

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirsevimab (Beyfortus®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3B

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

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

Stand: 15.08.2024

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.....	11
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.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	67
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	70

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 Einjährigen und der Einjährigen mit einer RSV-Infektion in den Jahren 2018 bis 2022	25
Tabelle 3-2: Anzahl der Einjährigen mit einem Ereignis, das den Verlauf einer schweren RSV-Infektion kennzeichnet	26
Tabelle 3-3: Prognostizierte Anzahl der Einjährigen und der Anzahl Einjähriger mit einer RSV-Infektion bzw. einer RSV-bedingten LRTI für die Jahre 2024 bis 2029	27
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-5: Schrittweise Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-10: Anzahl der zum Erreichen der Dosierung von 15 mg/kg erforderlichen Durchstechflaschen Palivizumab pro Gabe in Abhängigkeit des Körpergewichts	44
Tabelle 3-11: Durchschnittliches Körpergewicht und resultierender Verbrauch von Palivizumab bei einem Alter von 12 bis 24 Monaten	45
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
Tabelle 3-13: Potenziell entstehende Kosten im Rahmen der Behandlung einer RSV-Infektion	48
Tabelle 3-14: Kodierte DRG bei ein- bis zweijährigen Kindern mit einer RSV-spezifischen Hauptdiagnose im Jahr 2022	50
Tabelle 3-15: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall bei ein- bis zweijährigen Kindern im Jahr 2022	51
Tabelle 3-16: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall mit Intensiv-Aufenthalt bei ein- bis zweijährigen Kindern im Jahr 2022	52
Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 57

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 58

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 69

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
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
RMP	Risk-Management-Plan
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch
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 sowohl zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ als auch zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während

ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ zugelassen [1]. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison des Kindes. Der Zusatznutzen von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison wurde in einem separaten Dossier (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) dargestellt.

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.

Aufgrund der im Zulassungstext enthaltenen Spezifizierung einer weiterhin bestehenden Anfälligkeit des Kindes für eine schwere RSV-Erkrankung und somit eines anhaltend erhöhten Risikos der Kinder für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der zweiten RSV-Saison stellt Nirsevimab bei allen Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sogenannte Sekundärprophylaxe dar und ist erstattungsfähig.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet:

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

- Palivizumab

Population 2B: Bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten 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 Anwendungsgebiet „Immunisierung zur Prävention durch das RSV verursachte 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 1B und Population 2B 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 2B zuzuordnen [3]. Da Frühgeborene ab einem Alter von sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison keine Indikation für eine Sekundärprophylaxe aufweisen, ist dieser Risikofaktor im vorliegenden Anwendungsgebiet – der RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison – nicht zu berücksichtigen.

Sanofi möchte dabei auf folgenden Sachverhalt hinweisen: Der im Informationsschreiben des G-BA referenzierte Therapiehinweis wurde im Jahr 2023 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 1B und der Population 2B im vorliegenden Modul 3B orientiert sich entsprechend an diesen Empfehlungen des 2024 in Kraft getretenen Therapiehinweises, 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 im Rahmen der zweiten RSV-Saison darstellen, berücksichtigt werden.

Während der G-BA in seinem Informationsschreiben lediglich Kinder mit einer Trisomie 21 in der Population 2B sieht und sich dabei auf den 2023 angepassten Therapiehinweis 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

Organtransplantation 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 2B zuzuordnen.

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 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, der 2024 in Kraft getretene Therapiehinweis zu „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper“ sowie die dazugehörigen Tragenden Gründe 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: August 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. 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) (2024): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-867/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-01-18.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9935/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_TrG.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 dem 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 (Primär-)Infektionen im Kleinkindalter ernstzunehmende Erkrankungen mit potenziell schweren und gesundheitsgefährdenden Verläufen 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 zweiten

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 mehrere 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 zilientragenden 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.

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 [6]. 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 hat der Gesundheitszustand: Sind gesunde Kinder / Erwachsene oder Risikopatienten betroffen (siehe Abschnitt zu Risikofaktoren)?

Bei gesunden Jugendlichen und Erwachsenen, die sich aufgrund einer fehlenden langfristigen Immunität gegen das RSV häufig und in jedem Lebensalter immer wieder infizieren können, verläuft die Erkrankung 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].

Eine (primäre) RSV-Infektion bei Kindern unter zwei Jahren kann dagegen, besonders wenn zusätzliche Grunderkrankungen bestehen, schwer verlaufen und 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].

Auch bei einem schweren Verlauf der RSV-Infektion beginnt diese 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 gehören Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobronchitis und ein keuchhustenähnliches Krankheitsbild [7]. Die Pneumonie und die Bronchitis sind die häufigsten Ursachen für eine RSV-bedingte Hospitalisierung bei Kindern im Alter von 12 bis unter 36 Monaten [8]. Außerdem weisen basierend auf den Daten von 2019 bis 2022 bei dieser Altersgruppe 20 % der Hospitalisierungen aufgrund einer schweren akuten Atemwegsinfektion eine RSV-Diagnose auf. Bei Hospitalisierungen mit einer Bronchiolitis-Diagnose sind sogar 88 % RSV-bedingt [8].

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 1,6 % der Ein- und Zweijährigen mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung beatmet oder zusätzlich mit Sauerstoff versorgt werden und bei 5,1 % war eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig [8].

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 die Haupttodesursache bei Kindern unter zwei Jahren [6]; 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 [9].

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

Nach Schätzungen von 2015 waren weltweit ca. 33 Millionen Kinder unter fünf Jahren an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt, von denen etwa 3,2 Millionen hospitalisiert werden mussten [10]. RSV ist weltweit jährlich für 66.000 bis 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich [11]. 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 auf Kinder unter

zwei Jahren; der Anteil der Kinder unter zwei Jahren bei den RSV-bedingten Hospitalisierungen beträgt bis zu 87 % [12, 13].

In den Jahren 2019 bis 2022 mussten in Deutschland jährlich durchschnittlich etwa 18.000 Kinder unter 12 Monaten und etwa 6.300 der Kinder im Alter von 12 bis unter 36 Monaten 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 12 Monaten bzw. 5,6 pro 1.000 Kinder zwischen 12 und 36 Monaten [8]. Dieser bedeutende Unterschied bezüglich der Hospitalisierungsrate zwischen den beiden Alterskategorien „Kinder unter 12 Monaten“ und „Kinder im Alter von 12 bis unter 36 Monaten“ begründet sich erstens in dem niedrigeren Anteil an Primärinfektionen bei den Kindern im Alter von 12 bis unter 36 Monaten: Während sich die Kinder im ersten Lebensjahr üblicherweise zum ersten Mal mit RSV infizieren, beträgt der Anteil der Primärinfektionen bei Einjährigen nur noch maximal 30–50 %, da sich innerhalb des ersten Lebensjahres bereits 50–70 % aller Kinder mit RSV infizieren und sich nahezu alle Zweijährigen bereits mit RSV angesteckt haben [1]. Zweitens ist der Anteil an Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bei den Kindern unter 12 Monaten höher. So stellt beispielsweise die Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche) im Gegensatz zur ersten RSV-Saison (siehe Modul 3A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison; Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) bei der zweiten RSV-Saison keinen Risikofaktor mehr dar.

Bestimmte Kinder haben allerdings sowohl während ihrer ersten als auch während ihrer zweiten RSV-Saison ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und somit auch ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Ein im Rahmen der zweiten RSV-Saison anhaltend erhöhtes Risiko weisen Kinder z. B. mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD, Trisomie 21, einer Immunschwäche, einer neuromuskulären Erkrankung oder einer schweren chronischen Lungenerkrankung wie der zystischen Fibrose auf. Folgend soll auf die einzelnen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-bedingten Erkrankung bei Kindern während der zweiten RSV-Saison eingegangen werden.

Bronchopulmonale Dysplasie

Die BPD ist eine chronische Lungenerkrankung, die überwiegend in Verbindung mit Frühgeburtlichkeit, insbesondere bei niedrigem Gestationsalter (nur selten bei einem Gestationsalter > 32 Wochen), auftritt und mit einer signifikanten Morbidität einhergeht [14]. 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 [15]. 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 [16, 17].

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 [17]. 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 im Alter von unter zwei Jahren [1, 15, 18]. 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 Herzerkrankungen [20]. Mit einem hohen Risiko verbunden sind in erster Linie hämodynamisch relevante Herzfehler, insbesondere operations- oder interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonalarterieller 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 [21].

Für Kinder unter zwei Jahren 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, 15, 18].

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 unter zwei Jahren [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 [22]. 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 [23].

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 [23].

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 [24]. Neuromuskuläre Erkrankungen gelten daher auch bei RSV bei Kindern im Alter von unter zwei Jahren als Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Infektion: 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 [23, 24].

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 [25]. Daher haben Kinder unter zwei Jahren mit Trisomie 21 ein erhöhtes Risiko für RSV-bedingte Hospitalisierungen [23]. Der Krankenhausaufenthalt bei diesen Kindern ist dabei im Durchschnitt länger und die Behandlung der RSV-bedingten Erkrankung erfordert häufiger eine Beatmung [23].

Fazit

Unterschiedliche Grunderkrankungen erhöhen unmittelbar das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bei Kindern unter zwei Jahren. All diese Kinder mit einem oder mehreren der beschriebenen Risikofaktoren haben gemeinsam, dass sie auch im Rahmen ihrer zweiten 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 (primären) Infektionen 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 [20]. 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 [26].

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. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison jünger als sechs Monate sind, und Kinder unter zwei Jahren und somit im Rahmen der ersten und zweiten RSV-Saison, die innerhalb der letzten sechs Monate wegen einer BPD behandelt wurden oder einen hämodynamisch relevanten CHD aufweisen [27].

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 in Deutschland 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 [28, 29]. 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 [27]. 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 [27].

Palivizumab-Eignung

Vor Nirsevimab war mit Palivizumab nur ein Antikörper zur Prophylaxe vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern unter zwei Jahren in Deutschland verfügbar. Obwohl das RSV wie bereits beschrieben für viele Kinder mit unterschiedlichen Risikofaktoren auch im Rahmen der zweiten RSV-Saison eine ernste Gefahr darstellt (siehe Abschnitt zu Risikofaktoren), ist Palivizumab nicht für alle Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko in der zweiten RSV-Saison geeignet. Lediglich für Kinder unter zwei Jahren, die innerhalb der letzten sechs Monate wegen BPD behandelt wurden, oder für Kinder unter zwei Jahren mit hämodynamisch relevantem CHD ist Palivizumab zugelassen [27].

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 die Infektionen bei Kindern unter zwei Jahren 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).

Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV (siehe Modul 2). Die Anwendungsgebietserweiterung von Nirsevimab bezieht sich auf die RSV-Prophylaxe bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison [4]. Nirsevimab stellt daher für alle Kinder in diesem Anwendungsgebiet eine Sekundärprophylaxe dar, sodass eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist, da die Kinder im Alter von 12 bis zu 24 Monaten (im Folgenden: Einjährige) ein anhaltend erhöhtes Risiko aufgrund von vorliegenden Grunderkrankungen aufweisen müssen (siehe Abschnitt 3.1). Einjährige mit einem anhaltend erhöhten Risiko aufgrund einer oder mehrerer Grunderkrankungen wie BPD, hämodynamisch relevanter CHD, Trisomie 21, Immunschwäche, neuromuskuläre Erkrankung oder schwere chronische Lungenerkrankung 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 [10]. Hauptauslöser für LRTI ist das RSV, das als eines der bedeutendsten pädiatrischen Atemwegspathogene gilt [1, 10]. 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 [10]. Das RSV ist für bis zu 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich [11]. 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 zweiten RSV-Saison nur für Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD zugelassen [27]. Aufgrund der Palivizumab-Gabe haben diese Kinder ein geringeres Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung und einer damit einhergehenden Hospitalisierung während der zweiten RSV-Saison. Allerdings schützt Palivizumab ausschließlich, wenn es – bedingt durch die Halbwertszeit – monatlich verabreicht wird [27]. Dies bedeutet einen hohen Aufwand für die Eltern / betreuenden 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 [28, 29]. Kinder, für die Palivizumab zugelassen ist, 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, die durch eine längere Halbwertszeit des Antikörpers anhaltend schützt und die 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 zweiten 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 Zulassung für Palivizumab besteht bei allen Kindern mit Risikofaktoren im Alter von 12 bis zu 24 Monaten 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 ein hoher therapeutischer Bedarf, um RSV-bedingte LRTI zu verhindern.

Alle Kinder innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets leiden bereits an einer Grunderkrankung, die das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auch während der zweiten RSV-Saison begründet. Besonders bei diesen Kindern ist es von entscheidender Bedeutung jegliche Erkrankung zu vermeiden, um den bereits angeschlagenen Gesundheitszustand nicht weiter zu verschlechtern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nirsevimab

Nirsevimab ist ein RSV-neutralisierender Antikörper, der für Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison zugelassen ist [4].

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 eine einmalige Injektion vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der gesamten RSV-Saison schützt. Somit deckt Nirsevimab den therapeutischen Bedarf bei Palivizumab-geeigneten Kindern im Alter von 12 bis zu 24 Monaten. 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 [28, 29].

Nirsevimab kann zum Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI und Hospitalisierung sowohl bei Kindern mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD als auch bei allen Kindern mit anderen Risikofaktoren wie beispielsweise einer schweren chronischen Lungenerkrankung, einer Immunschwäche, Trisomie 21 oder einer neuromuskulären Erkrankung im Rahmen der

zweiten RSV-Saison eingesetzt werden. Eltern oder andere betreuende Personen von Kindern mit diesen Risikofaktoren können durch die Gabe von Nirsevimab das Risiko für eine potenziell lebensbedrohliche Infektion der Atemwege bei ihren Kindern minimieren.

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 zweiten RSV-Saison. Da sich grundsätzlich alle Einjährigen mit RSV infizieren können und theoretisch diese Infektion einen schweren Verlauf nehmen kann, werden in dem vorliegenden Abschnitt alle Einjährigen betrachtet und keine Einschränkung auf das Anwendungsgebiet von Nirsevimab vorgenommen.

Nirsevimab verhindert schwere Verläufe von RSV-Infektionen bei Kindern während ihrer ersten und zweiten RSV-Saison. Durch die Fokussierung des Anwendungsgebiets von Nirsevimab auf die zweite RSV-Saison der Kinder in diesem Modul dient in diesem Abschnitt die Inzidenz pro Jahr als Populationsbezug. Grundsätzlich besteht bei allen Kindern während ihrer zweiten RSV-Saison 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. Daher sind in Tabelle 3-1 die Anzahl der Einjährigen 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 und die RSV-Infektion bei gesunden Einjährigen häufig mild verläuft, liegt keine valide Erhebung für die Inzidenz der RSV-Infektionen vor und die Anzahl muss theoretisch bestimmt werden. Als Näherung für die Infektionsrate bei Kindern unter einem Jahr gibt das Robert Koch-Institut eine Spanne von 50 bis 70 % an [1]. Da vergleichbare Angaben für Einjährige nicht vorliegen und alle RSV-Infektionen und somit auch die milden Verläufe zu berücksichtigen sind, wird für die Berechnung der Anzahl der Einjährigen mit einer RSV-Infektion ebenfalls eine Infektionsrate von 60 % angenommen. Diese Annahme ist mit Unsicherheit behaftet und stellt vermutlich eine Überschätzung dar. Da für die Herleitung der Zielpopulation von Nirsevimab (siehe Abschnitt 3.2.4) jedoch auf einen anderen Ansatz zurückgegriffen wird, bleibt diese vermutliche Überschätzung ohne Konsequenz.

Tabelle 3-1: Übersicht der Anzahl der Einjährigen und der Einjährigen mit einer RSV-Infektion in den Jahren 2018 bis 2022

Jahr	Anzahl der Einjährigen [30]	Anzahl der Einjährigen mit einer RSV-Infektion ¹
2018	796.374	477.824
2019	794.132	476.479
2020	783.593	470.156
2021	780.795	468.477
2022	816.186	489.712
Mittelwert der Jahre 2018 bis 2022	794.216	476.530

¹ Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion entspricht 60 % der Anzahl Einjähriger, da die angenommene RSV-Infektionsrate von 50–70 % bei Kindern unter einem Jahr [1] auf die Einjährigen übertragen wird.
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

In Deutschland wurden zwischen 2018 und 2022 durchschnittlich 794.216 Einjährige registriert, die sich somit theoretisch jährlich mit RSV hätten infizieren können. Unter Berücksichtigung einer Inzidenz von 60 % könnten sich durchschnittlich 476.530 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 Inzidenz von 2,7 % bei Kindern zwischen einem und zwei Jahren berechnet [31]. 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 [8]. 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 ein bis zwei Jahre die Angaben zu den RSV-bedingten Hospitalisierungen der Jahre 2019 bis 2022 gewonnen [8, 32]. Diese Angaben werden dabei auf die Einjährigen übertragen, indem der prozentuale Anteil des jeweiligen Ereignisses bei den Ein- und Zweijährigen auf Grundlage der Publikation von Wick et al. berechnet und auf die Anzahl der Einjährigen (siehe Tabelle 3-1) bezogen wird. Das Filtern auf Intensivfälle oder auf eine Beatmungszeit von mindestens einer Stunde lieferten weitere Informationen.

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

Jahr	Anzahl der Einjährigen mit einer RSV-bedingten:			
	LRTI ¹	Hospitalisierung ²	Behandlung auf der Intensivstation ²	Beatmung bzw. Sauerstoffzufuhr ²
2019	21.442	2.859	103	40
2020	21.157	1.959	92	25
2021	21.081	4.372	175	39
2022	22.037	3.428	175	55
Mittelwert der Jahre 2019 bis 2022	21.429	3.155	136	40

¹ Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI entspricht 2,7 % der Anzahl der Einjährigen (siehe Tabelle 3-1) [31].

² Die Anteile wurden der Publikation von Wick et al. entnommen [8] und auf die Anzahl an Einjährigen bzw. der Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen übertragen.

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

Obwohl die Einjährigen mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten können, müssen in Deutschland mutmaßlich durchschnittlich pro Jahr über 3.000 Kinder im Alter von 12 bis zu 24 Monaten wegen einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt werden und etwa 140 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]. Bei einer Betrachtung der Kinder im Alter von 12 bis unter 36 Monaten liegt der Anteil der Jungen an den RSV-bedingten Hospitalisierungen zwischen 53,5 % und 54,8 % [8].

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 der Einjährigen 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 Einjährigen mit einer RSV-bedingten LRTI in den kommenden Jahren angenommen. Ähnliches gilt für die Anzahl der Einjährigen: Zwar schwankte die Anzahl der Einjährigen in den Jahren 2018 bis 2022 zwischen 780.795 und 816.186 doch ist keine eindeutige Tendenz erkennbar [30]. Aufgrund dessen werden die in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 abgebildeten Durchschnittswerte mit einer Anzahl an Einjährigen von 794.216, einer Anzahl an Einjährigen mit einer RSV-Infektion von 476.530 und einer Anzahl an Einjährigen mit einer

RSV-bedingten LRTI von 21.429, 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 Einjährigen und der Anzahl Einjähriger mit einer RSV-Infektion bzw. einer RSV-bedingten LRTI für die Jahre 2024 bis 2029

Jahr	Anzahl der Einjährigen [30]	Anzahl der Einjährigen mit einer RSV-Infektion ¹	Anzahl der Einjährigen mit einer RSV-bedingten LRTI ²
2024	794.216	476.530	21.429
2025	794.216	476.530	21.429
2026	794.216	476.530	21.429
2027	794.216	476.530	21.429
2028	794.216	476.530	21.429
2029	794.216	476.530	21.429

¹ Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-Infektion entspricht 60 % der Anzahl Einjähriger, da die angenommene RSV-Infektionsrate von 50–70 % bei Kindern unter einem Jahr [1] auf die Einjährigen übertragen wird.

² Die Anzahl der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI entspricht 2,7 % der Anzahl der Einjährigen [31].
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 1B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	10.325	9.014
	<u>Population 2B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	1.310 bis 1.390	1.144 bis 1.213
¹ Auf Grundlage der Festlegung der zVT des G-BA [33] wird die Anzahl der GKV-Patienten in der erstattungsfähigen Zielpopulation für die Populationen 1B und 2B 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 anhaltend erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der zweiten RSV-Saison 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 1B und 2B – abhängig von der Eignung für eine Palivizumab-Prophylaxe – berechnet.

Schritt 1: Anzahl der Einjährigen

Die Anwendungsgebietserweiterung von Nirsevimab bezieht sich auf die RSV-Prophylaxe bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison [4]. Somit wird Nirsevimab bei Kindern im Alter von 12 bis zu 24 Monaten angewendet. Aus diesem Grund dient die Anzahl an Einjährigen als Basis zur Berechnung der Zielpopulation von Nirsevimab. Die Anzahl an Einjährigen zum Ende eines

jeden Jahres wird vom Statistischen Bundesamt angegeben. Demnach waren im Zeitraum von 2018 bis 2022 durchschnittlich 794.216 Kinder in Deutschland im Alter von 12 bis zu 24 Monaten (siehe Tabelle 3-1) [30].

Schritt 2-1: Anzahl der Einjährigen in der Population 1B

Die Population 1B beinhaltet alle Einjährigen, die ein anhaltend erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison aufweisen und die für Palivizumab geeignet sind: Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD.

Da keine Inzidenzen für Einjährige mit einem hämodynamisch relevanten CHD identifiziert werden konnten, basiert die Herleitung der Zielgröße für die Population 1B auf der in Modul 3A des Dossiers zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) beschriebenen Datenbankabfrage beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2). Danach erhielten durchschnittlich 1,3 % der Kinder unter einem Jahr, die in den Jahren 2015 bis 2019 geboren wurden, Palivizumab zur RSV-Prophylaxe [34]. Dieser Anteil wird auf die Einjährigen übertragen, sodass für die Population 1B eine Anzahl von 10.325 Kindern hergeleitet wird.

Schritt 2-2: Anzahl der Einjährigen in der Population 2B

Die Population 2B umfasst alle Einjährigen mit einem anhaltend 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 2B die Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren addiert:

- Trisomie 21: 0,12 % [35]
- Angeborener primärer Immundefekt: 0,01 % [36]
- Zystische Fibrose: 0,02 % bis 0,03 % [37]
- Neuromuskuläre Erkrankungen¹: 0,015 % [38, 39]

Dies ergibt einen Anteil von 0,165 % bis 0,175 % und somit 1.310 bis 1.390 Kinder in der Population 2B.

Schritt 3: Anteil der Einjährigen 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

¹ Für die Berechnung der Häufigkeit der neuromuskulären Erkrankungen wurden die Inzidenzen der spinalen Muskelatrophien [38] und der angeborenen Muskeldystrophien [39] addiert.

waren Mitglied in der GKV [40]. Das entspricht einem Anteil von 87,3 % unter Berücksichtigung einer deutschen Gesamtbevölkerung von 84.358.845 (Stand Dezember 2022) [41].

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

Schritt 2-1 hat eine Anzahl von 10.325 Kindern im Alter von 12 bis zu 24 Monaten ergeben, die für Palivizumab im Rahmen der zweiten RSV-Saison geeignet sind. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,3 % ergibt sich eine Anzahl von 9.014 Kindern in der GKV bei der Population 1B.

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

Schritt 2-2 hat eine Anzahl von 1.310 bis 1.390 Kindern im Alter von 12 bis zu 24 Monaten ergeben, die trotz des anhaltend erhöhten Risikos im Rahmen der zweiten RSV-Saison nicht für Palivizumab geeignet sind. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,3 % ergibt sich eine Anzahl von 1.144 bis 1.213 Kindern in der GKV bei der Population 2B.

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 Einjährigen	-	794.216	-	794.216
Population 1B: Palivizumab-Eignung					
2-1	Anzahl der Einjährigen in Population 1B	1,3 %	10.325	1,3 %	10.325
3-1	Anzahl der Einjährigen in Population 1B in der GKV	87,3 %	9.014	87,3 %	9.014
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung					
2-2	Anzahl der Einjährigen in Population 2B	0,165 %	1.310	0,175 %	1.390
3-2	Anzahl der Einjährigen in Population 2B in der GKV	87,3 %	1.144	87,3 %	1.213
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 1B wurde der bei einer WIG2-Datenbankabfrage ermittelte Anteil der mit Palivizumab immunisierten Kinder im Alter von unter einem Jahr auf die Einjährigen und somit die zweite RSV-Saison übertragen.

Dabei ist von einer Überschätzung auszugehen, da sich die Palivizumab-Eignung von Kindern im Rahmen der ersten RSV-Saison und der zweiten RSV-Saison unterscheidet. Während bei den Kindern im Alter unter einem Jahr einige der Kinder aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit Palivizumab verabreicht bekommen haben könnten, stellt die Frühgeburtlichkeit bei der zweiten RSV-Saison keinen Risikofaktor mehr dar. Zudem kann es bei den Risikofaktoren BPD und CHD bei der Entwicklung des Kindes zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes kommen, wodurch im Rahmen der zweiten RSV-Saison kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion mehr besteht. Beispielsweise kann die Korrektur eines CHD durch einen operativen Eingriff erfolgen. Es liegen jedoch keine Angaben vor, die eine valide Berücksichtigung in der dargestellten Herleitung erlauben würden. Das Ausmaß der Überschätzung ist aufgrund fehlender Kennzahlen bzw. ohne die Möglichkeit zur Herleitung valider Annahmen nicht quantifizierbar.

Bei der Population 2B wurden für die Herleitung der Zielpopulation nur ausgewählte Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der zweiten 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 2B durch die möglichen Überschneidungen von Risikofaktoren überschätzt. Ein Kind mit Trisomie 21 kann beispielsweise Palivizumab erhalten und bereits in der Population 1B enthalten sein, wenn dieses Kind ebenfalls an einem hämodynamisch relevanten CHD leidet.

Die vorgelegte Herleitung auf Basis der WIG2-Datenbankabfrage für die Population 1B bzw. auf den publizierten Angaben zur Häufigkeit von verschiedenen Risikofaktoren für die Population 2B 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 bei der Herleitung der Population 2B möglich. Insgesamt ist für die Population 1B eher von einer Überschätzung und für die Population 2B 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 Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nirsevimab (Beyfortus®)	<u>Population 1B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundär- prophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Hinweis für einen nicht quantifizier- baren Zusatz- nutzen	9.014
	<u>Population 2B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundär- prophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1.144 bis 1.213
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 1B und 2B, für die auf Basis der in Modul 4B 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 aus verschiedenen Publikationen. Die Herleitung der Zielgröße der Population 1B basierte zudem 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: 29.07.2024]. 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: August 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. 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. Sebina I, Phipps S (2020): The Contribution of Neutrophils to the Pathogenesis of RSV Bronchiolitis. *Viruses*; 12(8):808.
7. Meissner HC (2003): Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*; 22(2):S40-5.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA, et al. (2020): Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics*; 146(1):e20193611.
13. Tabatabai J, Ihling CM, Rehbein RM, Schnee SV, Hoos J, Pfeil J, et al. (2022): Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus in hospitalised children in Heidelberg, Southern Germany, 2014-2017. *Infect Genet Evol*; 98:105209.
14. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B (2017): Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*; 132:170-7.
15. Sommer C, Resch B, Simoes EA (2011): Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*; 5:144-54.
16. Jobe AH (2016): Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*; 33(11):1076-8.
17. 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.
18. 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.
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 5.1. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-10.pdf.

20. 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: 01.08.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Simon A, Prusseit J, Müller A (2011): Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment. *Open Microbiol J*; 5:155-8.
25. Ram G, Chinen J (2011): Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*; 164(1):9-16.
26. Pfizer Europe MA EEIG (2023): Abrysvo® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2024 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. 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.
29. 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.
30. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Genesis-Online. 12411-0005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=0&levelid=1695806547962#abreadcrumb>.
31. Langley JM, Bianco V, Domachowske JB, Madhi SA, Stoszek SK, Zaman K, et al. (2022): Incidence of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections During the First 2 Years of Life: A Prospective Study Across Diverse Global Settings. *J Infect Dis*; 226(3):374-85.
32. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2024): InEK DatenBrowser. [Zugriff: 31.07.2024]. URL: <https://www.g-drg.de/datenlieferung-gem.-21-khentgg/inek-datenbrowser>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-042.
34. Wick M, Kliemt R, Poshtiban A, Kossack N, Soudani S, Bangert M, et al. (2024): Short Report: Respiratory Syncytial Virus Immunization Patterns in Germany, 2015-2020.

35. 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.
36. Wahn V, Dobke J, Niehues T (2017): Angeborene, primäre Immundefekte (PID). [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e167728/e196975/e197441/Aangeborene_Immundefekte.pdf.
37. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L (2017): Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*; 114(33-34):564-74.
38. Kaindl AM, Schara U, Schülke-Gerstenfeld M (2019): Neuromuskuläre Erkrankungen. In: *Pädiatrie*. 221-35.
39. Leiden Muscular Dystrophy pages[®] (2004): Congenital Muscular Dystrophies (CMD). [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://www.dmd.nl/CMD.html>.
40. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
41. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.

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 3-21 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 3-21 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 1B und 2B dargestellt (siehe Abschnitt 3.1).

Nirsevimab kann alle Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison schützen [1]. Dazu gehören neben Kindern mit einem hämodynamisch relevanten CHD oder einer BPD, für die im Rahmen der zweiten RSV-Saison auch Palivizumab zugelassen ist [2], ebenfalls Kinder mit einer Immunschwäche, einer schweren chronischen Lungenerkrankung, Trisomie 21 oder einer neuromuskulären Erkrankung. Für Kinder der Population 2B, 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 2B 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 zweiten RSV-Saison	Einmalig	1	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1B: Palivizumab-Eignung				
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	1 × pro Monat über einen Zeitraum von 5 Monaten	5	1 Tag
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung				
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten 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 1B und 2B dar.

Bei der hier betrachteten Zielpopulation handelt es sich um Kinder während ihrer zweiten 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®) als Einmaldosis in Form von zwei intramuskulären Injektionen verabreicht. Die Anwendung sollte dabei vor Beginn der zweiten RSV-Saison eines Kindes erfolgen [1]. Folglich erfordert die Prophylaxe mit Nirsevimab lediglich einen Behandlungstag pro Kind pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 1B

Palivizumab

Laut Fachinformation wird Palivizumab (Synagis®) einmal im Monat 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 [2].

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 [2]. 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 2B

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 [3].

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 oder andere betreuende Personen den Not(-fall)dienst oder

die Notfallambulanz eines Krankenhauses in Anspruch nehmen oder sogar einen Rettungsdienst rufen [3].

Im Jahr 2022 wurden in 6.563 Fällen Kinder mit einem Alter von 12 bis unter 36 Monaten mit einer RSV-spezifischen Hauptdiagnose im Krankenhaus behandelt, wobei davon 335 Fälle (5,1 %) intensivmedizinisch betreut werden mussten [4]. Eine zusätzliche Abfrage beim InEK ergab für das Jahr 2022 eine mittlere Verweildauer zwischen 4,2 Tagen bei Fällen ohne Aufenthalt auf der Intensivstation und 7,8 Tagen bei Fällen mit Aufenthalt auf der Intensivstation – im Mittel lag die Dauer der Hospitalisierung bei 4,4 Tagen [5]. Zu berücksichtigen ist der Einschluss von Kindern mit einem Alter von 24 bis unter 36 Monaten bei der InEK-Abfrage. Dies ist der einzig möglichen Datenselektion zur Erfassung dieser Altersklasse geschuldet und beschränkt eine trennscharfe Darstellung der Population 2B.

Trotz dieser methodischen Unschärfe verdeutlichen diese Zahlen 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 zweiten RSV-Saison	Einmalig	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Population 1B: Palivizumab-Eignung			
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	1 × pro Monat über einen Zeitraum von 5 Monaten	5 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung			
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell	Patientenindividuell
<p><i>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.</i></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 nichtmedikamentösen 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 zweiten RSV-Saison	1 Tag	200 mg (≙ 2 FER à 100 mg)	200 mg (≙ 2 FER à 100 mg)

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1B: Palivizumab-Eignung				
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	5 Tage	<i>Untergrenze der Spanne</i>	
			1.–3. Gabe: je 150 mg (\cong 1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg)	850 mg (\cong 7 DSF à 100 mg + 3 DSF à 50 mg)
			<i>Obergrenze der Spanne</i>	
			4.–5. Gabe: je 200 mg (\cong 2 DSF à 100 mg)	1.000 mg (\cong 10 DSF à 100 mg)
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung				
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten 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, 2]. Der Jahresverbrauch pro Kind wurde jeweils in Milligramm basierend auf der Anzahl erforderlicher Fertigspritzen bzw. Durchstechflaschen (DSF) angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nirsevimab

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Nirsevimab (Beyfortus®) während der zweiten Saison 200 mg als Einmaldosis, die in Form von zwei Fertigspritzen à 100 mg verabreicht wird [1]. Aufgrund der nur einmal erforderlichen Gabe entspricht dieser Verbrauch auch dem Jahresverbrauch pro Kind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 1B

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 [2]. 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 [2]. 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		

Der konkrete Verbrauch von Palivizumab während der zweiten Saison richtet sich nach den Kindern mit dem geringsten bzw. höchsten Körpergewicht innerhalb der Population 1B. Hierbei handelt es sich um Kinder mit einem Alter von 12 bis zu 24 Monaten, die innerhalb der letzten sechs Monate wegen einer BPD behandelt wurden oder einen hämodynamisch relevanten CHD aufweisen und die daher weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung während ihrer zweiten RSV-Saison sind.

Um den Verbrauch pro Gabe in Abhängigkeit des Körpergewichts zu kalkulieren, wurden die Referenzperzentile der KiGGS-Studie herangezogen [6]. Für die betrachtete Altersgruppe von 12 bis zu 24 Monaten lassen sich der KiGGS-Studie Perzentilwerte für ein Alter von 12, 15, 18 und 24 Monaten entnehmen. Zur Ermittlung eines durchschnittlichen Körpergewichts wurde sodann jeweils der Mittelwert über die geschlechterspezifischen Mediane (50. Perzentile) gebildet und auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das durchschnittliche Körpergewicht bei Kindern im Alter von 12 bis 24 Monaten sowie der daraus resultierende Verbrauch von Palivizumab pro Gabe ist Tabelle 3-11 zu entnehmen.

Tabelle 3-11: Durchschnittliches Körpergewicht und resultierender Verbrauch von Palivizumab bei einem Alter von 12 bis 24 Monaten

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
12 Monate	9,69 kg	145 mg	1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg
15 Monate	10,43 kg	156 mg	2 DSF à 100 mg
18 Monate	11,09 kg	166 mg	2 DSF à 100 mg
21 Monate	11,70 kg	176 mg	2 DSF à 100 mg
24 Monate	12,32 kg	185 mg	2 DSF à 100 mg

¹ Körpergewichtsdaten basieren auf den Referenzperzentilen der KiGGS-Studie [6]. 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

Untergrenze des Verbrauchs

Zur Kalkulation der Untergrenze des Verbrauchs von Palivizumab wird das Kind mit dem geringsten Körpergewicht und folglich das zu Beginn der zweiten Saison jüngste Kind der Population 1B herangezogen. Dieses erhält seine erste Gabe in einem Alter von 12 Monaten und die weiteren Gaben somit in einem Alter von 13, 14, 15 und 16 Monaten. Tabelle 3-11 lässt sich entnehmen, dass bei einem Alter von 12 bis unter 15 Monaten, d. h. bei den ersten drei Gaben, ein tatsächlicher Verbrauch von 150 mg Palivizumab pro Gabe entsteht, wofür jeweils eine DSF à 100 mg und eine DSF à 50 mg benötigt wird. Ab einem Alter von 15 Monaten, d. h. bei der vierten und fünften Gabe, entsteht ein tatsächlicher Verbrauch von 200 mg Palivizumab pro Gabe – hierfür werden jeweils zwei DSF à 100 mg benötigt. Somit ergibt sich für die Untergrenze der in Tabelle 3-9 angegebene Jahresverbrauch von insgesamt 850 mg (= 3 × 150 mg + 2 × 200 mg) Palivizumab pro Kind, entsprechend sieben DSF à 100 mg und drei DSF à 50 mg.

Obergrenze des Verbrauchs

Das Kind mit dem höchsten Körpergewicht und dementsprechend zu Beginn der zweiten Saison älteste Kind der Population 1B wird zur Kalkulation der Obergrenze des Verbrauchs von Palivizumab herangezogen. Das zu Beginn der zweiten Saison älteste Kind weist ein Alter

von 20 Monaten bei der ersten Gabe auf und erhält seine letzte Gabe somit in einem Alter von 24 Monaten. Für ein Alter von 20 bis 24 Monaten lässt sich Tabelle 3-11 ein tatsächlicher Verbrauch von 200 mg Palivizumab pro Gabe entnehmen, wofür jeweils zwei DSF à 100 mg benötigt werden. Insgesamt ergibt sich damit für die Obergrenze der in Tabelle 3-9 dargestellte Jahresverbrauch von 1.000 mg (= 5 × 200 mg) Palivizumab pro Kind, was zehn DSF à 100 mg entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 2B

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 3-12 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 3-12: 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 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St 100 mg PZN: 18425786 AVP: 453,83 €	427,33 € [2,00 € ¹ ; 24,50 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Population 1B: 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 2B: Keine Palivizumab-Eignung		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell	Patientenindividuell
Stand Lauer-Taxe: 01.08.2024 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 3-12 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 1B

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-12 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.08.2024 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 3-12 angegebenen Preisen für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT für Population 1B wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population 2B: 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 3-12 nicht sinnvoll darstellbar. Stattdessen werden in Tabelle 3-13 mögliche, im Zusammenhang mit einer RSV-Infektion entstehende Kosten beispielhaft aufgezeigt.

Tabelle 3-13: 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	3.287,13 €
Stationäre Behandlung mit Intensiv-Aufenthalt	6.921,88 €

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 [7]. 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 [8]. Die in der Studie betrachteten direkten medizinischen Kosten einer ambulanten Behandlung umfassten Kosten für Arztbesuche, Untersuchungen und Arzneimittel [7]. 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 3. Quartal 2024 erfasst [9]. 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 01.08.2024 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 [9].

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 [9].

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 [9]. Darüber hinaus werden oftmals fieber- und schmerzensenkende Arzneimittel eingesetzt. Hierfür kommen beispielsweise Paracetamol-Zäpfchen oder Paracetamol-Sirup zum Einsatz – der GKV entstehen dadurch Kosten in Höhe von 3,42 € bis 4,96 € [10, 11].

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. 1.161,90 € (Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge) verbunden ist [12-14]. 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 [14].

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) kodierten Diagnosis Related Groups (DRG) sowie deren zugehörigen Fallzahlen und mittleren Verweildauern für ein- bis zweijährige Kinder extrahiert [5]. Die im Jahr 2022 kodierten DRG lassen sich Tabelle 3-14 entnehmen. Zu berücksichtigen ist der Einschluss von Kindern mit einem Alter von 24 bis unter 36 Monaten bei der InEK-Abfrage. Dies ist der einzig möglichen Datenselektion zur Erfassung dieser Altersklasse geschuldet und beschränkt eine trennscharfe Darstellung der Population 2B. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass DRG mit weniger als drei Fällen aus Datenschutzgründen nicht im InEK-Datenbrowser einsehbar und folglich nicht enthalten sind.

Tabelle 3-14: Kodierte DRG bei ein- bis zweijährigen Kindern 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
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
E69B	Bronchitis und Asthma bronchiale, mehr als 1 BT u. Alter > 55 J. od. mit auß. schw. od. schw. CC, Alt. > 0 J. od. 1 BT od. oh. auß. schw. od. schw. CC, Alt. < 1 J. od. flex. Bronchoskopie, Alt. < 16 J. od. best. mäßig aufw. Beh., m. RS-Virus-Infekt.
E69C	Bronchitis und Asthma bronchiale, ein Belegungstag oder ohne auß. schw. oder schw. CC oder Alter < 56 Jahre oder Beschwerden und Symptome der Atmung oder Störungen der Atmung mit Ursache in der Neonatalperiode, ohne bestimmte aufw./hochaufw. Behandlung
E70Z	Keuchhusten und akute Bronchiolitis
E77B	Bestimmte andere Infektionen und Entzündungen der Atmungsorgane mit bestimmter komplizierender Konstellation oder hochkomplexer Diagnose oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 196 / - / - Aufwandspunkte
E77C	Bestimmte andere Infektionen und Entzündungen der Atmungsorgane m. and. kompliz. Konst. od. schwersten CC od. kompl. Diagn. m. auß. 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

DRG	Bezeichnung ¹
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
¹ Die DRG-Bezeichnungen wurden dem aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2022 entnommen [15]. 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 [15, 16]. 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 3-15 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 im Alter von 12 bis unter 36 Monaten. Insgesamt entstanden der GKV so durchschnittliche Kosten in Höhe von 3.287,13 € pro RSV-Fall. Diese durchschnittlichen Kosten beinhalten Fälle mit und ohne Aufenthalt auf einer Intensivstation. Für eine differenziertere Betrachtung sind daher in Tabelle 3-16 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 6.921,88 € pro RSV-Fall führten.

Tabelle 3-15: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall bei ein- bis zweijährigen Kindern im Jahr 2022

DRG	Fälle im Jahr 2022	Mittlere Verweildauer (in Tagen) ¹ im Jahr 2022	GKV-Kosten pro Fall im Jahr 2022
E79B	2.265	5,0	4.012,93 €
E69C	2.230	3,4	2.113,97 €
E70Z	1.730	3,9	2.752,70 €
E77C	92	12,3	9.513,64 €
E79C	82	1,0	2.451,27 €
E69B	53	7,4	3.071,76 €
A13E	43	11,1	24.660,64 €
E40C	35	7,4	9.388,42 €
E79A	9	4,9	5.000,23 €

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

DRG	Fälle im Jahr 2022	Mittlere Verweildauer (in Tagen) ¹ im Jahr 2022	GKV-Kosten pro Fall im Jahr 2022
A11F	6	19,0	36.656,93 €
E77B	6	7,5	12.563,39 €
<i>Durchschnittliche Kosten je RSV-Fall:</i>			3.287,13 €
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 3-16: Fallzahl, mittlere Verweildauer und Behandlungskosten je DRG sowie durchschnittliche stationäre Kosten je RSV-Fall mit Intensiv-Aufenthalt bei ein- bis zweijährigen 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
E79B	124	6,3	4.300,88 €
E69C	57	3,8	2.179,53 €
E70Z	54	6,4	3.489,91 €
A13E	29	11,9	25.129,94 €
E40C	18	7,6	9.484,68 €
E77C	18	15,5	10.275,71 €
E79C	8	1,0	2.451,27 €
E77B	6	7,5	12.563,39 €
A11F	5	18,8	36.527,28 €
<i>Durchschnittliche Kosten je RSV-Fall mit Intensiv-Aufenthalt:</i>			6.921,88 €
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 3-17 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 3-12 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 3-17: 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®)	BEYFORTUS 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 St 100 mg PZN: 18425786 AVP: 453,83 €	427,33 €	2 FER à 100 mg (≙ 2 Packungen)	854,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1B: 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 €	3 DSF à 50 mg (≙ 3 Packungen)	2.339,37 €
	SYNAGIS 100 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 100 mg PZN: 10974950 AVP: 1.413,13 €	1.333,52 €	7 DSF à 100 mg (≙ 7 Packungen)	9.334,64 €
	<i>Summe</i>			11.674,01 €

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
	<i>Obergrenze der Spanne</i>			
	SYNAGIS 100 mg Injektionslösung 100 mg/ml Durchstechflasche 1 St 100 mg PZN: 10974950 AVP: 1.413,13 €	1.333,52 €	10 DSF à 100 mg (\cong 10 Packungen)	13.335,20 €
	<i>Spanne Palivizumab</i>			11.674,01 € bis 13.335,20 €
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung				
Beobachten-des Abwarten	Patientenindividuell			
Stand Lauer-Taxe: 01.08.2024 ¹ siehe Tabelle 3-12 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 3-18 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 3-18: 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 zweiten RSV-Saison	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Population 1B: Palivizumab-Eignung				
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung				
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten 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 3-18 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, 2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: 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 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (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 3-20: 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 zweiten RSV-Saison	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Population 1B: Palivizumab-Eignung			
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung			
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten 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 3-21 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.

Tabelle 3-21: 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 zweiten RSV-Saison	854,66 €	-	-	854,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Population 1B: Palivizumab-Eignung					
Palivizumab (Synagis®)	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	11.674,01 € bis 13.335,20 €	-	-	11.674,01 € bis 13.335,20 €
Population 2B: Keine Palivizumab-Eignung					
Beobachtendes Abwarten	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patientenindividuell
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus					

Tabelle 3-21 sind abschließend die JTK für das zu bewertende Arzneimittel Nirsevimab und für die zVT für die Populationen 1B (Palivizumab-Eignung) und 2B (keine Palivizumab-Eignung) zu entnehmen.

Durch die lediglich einmal zu verabreichende Injektion von Nirsevimab entstehen der GKV während der zweiten RSV-Saison Kosten in Höhe von 854,66 €. Die fünfmalig zu verabreichende RSV-Prophylaxe mit Palivizumab führt während der zweiten RSV-Saison für die GKV zu Kosten in Höhe von 11.674,01 € bis 13.335,20 € – damit sind die Kosten von Nirsevimab für die Population 1B um den Faktor 13,7 bis 15,6 geringer als die Kosten für die zVT.

Für Kinder der Population 2B, bei denen Palivizumab trotz der vorhandenen Risikofaktoren wie einer Immunschwäche oder Trisomie 21 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 ebenfalls 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.

Die Anwendungsgebietserweiterung von Nirsevimab bezieht sich auf die RSV-Prophylaxe bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison [1]. Nirsevimab stellt daher für alle Kinder in diesem Anwendungsgebiet eine Sekundärprophylaxe dar, sodass eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist, da die Kinder zwischen 12 und 24 Monaten ein anhaltend erhöhtes Risiko aufgrund von vorliegenden Grunderkrankungen aufweisen müssen (siehe Abschnitt 3.1).

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.

Prognostizierte Versorgungsanteile

Für die beiden Populationen 1B und 2B stellt sich die aktuelle Versorgungssituation bezüglich der RSV-Prophylaxe unterschiedlich dar. Während Kinder in der Population 1B bereits durch Gaben von Palivizumab vor schweren Verläufen der RSV-Infektion geschützt werden können, stellt für die Kinder in der Population 2B 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 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 01.08.2024 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 3. 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 01.08.2024 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: August 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6253/RKI_Influenzabericht_2018-19.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
4. 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.
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2024): InEK DatenBrowser. [Zugriff: 31.07.2024]. URL: <https://www.g-drg.de/datenlieferung-gem.-21-khentgg/inek-datenbrowser>.
6. Robert Koch-Institut (RKI) (2013): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
7. 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.

8. 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>.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2024. [Zugriff: 24.07.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf.
10. bene-Arzneimittel GmbH (1996): ben-u-ron® Saft; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. SANAVITA Pharmaceuticals GmbH (2019): Paracetamol SANAVITA 125 mg / 250 mg / 500 mg / 1000 mg Zäpfchen; Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 30.07.2024].
12. Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge (2023): Satzung über die Erhebung von Gebühren für die Inanspruchnahme von Notfallrettung und Krankentransport im Landkreis Sächsische Schweiz-Osterzgebirge (Gebührensatzung Rettungsdienst). [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.landratsamt-pirna.de/download/2023-11-Rettungsdienst-Gebuehrensatzung.pdf>.
13. Stadt Hamburg (2024): Gebührenordnung für die Feuerwehr (GebOFw). [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.landesrecht-hamburg.de/bsha/document/jlr-FeuerwGebOHA1997V39Anlage/part/G>.
14. Stadt Münster (2017): Gebührensatzung für den Rettungsdienst der Stadt Münster. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.stadt-muenster.de/recht/ortsrecht/satzungen/detailansicht/satzungsnummer/37.03>.
15. 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: 24.07.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10834/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf.
16. GKV-Spitzenverband (2022): Bundesbasisfallwert (BBFW) - Vereinbarung gemäß §10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2022. [Zugriff: 12.07.2024]. 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 Ischiasnervschädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden. Wenn zwei Injektionen erforderlich sind, sollten verschiedene Injektionsstellen gewählt 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 Kindern mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen angewendet werden.

Immungeschwächte Kinder

Bei einigen immungeschwächten Kindern mit Proteinverlustkrankungen wurde in klinischen Studien eine hohe Nirsevimab-Clearance beobachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) und Nirsevimab bietet möglicherweise bei diesen Kindern nicht das gleiche Ausmaß an Schutz.

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 derselben 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 und an unterschiedlichen Injektionsstellen injiziert werden.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

3 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 und 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.

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 (RMP) 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: August 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2024): Beyfortus: European Public Assessment Report.

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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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 ärztlichen Leistungen aufgeführt.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben beziehen sich auf den Stand der Fachinformation für Beyfortus® vom August 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22 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 3-22 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: August 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.