

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Palivizumab
Vom 19. Juni 2008**

[1782 A]

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie – AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 18. September 2008 (BAnz. S. 3814), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage 4 wird nach Nummer 14 AMR um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Palivizumab (z. B. Synagis™)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Saison für Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) beginnt typischerweise im November und hält bis April an. Eine wirksame kausale Behandlung der RSV-Infektion existiert nicht. Die RSV-Infektion ist häufig. Es wird geschätzt, dass 50 % bis 70 % aller Kinder im 1. Lebensjahr die Infektion durchmachen. In Europa sind 60 % bis 90 % der Krankenhausbehandlungen von Kindern wegen einer Bronchiolitis Folge einer RS-Virus Infektion. Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist, bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion, die bis zum 2. Lebensjahr praktisch jedes Kind betrifft, als relativ gering anzusehen. Sie liegt unter heutigen intensivmedizinischen Bedingungen bei etwa 1 % der Risikopatienten.

Zu den Risikogruppen für schwere Verlaufsformen zählen Frühgeborene sowie Kinder mit vorgeschädigter Lunge und/oder Herzfehler sowie immunsupprimierte Patienten. Die deutsche Leitlinie nennt darüber hinaus weitere, in Kohortenstudien identifizierte Risikofaktoren, wie schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember sowie männliches Geschlecht.

Bislang ist kein Impfstoff zur aktiven Immunisierung verfügbar. Zur passiven Immunisierung – zur Prophylaxe der RSV-Infektion – und nicht zur Therapie ist Palivizumab angezeigt. Es reduziert nach heutiger Kenntnis lediglich die Hospitalisierungsraten und nicht die Mortalität. Weder die Häufigkeit noch Dauer einer erforderlichen intensivmedizinischen Therapie oder künstlichen Beatmung werden durch Gabe von Palivizumab vermindert. In welchem Maße die überwiegend im Ausland gewonnenen Daten zur Krankenhausaufnahme auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, ist nicht untersucht.

Die Kosten-Nutzen-Bewertungen basieren zurzeit nicht auf validen Untersuchungen in Deutschland, sondern wurden bisher unter Zuhilfenahme der Zulassungsstudien kalkuliert.

Bei vielen Kindern, die unter die zugelassenen Indikationen fallen, ist anzunehmen, dass das Risiko für schwerwiegende Erkrankungsverläufe mit Krankenhausaufnahme gering ist und damit vermutlich auch der potenzielle Nutzen der Gabe von Palivizumab.

Entsprechend sind die Empfehlungen in internationalen Leitlinien und ökonomischen Bewertungen heterogen (Dunfield 2007).

Der Einsatz von Palivizumab erscheint, wie unter anderem in der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften beschrieben, nur unter Einschränkung des Einsatzes gegenüber der Zulassung auf Kinder mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe wirtschaftlich bei:

Kindern mit hohem Risiko im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison,

- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika
- mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung).

Darüber hinaus erscheint die Gabe unter wirtschaftlichen Aspekten noch vertretbar bei:

Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison,

- die als Frühgeborene bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche (28 [+6] Schwangerschaftswochen) geboren wurden
- die als Frühgeborene ab der 29. bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 [+6] Schwangerschaftswochen) geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren. Zu fordern sind mindestens zwei Risikofaktoren wie z. B. schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.

Zusätzliche nichtmedikamentöse Maßnahmen sind Rauchverbot in der Umgebung von Hochrisikokindern, Stillen, infektionshygienische Allgemeinmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition wie regelmäßiges Händewaschen und das Meiden von Personenansammlungen sowie Kinderkrippen.

Es fehlen valide Erkenntnisse bei Kindern unter Immunsuppression beziehungsweise bei Kindern mit Immundefekten.

Das Medikament ist für Erwachsene nicht zugelassen.

Gemäß Fachinformation ist der Nutzen für mehr als fünf Dosen ebenso wenig belegt wie für die Prophylaxe in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauf folgenden Saison.

Kosten

Die übliche Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht intramuskulär, vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Injektionsvolumen von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg KG	Kosten pro Gabe	Kosten pro Saison (5-malige Gabe)
bis 3,3 kg	50 mg	731,87 €	3.659,35 €
bis 6,6 kg	100 mg	1.250,92 €	6.254,60 €
bis 10 kg	150 mg	1.982,79 €	9.913,95 €
bis 13,3 kg	200 mg	2.501,84 €	12.509,20 €

Stand: 15.09.2008

Indikation

Palivizumab ist in Deutschland zugelassen zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.
- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Wirkungen

Palivizumab ist ein humanisiertes IgG und monoklonaler Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des RS-Virus bindet. Der humanisierte monoklonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

Wirksamkeit

Es sind zwei randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Phase-III-Studien publiziert.

In der Impact-Studie, einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung bei 1502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1002 Palivizumab; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55% der Fälle ($p \leq 0,001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebogruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6% und in der Palivizumab-Gruppe 4,8%. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8%, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen. Unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls liegt die Zahl zwischen 11 und 36 Kindern. Eingeschlossen waren sowohl Frühgeborene als auch Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD). Die Subgruppenanalyse ergab für die Hospitalisation folgende Ergebnisse:

Gruppe			Absolute Risiko-reduktion %	p-Wert
	Placebo	Palivizumab		
Alle Kinder	10,60	4,80	5,80	0,00004
Frühgeborene ohne BPD	8,10	1,80	6,30	<0,001
Kinder mit BPD	12,80	7,90	4,90	0,038

Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern, bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder, wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst. Auch die Otitis media war in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig. Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle (0,4%) und unter Placebo fünf (1%) auf. Kein Todesfall wurde mit Palivizumab in Verbindung gebracht.

In einer zweiten placebokontrollierten, verblindeten Studie (Feltas) mit 1287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten, angeborenen Herzfehlern (639 Palivizumab; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg Palivizumab über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahme um 45% ($p = 0,003$), absolute Risikoreduktion 4,4%, woraus folgt, dass 23 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen. Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7% in der Placebogruppe und 5,3% in der Palivizumab-Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten signifikante Reduzierung in der Palivizumab-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthaltes (56% Reduzierung, $p = 0,003$) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73% Reduzierung, $p = 0,014$) pro 100 Kinder. Nicht signifikante Unterschiede wiesen sekundäre Outcome-Parameter wie RSV-bedingte Inzidenz und Tage auf der Intensivstation und Inzidenz und Tage der Beatmung auf. 48 Kinder verstarben in der Studie, 21 in der Palivizumab-Gruppe, 27 in der Placebogruppe.

Eine Reduktion der Mortalität wurde in beiden Studien nicht untersucht und ist von daher nicht belegt.

Der Nutzen einer über 5 Monate hinausgehenden Behandlung ist gemäß Fachinformation des Herstellers nicht gesichert.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauf folgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht. Auch ist ein denkbare Risiko bei zuvor behandelten Patienten, in der darauf folgenden Saison verstärkt an einer RSV-Infektion zu erkranken, nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Palivizumab ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder weitere Bestandteile des Arzneimittels oder gegen andere humanisierte Antikörper.

Über allergische Reaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab wurde berichtet. Es sollten Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab vorhanden sein.

Bei Patienten mit mäßig bis schweren akuten Infektionen oder fieberhaften Erkrankungen kann eine zeitlich verschobene Anwendung von Palivizumab gerechtfertigt sein. In den pädiatrischen Studien zur Prophylaxe traten sowohl in den Placebo- als auch

in den Palivizumab-Gruppen vergleichbare Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle und Nervosität. Selten kam es zur Erhöhung der Transaminasen.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
Hess