	5.438,66 €
P05C	6	12,5	19.334,90 €
P66A	6	6,8	13.794,73 €
<i>Durchschnittliche Kosten je RSV-Fall:</i>			4.194,62 €
¹ Dargestellt ist die auf eine Nachkommastelle gerundete mittlere Verweildauer. Die Kalkulation der GKV-Kosten pro Fall ist mit der ungerundeten mittleren Verweildauer erfolgt. DRG: Diagnosis Related Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus			

Tabelle 3-17: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall mit Intensiv-Aufenthalt bei unter einjährigen Kindern im Jahr 2022

DRG	Fälle mit Intensiv-Aufenthalt im Jahr 2022	Mittlere Verweildauer bei Intensiv-Aufenthalt (in Tagen) ¹ im Jahr 2022	GKV-Kosten pro Intensiv-Fall im Jahr 2022
A13E	337	9,4	23.770,51 €
E40C	276	6,2	8.916,23 €
E70Z	276	4,6	2.970,01 €
P06C	161	9,8	15.558,81 €
P67B	120	6,6	5.073,35 €
E69B	79	3,3	2.417,72 €
E79B	64	6,2	4.279,25 €
P67A	57	7,2	9.219,18 €
A11F	32	17,3	35.583,25 €
E40A	11	8,5	16.517,78 €
P06B	11	10,7	21.661,03 €
P67C	11	4,5	3.024,70 €
E65B	10	6,1	3.700,50 €
E77C	9	13,4	9.788,83 €
P06A	7	30,4	54.375,38 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

DRG	Fälle mit Intensiv-Aufenthalt im Jahr 2022	Mittlere Verweildauer bei Intensiv-Aufenthalt (in Tagen) ¹ im Jahr 2022	GKV-Kosten pro Intensiv-Fall im Jahr 2022
A13H	6	6,2	12.620,86 €
<i>Durchschnittliche Kosten je RSV-Fall mit Intensiv-Aufenthalt:</i>			11.975,98 €
¹ Dargestellt ist die auf eine Nachkommastelle gerundete mittlere Verweildauer. Die Kalkulation der GKV-Kosten pro Fall ist mit der ungerundeten mittleren Verweildauer erfolgt. DRG: Diagnosis Related Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus			

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-18 die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-9 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-13 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Kind pro Jahr berechnen sich aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich dabei aus dem Jahresverbrauch in Einheiten (Fertigspritzen, DSF) dividiert durch die Anzahl an jeweiligen Einheiten pro Packung. Zur Kalkulation der JTK wurde jeweils die Packung bzw. Packungskombination herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ²	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirsevimab (Beyfortus®)	<i>Untergrenze der Spanne</i>			
	BEYFORTUS 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St 50 mg PZN: 18425763 AVP: 1.350,03 €	1.273,91 €	1 FER à 50 mg (≙ 1 Packung)	1.273,91 €
	<i>Obergrenze der Spanne</i>			
	BEYFORTUS 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St 100 mg PZN: 18425786 AVP: 1.350,03 €	1.273,91 €	1 FER à 100 mg (≙ 1 Packung)	1.273,91 €
			<i>Nirsevimab</i>	1.273,91 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ²	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1A: Palivizumab-Eignung				
Palivizumab (Synagis®)	<i>Untergrenze der Spanne</i>			
	SYNAGIS 50 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 50 mg PZN: 10974967 AVP: 826,95 €	779,79 €	2 DSF à 50 mg (≅ 2 Packungen)	1.559,58 €
	SYNAGIS 100 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 100 mg PZN: 10974950 AVP: 1.413,13 €	1.333,52 €	3 DSF à 100 mg (≅ 3 Packungen)	4.000,56 €
	<i>Summe</i>			5.560,14 €
	<i>Obergrenze der Spanne</i>			
	SYNAGIS 50 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 50 mg PZN: 10974967 AVP: 826,95 €	779,79 €	5 DSF à 50 mg (≅ 5 Packungen)	3.898,95 €
	SYNAGIS 100 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 100 mg PZN: 10974950 AVP: 1.413,13 €	1.333,52 €	5 DSF à 100 mg (≅ 5 Packungen)	6.667,60 €
	<i>Summe</i>			10.566,55 €
	<i>Spanne Palivizumab</i>			5.560,14 € bis 10.566,55 €
	Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung			
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell			
Stand Lauer-Taxe: 15.02.2024				
¹ siehe Tabelle 3-13				
² siehe Tabelle 3-9				
AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; FER: Fertigspritze; PZN: Pharmazentralnummer				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirsevimab (Beyfortus®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1A: Palivizumab-Eignung				
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Nicht zutreffend ¹		
¹ Kommt es infolge des beobachtenden Abwartens zu einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, können weitere Behandlungen erforderlich werden, die wiederum zur Inanspruchnahme oder Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen führen können. Da die erforderlichen Behandlungen in ihrer Art und Dauer jedoch patientenindividuell variieren, ist an dieser Stelle keine Quantifizierung der damit verbundenen zusätzlichen GKV-Leistungen möglich. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur dann zu berücksichtigen, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Laut Fachinformationen von Beyfortus[®] und Synagis[®] fallen im Rahmen der Prophylaxe keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, sodass an dieser Stelle keine weiteren Kosten zu berücksichtigen sind [1, 3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nirsevimab (Beyfortus®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Population 1A: Palivizumab-Eignung			
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung			
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Nicht zutreffend	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirsevimab (Beyfortus®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	1.273,91 €	-	-	1.273,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Population 1A: Palivizumab-Eignung					
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	5.560,14 € bis 10.566,55 €	-	-	5.560,14 € bis 10.566,55 €
Population 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patientenindividuell
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus					

Tabelle 3-22 sind abschließend die JTK für das zu bewertende Arzneimittel Nirsevimab und für die zVT für die Populationen 1A (Palivizumab-Eignung) und 2A (keine Palivizumab-Eignung) zu entnehmen.

Durch die lediglich einmal zu verabreichende Dosis von Nirsevimab entstehen der GKV im Rahmen der ersten RSV-Saison Kosten in Höhe von 1.273,91 €. Die fünfmalig zu verabreichende RSV-Prophylaxe mit Palivizumab führt während der ersten RSV-Saison für die GKV zu Kosten in Höhe von 5.560,14 € bis 10.566,55 € – damit sind die Kosten von Nirsevimab für die Population 1A um den Faktor 4,4 bis 8,3 geringer als die Kosten für die zVT.

Für Kinder der Population 2A, bei denen Palivizumab trotz vorhandener Risikofaktoren wie einer Immunschwäche nicht zugelassen ist, besteht bisher keine Möglichkeit zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Daher wurde bei dieser Population das beobachtende Abwarten als zVT festgelegt. Kommt es bei diesen Kindern infolge des nicht vorhandenen Schutzes zu einem schweren Verlauf der RSV-Infektion, entstehen der GKV nennenswerte Kosten für die damit verbundene Behandlung. Da eine ursächliche Behandlung der RSV-Infektion jedoch nicht möglich ist, können die erforderlichen Behandlungen und die damit verbundenen Kosten je nach Schwere und Verlauf der RSV-Infektion patientenindividuell variieren sowie in verschiedenen Versorgungssektoren zum Tragen kommen (siehe hierzu Abschnitt 3.3.3).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“ [1]. Eine Erstattungsfähigkeit ist allerdings nur bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison gegeben (siehe Abschnitt 3.1). Daher erfolgen die Angaben zu Versorgungsanteilen exklusiv für Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bei Kindern mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert [1].

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche treten aufgrund der standardmäßig einmaligen Verabreichung von Nirsevimab nicht auf.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Betreuung und Vorsorge von Kindern erfolgen routinemäßig im ambulanten Bereich, sodass die Kinderärzte im Regelfall den Kindern Nirsevimab injizieren. Eine Ausnahme bilden lediglich Kinder, die zum Zeitpunkt der RSV-Prophylaxe hospitalisiert sind. Gemäß S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch RSV bei Risikokindern erhalten stationär betreute Kinder mit Indikation einer Palivizumab-Prophylaxe die erste Dosis möglichst kurz vor der Entlassung [2]. Es ist anzunehmen, dass diese Empfehlung für alle Kinder der Zielpopulationen bei Nirsevimab ebenfalls gilt. Da die Empfehlung allerdings auch eine Gabe bis zu drei Tage nach Entlassung und somit in der ambulanten Versorgung beinhaltet, wird von einem vernachlässigbaren Anteil der stationären Versorgung ausgegangen.

Prognostizierte Versorgungsanteile

Für die beiden erstattungsfähigen Populationen 1A und 2A stellt sich die aktuelle Versorgungssituation bezüglich der RSV-Prophylaxe unterschiedlich dar. Während Kinder in der Population 1A bereits durch Gaben von Palivizumab vor schweren Verläufen der RSV-Infektion geschützt werden können, stellt für die Kinder in der Population 2A Nirsevimab die einzige Option für eine RSV-Prophylaxe dar, da kein anderer Wirkstoff zugelassen ist (siehe Abschnitt 3.2.2). Wie bereits dargelegt besteht dennoch in beiden Populationen ein ungedeckter therapeutischer Bedarf. Nirsevimab muss im Gegensatz zu Palivizumab, welches monatlich während der RSV-Saison verabreicht werden muss, nur einmalig injiziert werden und ist daher für die Kinder, ihre Eltern oder andere betreuende Personen sowie für das medizinische Personal mit geringerem organisatorischen Aufwand und niedrigerer Behandlungsbelastung verbunden. Zudem führt die nur einmal benötigte Injektion auch dazu, dass keine weiteren Gaben verpasst oder verspätet verabreicht werden können – der Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion ist damit nicht länger von der Compliance abhängig (siehe Abschnitt 3.2). Beide Wirkstoffe stellen generell sichere und gut verträgliche Behandlungsoptionen dar, mit denen ein Schutz der vulnerablen Population vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion erreicht werden kann. Zum aktuellen Zeitpunkt ist keine valide Prognose hinsichtlich der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils von Nirsevimab ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der bereits genannten Gründe nicht möglich. Daraus ergeben sich keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 aufgeführten JTK pro Kind.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch wurden jeweils den Fachinformationen von Beyfortus[®] und Synagis[®] entnommen. Bei körperrgewichtabhängigen Dosierungen wurden die neuen Perzentilwerte der Jahre 2007–2011 nach Voigt et al. sowie die Referenzperzentile der KiGGS-Studie zugrunde gelegt.

Für die Ermittlung der Kosten für die GKV pro Packung Beyfortus[®] und Synagis[®] wurde jeweils der Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 Abs. 1a SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten am 15.02.2024 aus der Lauer-Taxe.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde jeweils auf die Fachinformationen von Beyfortus[®] und Synagis[®] zurückgegriffen.

Die JTK wurden anhand der Daten aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ermittelt.

Für die Operationalisierung der Kosten, die der GKV in Folge eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion im Rahmen des beobachtenden Abwartens entstehen, wurden verschiedene Quellen herangezogen:

- Häufigkeiten der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen im ambulanten Sektor wurden dem Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland der Saison 2018/19 entnommen.

- Kosten für die ambulante Behandlung wurden basierend auf der Studie von Ehlken et al. dargestellt und unter Verwendung des Verbraucherpreisindex des Statistischen Bundesamtes inflationsbereinigt.
- Kosten für ambulante Leistungen wurden basierend auf den GOP des EBM für das 1. Quartal 2024 erfasst.
- Kosten für Arzneimittel, die im Rahmen einer RSV-Infektion anfallen, wurden aus der GKV-Perspektive abgebildet. Grundlage bilden die AVP (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Sofern zutreffend, wurden hierbei die Rabatte nach §§ 130, 130a Abs. 1, 3a und 3b SGB V berücksichtigt. Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge wurden der Lauer-Taxe zum 15.02.2024 entnommen.
- Beispielhafte Kosten für die Inanspruchnahme eines Rettungsdienstes basieren auf den Gebührenordnungen der Städte Hamburg und Münster sowie dem Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge.
- Kosten für die stationäre Behandlung wurden mithilfe der für das Jahr 2022 im InEK-Datenbrowser verfügbaren Daten der unterjährigen Datenlieferung gemäß § 21 Abs. 3b KHEntgG, dem aG-DRG-Fallpauschalenkatalog 2022, dem Bundesbasisfallwert 2022 und dem Pflegeentgeltwert 2022 abgebildet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2023): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 / Version 5.0. [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-0121_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf.
3. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6253/RKI_Influenzabericht_2018-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

5. Wick M, Poshtiban A, Kramer R, Bangert M, Lange M, Wetzke M, et al. (2023): Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019-2022. *Influenza Other Respir Viruses*; 17(11):e13211.
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2023): InEK DatenBrowser. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: <https://www.g-drg.de/datenlieferung-gem.-21-khentgg/inek-datenbrowser>.
7. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al. (2006): Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 42(5):596-603.
8. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, et al. (2014): Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007-2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer. *Z Geburtshilfe Neonatol*; 218(5):210-7.
9. Robert Koch-Institut (RKI) (2013): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). [Zugriff: 12.07.2023]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile.
10. AWMF-Leitlinien-Register (2020): S2k-Leitlinie 024-010 ROP-Screening. Augenärztliche Screening-Untersuchung bei Frühgeborenen. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-0101_S2k_Augenaerztliche_Screening-Untersuchung_Fr%C3%BChgeborene_2020-07.pdf.
11. Ehlken B, Ihorst G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, et al. (2005): Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr*; 164(10):607-15.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Verbraucherpreisindex: Deutschland, Jahre (Code 61111-0001). [Zugriff: 12.02.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=result&code=61111-0001&deep=true#abreadcrumb>.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2024. [Zugriff: 02.01.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2024.pdf.
14. bene-Arzneimittel GmbH (1996): ben-u-ron Saft; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. bene-Arzneimittel GmbH (2002): ben-u-ron 75 mg Zäpfchen; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Stadt Münster (2017): Gebührensatzung für den Rettungsdienst der Stadt Münster. [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.stadt-muenster.de/recht/ortsrecht/satzungen/detailansicht/satzungsnummer/37.03>.
17. Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge (2021): Satzung über die Erhebung von Gebühren für die Inanspruchnahme von Notfallrettung und Krankentransport im Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge (Gebührensatzung Rettungsdienst). [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.landratsamt-pirna.de/download/GebuehrensatzungRD2022.pdf>.

18. Stadt Hamburg (2024): Gebührenordnung für die Feuerwehr (GebOFw). [Zugriff: 12.01.2024]. URL: <https://www.landesrecht-hamburg.de/bsha/document/jlr-FeuerwGebOHA1997V39Anlage/part/G>.
19. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2022): Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10834/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf.
20. GKV-Spitzenverband (2022): Bundesbasisfallwert (BBFW) - Vereinbarung gemäß §10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2022. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2022.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung führt die Fach- und Gebrauchsinformation von Beyfortus[®] auf. Dem Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ist zu entnehmen, dass sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung ergeben.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung stammen aus der Fachinformation von Beyfortus[®] [1].

Art der Anwendung

Beyfortus darf ausschließlich als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Es wird intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel. Aufgrund des Risikos einer Ischiasnerv-Schädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden.

Detaillierte Hinweise zur Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden mit monoklonalen Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie mit Arzneimitteln und / oder unterstützende Therapie einzuleiten.

Klinisch relevante Erkrankungen des Blutes

Wie alle intramuskulären Injektionen sollte Nirsevimab mit Vorsicht bei Säuglingen / Kleinkindern mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*Gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen*

Da Nirsevimab ein monoklonaler Antikörper zur RSV-spezifischen passiven Immunisierung ist, ist nicht zu erwarten, dass es die aktive Immunantwort auf gleichzeitig angewendete Impfstoffe beeinflusst.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Impfstoffen vor. In klinischen Studien, in denen Nirsevimab zusammen mit üblichen Kinderimpfstoffen gegeben wurde, war das Sicherheits- und Reaktogenitätsprofil des gleichzeitig angewendeten Regimes mit dem der allein angewendeten Kinderimpfstoffe vergleichbar. Nirsevimab kann gleichzeitig mit Kinderimpfstoffen gegeben werden.

Nirsevimab sollte nicht mit einem anderen Impfstoff in der gleichen Spritze oder Durchstechflasche vermischt werden (siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation). Wenn Nirsevimab gleichzeitig mit anderen Impfstoffen zur Injektion angewendet werden soll, sollten diese mit getrennten Spritzen an unterschiedlichen Injektionsstellen injiziert werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Beyfortus darf für maximal 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit muss die Spritze entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln. Nicht direkter Hitze aussetzen.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Hinweise zur Aufbewahrung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel soll von geschultem medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken angewendet werden, um Sterilität zu gewährleisten.

Untersuchen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Das Arzneimittel ist eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung. Nicht injizieren, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder Fremdpartikel enthält.

Nicht anwenden, wenn die Fertigspritze heruntergefallen ist oder beschädigt wurde oder wenn das Sicherheitssiegel des Umkartons beschädigt ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR für Beyfortus® enthält keinen Annex IV [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Abschnitt des Risk-Management-Plans im EPAR zu Nirsevimab enthält keine Maßnahmen zur Risikoreduktion [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits aufgeführten Angaben der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 dienen die Fachinformation und der EPAR von Beyfortus® der Informationsbeschaffung.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): Beyfortus: European Public Assessment Report. [Zugriff: 16.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend ¹			
¹ In der Fachinformation sind keine erforderlichen ärztlichen Leistungen aufgeführt.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben beziehen sich auf den Stand der Fachinformation für Beyfortus[®] vom Dezember 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.