

**Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Palivizumab**

Vom 19. Juni 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Würdigung der Stellungnahmen	5
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur insbesondere zum Einsatz von SynagisTM (Palivizumab) zur Prävention der durch das RS-Virus hervorgerufenen schweren, hospitalisierungspflichtigen Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern bewertet sowie die eingereichten Stellungnahmen incl. der Literatur ausgewertet.

Die Saison für Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) beginnt typischerweise im November und hält bis April an. Eine wirksame kausale Behandlung dieser häufigen Infektion existiert nicht. 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.

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.

Der Einsatz von Palivizumab erscheint, wie auch in der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften, nur unter Einschränkung der Zulassung auf Kinder mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe wirtschaftlich.

3. **Verfahrensablauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 5.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 21. Mai 2007 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 5.1) SGB V bis zum 22. Juni 2007 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 5.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	21.06.2007

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
wissenschaftlicher Beirat BV "Das frühgeborene Kind"	20.06.2007
Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)	21.06.2007

Nach Fristende eingegangene Stellungnahmen:

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
LMU - Beauftragte der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; LL "Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab"	02.07.2007

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Palivizumab im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 7. Mai 2008 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
33. Sitzung UA „Arzneimittel“	14. Dezember 2006	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
37. Sitzung UA „Arzneimittel“	12. April 2007	Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
33. Sitzung des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs.5 SGB V	10. Mai 2007	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
50. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Mai 2008	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises

4. Würdigung der Stellungnahmen

Stellungnahme des Verbandes der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. bzw. Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. der Mitgliedsfirma Abbott vom 21.06.2007

Einleitung

- Einwand (1):

In der Einleitung weist der Stellungnehmer auf die Art und Schwere der Erkrankung hin. Angeführt werden die Literaturzitate 1 bis 12 und 42.

Stellungnahme:

Es handelt sich um eine umfangreiche Literatursammlung zur Ätiologie, Pathologie und Epidemiologie des RS-Virus, die noch einmal, wie auch im Therapiehinweis in den ersten beiden Absätzen unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ ausgeführt, auf die Schwere der Erkrankung bei Kindern hinweist.

Ein konkreter Änderungswunsch ist aus diesem Absatz im Hinblick auf den Therapiehinweis nicht eindeutig abzuleiten.

Beschluss

Keine Änderung.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Einwand (2):

Folgende Textpassage im Therapiehinweis soll geändert werden:

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

- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie und anderer schwerer Beeinträchtigungen der respiratorischen Kapazität bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden
- mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z.B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)“

und wie folgt umformuliert werden:

- „Kindern im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison,
- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie oder anderer schwerer Beeinträchtigungen der respiratorischen Kapazität bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison auf Grund ihrer Erkrankung behandelt wurden.
 - mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z.B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)“

Zur Begründung wird angegeben, dass die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin nicht aus der IMPact-Studie abgeleitet werden können. Vielmehr war in der IMPact-Studie die Gabe von Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika Einschlusskriterium. Dies spiegelt sich auch in der Empfehlung der American Academy of Pediatrics wider. Es gibt keine klinischen Studien, die belegen, dass Kinder mit chronischer Lungenerkrankung, die eine Sauerstoffbehandlung erhalten, ein höheres Risiko für schwere RSV-Infektionen haben als solche Kinder, die andere Behandlungsarten erhalten. In der Studie von Boyce wurde bei Kindern mit chronischen Lungenerkrankungen in den ersten sechs Lebensmonaten eine RSV-Hospitalisationsrate von 56,2 pro 100 Patienten ermittelt, etwa die Hälfte der Säuglinge hatte eine chronische Lungenerkrankung aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit. Für das zweite Lebensjahr beträgt die RSV-Hospitalisationsrate für diese Kinder 21,4 und für das zweite Lebensjahr 7,3 pro 100 Patientenjahre. Der Autor schließt daraus, dass eine durch Frühgeburtlichkeit erworbene chronische Lungenerkrankung ein wesentlicher Risikofaktor für eine schwere RSV-Infektion bis Ende des zweiten Lebensjahrs darstellt. In der kanadischen Studie von Wang wiesen 6 % aller RSV-hospitalisierten Säuglinge eine zugrunde liegende chronische Lungenerkrankung auf. Auch das Vorhandensein anderer chronischer Lungenerkrankungen, wie zum Beispiel zystische Fibrose, geht mit einem erhöhten Risiko schwerer RSV-Infektionen einher. Dies betrifft etwa 4 % aller RSV-hospitalisierten Säuglinge. Sie liegen auch länger im Krankenhaus.

Somit stellt jede zugrunde liegende chronische Lungenerkrankung gemäß derzeitigem Kenntnisstand ein erhebliches Risiko für schwere RSV-Infektionen dar. Auf der Homepage der DGPI ist bereits eine Korrektur der Formulierung vorgenommen worden, jedoch noch nicht auf der Homepage der AWMF. Die im ersten Unterpunkt im Entwurf des Therapiehinweises gewählte Formulierung im Hinblick auf Sauerstoff ist nicht belegt und nicht sachgerecht.

Folgende Literaturstellen wurden angegeben: 35, 13, 14, 15, 16, 17, 40.

Stellungnahme:

Zitat 13 [The Impact-RSV Study Group; Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants; Pediatrics 1998; 102(3):531-7] ist die IMPact-Studie. Vom Stellungnehmer werden die Einschlusskriterien völlig korrekt wiedergegeben:

1. Kinder, die vor der 35. Schwangerschaftswoche geboren sind und sechs Monate oder jünger alt waren oder
2. Kinder unter 24 Monaten, die die klinische Diagnose einer bronchopulmonalen Lungenerkrankung aufwiesen, die weiterhin therapiebedürftig waren mit zusätzlich Sauerstoff, Gabe von Steroiden, Bronchodilatoren oder Diuretika innerhalb der letzten sechs Monate.

Die Leitlinien, Zitat 35 [Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin; Stellungnahme zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab; http://www.dgpi.de/pdf/Leitlinie_Palivizumab_27Okt2006.pdf] beziehungsweise Zitat 14 [Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics; Respiratory Syncytial Virus; Red Book®: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th Ed.], sind in den USA und in Deutschland sehr unterschiedlich. Dies wird auch in der Leitlinie, die über die AWMF-Seite erhältlich ist, ausgeführt. In Deutschland haben sich vier Fachgesellschaften, die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) zu dieser gemeinsamen Leitlinie zusammengefunden. In einem Download der Leitlinie am 07.04.2008 war die Leitlinie bei der AWMF unverändert. Ein Download am gleichen Tag bei der DGPI ergab ein gleiches Zitat, wie vom Einwänder unter Zitat 35 eingereicht.

Das Zitat 14 [Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics; Respiratory Syncytial Virus; Red Book®: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th Ed.] verweist auf die US-amerikanischen Leitlinienempfehlungen, die an diesem Punkt, wie der Einwänder schreibt, die Einschlusskriterien der Studien aufnimmt.

Green, das mitgereichte Zitat 10 [Green M, Brayer AF, Schenkman KA, Wald ER.; Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection; Pediatr Infect Dis J 1989; 8(9): 601-5], führt aus, dass bei Kindern im Alter von bis zu zwölf Wochen die initiale Sauerstoffsättigung einherging mit einer signifikanten Verlängerung der Krankenhausbehandlungsbedürftigkeit im Vergleich zu Patienten mit normaler Sauerstoffsättigung. Eine vergleichbare Analyse ergab die Gabe von Sauerstoff. Der Effekt war unabhängig vom Alter und von der initialen Sauerstoffsättigung. In

dieser retrospektiven Erhebung an 196 Patienten aus der US-amerikanischen Region ergeben sich Hinweise, dass eine Sauerstoffgabe mit dem Risiko für schwerere RSV-Verläufe einhergeht, gemessen an der Krankenhausaufenthaltsdauer.

Zitat 15 [Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR; Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid; J Pediatr 2000;137:865-70]: Es handelt sich um eine Analyse von Medicaid-Daten. Berechnet wurde das Risiko von RSV für die Aufnahme in das Krankenhaus. Hierbei zeigte sich, dass bronchopulmonale Dysplasie mit dem höchsten Risiko verbunden ist, gefolgt von

Table II. Poisson regression analysis of risk for RSV hospitalization in the first year of life

Risk group*	Adjusted IRR† (95% CI)
Medical factors	
BPD	10.7 (8.4-13.6)
CHD	2.8 (2.3-3.3)
≤28 weeks' GA	2.4 (1.8-3.3)
29 to <33 weeks' GA	2.2 (1.8-2.7)
33 to <36 weeks' GA	1.8 (1.6-2.1)
Other condition	2.3 (2.1-2.6)
Demographic factors	
≥1 sibling	1.4 (1.3-1.5)
Male sex	1.3 (1.2-1.4)
White race	1.3 (1.2-1.4)
Rural residence	1.3 (1.2-1.4)
Maternal smoking	1.3 (1.2-1.4)
Maternal education <12 years	1.2 (1.1-1.3)

GA, Gestational age; IRR, incidence rate ratios.

* All categories are mutually exclusive.

† Incidence rate ratios were calculated with children at low risk used as the reference group.

Quelle: Boyce, T.G.; Mellen, B.G.; Mitchel, E.F. et al.: Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid, in: J. Pediatr. 137 (2000), S. 869

Herzvitien und Gestationsalter \leq 28 Wochen.

Sauerstoffgabe wurde nicht untersucht.

Zitat 16 [Welliver RC; Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection; J Pediatr, Nov 2003, S112-S117] untersuchte, inwieweit die Patienten mit den Kennzeichen chronische Herzerkrankung, chronische Lungenerkrankung, Frühgeborenenstatus und Hypoxie verstarben, beatmet wurden oder auf der Intensivstation behandelt wurden. Für die hier aufgeworfene Fragestellung ergeben sich aus dieser Arbeit keine neuen Aspekte.

Zitat 17 [Wang EE, Law J, Boucher FD, Other Members of the Pediatric Investigators Collaborative Network in Infections in Canada Study Group; Pediatric Investigators Collaborative Network in Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection; J Pediatr 1996;129:390-5] untersuchte das Patientenkollektiv, das mit RSV-Infektion in neun kanadischen Krankenhäusern aufgenommen wurde sowie die dort durchgeführten Behandlungsstrategien. Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie. Für die hier aufgeworfene Fragestellung ergeben sich aus dieser Publikation keine wesentlichen Anhaltspunkte.

Zitat 40 [Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C; Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections; Pediatr Res 1986; 20(9): 899-904] ist eine Studie von Ballow. Untersucht wurden Immunglobulinkonzentrationen an einer Gruppe von Patienten, die in der 25. bis 28. Woche, und einer zweiten Gruppe, die von der 29. bis 32. Woche geboren wurden. Gruppe 1 bestand aus 20 und Gruppe 2 aus 45 neugeborenen Kindern. Kinder mit zystischer Fibrose, die hier prospektiv untersucht wurden, finden sich in der Studie nicht.

Gemeint ist hier sicherlich zusätzlich oder anstelle von Zitat 40 das Zitat 37, die Studie von Abman [Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ; Role of respiratory Syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis; J Pediatr 1988, 113 (5):826-830]. Untersucht wurden Kinder mit zystischer Fibrose.

Eine Zulassung speziell für Kinder mit zystischer Fibrose findet sich in der Fachinformation nicht.

Die amerikanische Zulassungsbehörde, die Food and Drug Administration (FDA), führte in ihrem statistischen Review zu Palivizumab eine Subgruppenanalyse auf, inwieweit bestimmte Merkmale Hinweise auf einen schwereren Krankheitsoutcome ergeben. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Steroidgebrauch innerhalb der letzten sechs Monate, Sauerstoffgabe innerhalb der letzten sechs Monate sowie aktuelle Sauerstoffgabe und vorausgegangene Krankenhausaufnahme wegen Infektionen der unteren Lungenwege zeigten signifikante p-Werte. In einer Regressionsanalyse wurde die Unabhängigkeit von BPD untersucht, es wurde keine Signifikanz gefunden. Zugrunde liegt dem, dass bereits 99 % der Patienten Steroide in den letzten Monaten erhalten hatten beziehungsweise 99 % zuvor mit Sauerstoff behandelt wurden, die eine bronchopulmonale Dysplasie aufwiesen.

Zusammenfassend ergibt die Arbeit von Green einen Hinweis, dass die Sauerstoffgabe ein Risikofaktor für schwerere Verläufe der RSV-Infektion ist.

Die Subgruppenanalyse der FDA zeigte zwar für die Steroidgabe in den letzten sechs Monaten, allerdings nicht für die fortwährende Steroidgabe, für frühere Infektionen der unteren Lungenwege, für die Sauerstoffgabe in den letzten sechs Monaten sowie Weiterführung von Sauerstoff statistisch signifikante Ergebnisse, jedoch sind diese Merkmale, da fast alle Patienten entsprechend behandelt wurden, nicht unabhängig von der Grunderkrankung bronchopulmonale Dysplasie.

Beschluss:

Die Formulierung wird folgendermaßen geändert:

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

- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie ~~und anderer schwerer Beeinträchtigungen der respiratorischen Kapazität~~ begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika“

• Einwand (3):

Folgende Passage im Therapiehinweis soll geändert werden:

„Kindern mit mittlerem Risiko im Alter von (12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison,

- die als Frühgeborene zwischen 28(+6) Schwangerschaftswochen geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für eine schwere pulmonale Erkrankung disponieren wie schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im

Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.“

Begründung:

Die gewählte Formulierung „28 (+6)“ ist missverständlich. Unter Annahme, dass die gewählte Formulierung den Einsatz von Palivizumab auf frühgeborene Kinder mit einem Gestationsalter von bis zu 28 Wochen plus 6 Tage beschränkt, wird der Nutzen bei frühgeborenen Kindern nicht hinreichend berücksichtigt. Eine retrospektive Auswertung aus Dänemark zeigt dies ebenso wie Zitat 19, die Publikation von Horn. Frühgeburtlichkeit ist zwar ein wichtiger Risikofaktor für schwere RSV-Infektionen (Zitat 18). Hinzu kommen immunologische Risikofaktoren wie das Fehlen von Antikörpern und eine schlechte T-Zell-Vermittlung (Zitate 20, 38, 39, 40, 41).

In der IMPact-Studie wurde die RSV-Hospitalisierung um mehr als 75 % bei Frühgeborenen (< 35. SSW) ohne BPD bei einer Gesamtreduktion von 55 % aller eingeschlossenen Kinder festgestellt. Es gab zwar Unterschiede zwischen den Subgruppen hinsichtlich der Reduktion der Hospitalisationsrisiken (> 32. SSW: 47 %, 32. bis 35. SSW: 80 % und BPD 39 %). Eine Regressionsanalyse der Studienergebnisse ergab jedoch keinen klinisch relevanten Vorteil für eine Subpopulation. Die Studie insgesamt lässt nur den Schluss zu für die Gesamtpopulation. Die Ergebnisse der IMPact-Studie wurden durch die Metaanalyse von Simoes bestätigt.

Darüber hinaus sollten medizinische Langzeitfolgen einer Infektion der unteren Luftwege mit RSV berücksichtigt werden. Eine schwere RSV-Bronchiolitis in den ersten Lebensjahren ist ein wichtiger Risikofaktor für rezidivierendes Wheezing (Zitate 22, 23, 24).

Eine wachsende Anzahl epidemiologischer Daten zeigt einen Zusammenhang zwischen einer frühen RSV-Infektion und chronischer respiratorischer Morbidität (Zitate 25, 26, 27, 28, 29, 30).

In einer internationalen prospektiven Studie an 230 frühgeborenen Kindern ohne chronische Lungenerkrankung und ohne angeborenen Herzfehler war Wheezing in der mit Palivizumab behandelten Gruppe signifikant niedriger (Zitat 31).

Der Einfluss von RSV-Hospitalisierung auf wichtige körperliche psychologische und soziale Fähigkeit wurde von Bont und Mitarbeitern untersucht (Zitat 36). Kosten-Nutzen-Analysen zeigen, dass die Gabe von Palivizumab in allen zugelassenen Indikationen wirtschaftlich ist (Zitate 32, 33).

Insofern wird folgende Änderung vorgeschlagen:

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

Kindern ohne chronische Lungenerkrankungen, die

- vor Vollendung der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden und bei Beginn der RSV-Saison noch keine 12 Monate alt sind,
- vor Vollendung der 29. bis 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden und bei Beginn der RSV-Saison noch keine sechs Monate alt sind,
- vor Vollendung der 32. bis 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden und bei Beginn der RSV-Saison noch keine sechs Monate alt sind, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für eine schwere pulmonale Erkrankung disponieren.“

Stellungnahme:

Es ist unverständlich, wieso die Formulierung „28 (+6)“ missverständlich ist, sie findet sich so auch in der AWMF-Leitlinie.

Zitat 18 [Pedersen et al.; Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark; ACTA Paediatr 92: 240 - 242; 2003]: Pedersen untersuchte die Rehospitalisierungsrate in Dänemark an 210 Patienten. Die Definition der chronischen Lungenerkrankung beinhaltete bereits die Gabe von Sauerstoff.

Zitat 19 [Horn SD, Smout RJ; Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes; J Pediatr 2003; 143(5 Suppl): S133-41] untersuchte die Fragestellung, inwieweit das Gestationsalter einen Einfluss auf die RSV-Erkrankung hatte. Untersucht wurden drei Gruppen: \leq 32. SSW, 33. bis 35. SSW und 36. SSW. Im Ergebnis fand sich der höchste Ressourcenverbrauch bei der Gruppe von 33. bis 35. SSW. Die Autoren schlussfolgern, dass es keine Unterschiede gibt, ob die Kinder vor der 32. Schwangerschaftswoche oder danach geboren sind. Allerdings führen sie auch selbst aus, dass weitere Risikofaktoren wie soziale Faktoren nicht untersucht wurden.

Zitat 20 [Aujard Y and Faroux B; Risk factors for severe respiratory Syncytial virus infections in infants; Respiratory Medicine; 96 (Suppl B); S9-S15/2002] ist eine Übersichtsarbeit, die auf Seite S10 ausführt, dass sehr junge Kinder, die früh geboren wurden und solche mit BPD, CHD ein hohes Risiko für eine schwere RSV-Infektion aufweisen.

Zitat 38 [Stiehm ER, Fudenberg HH; Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey; Pediatrics 1966; 37(5): 715-27] ist eine Übersichtsarbeit zu Immunglobulinspiegeln.

Zitat 39 [Yeung CY, Hobbs JR; Serum-gamma-G-globulin levels in normal, premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies; Lancet 1968; 1 (7553): 1167-1170]:

In dieser Studie von Hobbs und Yeung fand sich eine lineare Beziehung zwischen dem Serumgammaglobulinspiegel und dem Gestationsalter.

Zitat 40 [Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C; Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections; Pediatr Res 1986; 20(9): 899-904]: Die Untersuchung von Ballow weist in die gleiche Richtung.

Zitat 41 [Bont L, Kimpen JL.; Immunological mechanisms of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis; Intensive Care Med 2002; 28(5): 616-21] ist eine Übersichtsarbeit.

Es ist korrekt vom Einwänder wiedergegeben worden, dass die Regressionsanalyse der Impact-Studie keinen klinisch relevanten Vorteil für eine Subpopulation aufwies.

Die Analyse von Simoes [Zitat 21, Simoes EA and Groothuis JR.; Respiratory syncytial virus prophylaxis--the story so far; Respir Med. 2002 Apr;96 Suppl B:S15-24] ergibt für Kinder, die zwischen der 29. und 32. Schwangerschaftswoche sowie zwischen der 32. und 35. geboren wurden, kaum Unterschiede zwischen mit Palivizumab behandelten und nicht behandelten. Dies steht allerdings im Gegensatz zu der Untersuchung von Cunningham, zitiert nach dem eingereichten Zitat 4 [Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EAF; An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective; Resp Med 2002; 96(suppl B): S1-S7], der für ein Gestationsalter unter der 32. Schwangerschaftswoche ein 14-fach höheres Risiko für die Hospitalisation beschreibt, und Boyce, siehe oben.

Auch der EPAR¹ führt in der Scientific Discussion auf Seite 6 von 19 unter Hochrisikopatienten für schwere Krankheitsverläufe Frühgeborene auf.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Impact-Studie zurzeit kein Hinweis darauf, dass eine Subgruppe besonders profitiert. Allerdings sprechen epidemiologische Daten dafür, dass Kinder mit niedrigerem Gestationsalter ein höheres Risiko haben. In der Schweiz wurde diese Indikation in der Leitlinie ausgeschlossen, da „die Wirksamkeit von Palivizumab bescheiden ist, (...) sich der RSV-Hospitalisationsverlauf ehemaliger Frühgeborener ohne zusätzliche Risikofaktoren in der Schweiz nicht substantiell von Nicht-Frühgeborenen unterscheidet und (...) die Verabreichung von Palivizumab nicht wirtschaftlich ist.“²

Die AWMF-Leitlinie zitiert die Hospitalisierungsinzidenz in Abhängigkeit vom Gestationsalter mit Unterschieden in Schweden und Finnland, jedoch keinen großen Unterschieden in Deutschland, allerdings bei auch sehr kleinen Fallzahlen. Außerdem weisen die vier Fachgesellschaften auf die große Varianz der internationalen Empfehlungen hin.

Zitat 22 [Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al.; Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13; *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 137-41] ist eine Matched-control-Untersuchung, bei der sich zeigte, dass die RSV-Infektion mit einer höheren Reaktivität der Luftwege einhergeht.

Zitat 23 [Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al.; Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years; *Lancet* 1999; 354(9178): 541-5] ist eine Untersuchung, die zu dem Ergebnis kommt, dass Infektionen des unteren Respirationstrakts mit RSV ein höheres Risiko für Wheezing beinhaltet. Dies bestätigt auch Zitat 24, die Untersuchung von Schauer [Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, et al.; RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life; *Eur Respir J* 2002; 20(5): 1277-83].

Zitat 25 [Martinez FD.; Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma; *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): S76-82] ist eine Übersichtsarbeit.

1 EMEA, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Synagis, EMEA/H/C/257, Rev. 12, published 01/04/08, <http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synagis/synagis.htm> [08.04.2008].

2 Aebi, C.; Barazzone, C.; Günthardt, J. et al.: Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®): Update 2004, in: *Paediatrica* 15 (2004), S. 12-16.

Zitat 26 [Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM; Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study; *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(5): 386-92] ist eine Longitudinalstudie, in der die Assoziation zwischen RSV, Bronchiolitis und Wheezing beziehungsweise Asthma beschrieben wird.

Zitat 27 [Henry RL, Hodges IG, Milner AD, Stokes GM; Respiratory problems 2 years after acute bronchiolitis in infancy; *Arch Dis Child* 1983; 58(9): 713-6] beschreibt die Assoziation von Bronchiolitis mit nachfolgender Lungenerkrankung ohne Spezifität zu RSV.

Zitat 28 [Webb MS, Henry RL, Milner AD, Stokes GM, Swarbrick AS.; Continuing respiratory problems three and a half years after acute viral bronchiolitis; *Arch Dis Child* 1985; 60(11): 1064-7] weist auch auf einen Zusammenhang von Bronchiolitis und Wheezing hin.

Zitat 29 [Goetghebuer T, Isles K, Moore C, Thomson A, Kwiatkowski D, Hull J; Genetic predisposition to wheeze following respiratory syncytial virus bronchiolitis; *Clin Exp Allergy* 2004; 34(5): 801-3] bestätigt die oben gemachte Aussage und findet einen Zusammenhang zwischen RSV-Infektion und Wheezing in Abhängigkeit von einer genetischen IL8-Variation.

Zitat 30 [Fjaerli HO, Farstad T, Rod G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B.; Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway; *BMC Pediatr* 2005; 5: 31] wiederum ist eine Untersuchung bezüglich akuter Bronchiolitis zu Wheezing und bestätigt die davor genannten Arbeiten.

Zitat 31 [Simoes E.A.F. et al.; Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus and Subsequent recurrent Wheezing; *Journal of Pediatrics*, 151(1), in press] war noch nicht gedruckt, ist jedoch jetzt publiziert. Es handelt sich um eine Kohortenstudie an Frühgeborenen, von denen 230 nicht Palivizumab und 191 Palivizumab erhielten. Wheezing war in der mit Palivizumab behandelten Gruppe deutlich geringer.

Das Zitat 36, die Untersuchung von Bont [Bont L, Steijn M, van Aalderen WM, Kimpen JL.; Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life; *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(5): 414-7] beschreibt den Einfluss der Lebensqualität durch Wheezing.

In allen diesen Arbeiten wurde jedoch nicht untersucht, inwieweit Palivizumab in der Lage ist, zu einer Risikoreduktion beizutragen. Eine Zulassung ist für diese Indikation zurzeit nicht erteilt.

Die Zitate 32 und 33 sind Kosteneffektivitätsanalysen. Im Therapiehinweis sind solche Bewertungen nicht vorgenommen worden.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass die Zulassung beschränkt ist auf Frühgeborene ohne weitere Grunderkrankungen, die vor Beginn der Saison sechs Monate alt sind.

Es gibt Hinweise, dass das Risiko für schwerere Verläufe abhängig ist vom Gestationsalter.

Die Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften sind zu diesem Punkt heterogen. Während in der Schweiz beispielsweise für diese Gruppe gar keine Indikation gesehen wird, schränken die deutschen Fachgesellschaften die Gabe von Palivizumab ein. Auch die US-amerikanische Leitlinie sieht für Kinder, die zwischen der 32. und 35. Schwangerschaftswoche geboren sind, die hohen Kosten als problematisch an und empfiehlt eine Begrenzung auf diejenigen, die sechs Monate zu Beginn der RSV-Infektion alt sind und das höchste Risiko haben. Die Risikofaktoren werden im Einzelnen aufgezählt und zwei Risikofaktoren gefordert.

Beschluss:

Folgende Änderung wird vorgenommen:

„Kindern mit ~~mittlerem Risiko~~ im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison,

- die als Frühgeborene bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche ~~zwischen~~ (28 (+6) Schwangerschaftswochen) geboren wurden
- die als Frühgeborene vor der 29. bis vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 (+6) Schwangerschaftswoche) geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für ~~eine~~ schwere Verläufe der RSV-Infektion ~~pulmonale Erkrankung~~ 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."

Außerdem Streichung des Hinweises auf die Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften oder Umformulierung dieses Satzes wie folgt:

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

Wirksamkeit

• Einwand (4):

Im Therapiehinweis steht:

„Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle und unter Placebo einer auf.“

Die IMpact-Studie ist hier nicht korrekt zitiert. Es müsste heißen:

„Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle und unter Placebo fünf auf. Kein Todesfall wurde mit Palivizumab in Verbindung gebracht“ (Zitat 13).

Stellungnahme:

Zitat 13 [The Impact-RSV Study Group; Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants; Pediatrics 1998; 102(3):531-7] ist die IMpact-Studie. Der Einwänder zitiert sie korrekt (Seite 534).

Beschluss:

„Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle (0,4 %) und unter Placebo einer fünf (1 %) auf. Kein Todesfall wurde mit Palivizumab in Verbindung gebracht.“

• Einwand (5):

Folgende Passage soll geändert werden:

„Eine Reduktion der Mortalität wurde in beiden Studien nicht belegt.“

Beide Studien (IMpact und Feltes) waren nicht gepowert, um eine Signifikanz bei seltenen Ergebnissen wie der Mortalität nachzuweisen, und waren auch nicht Endpunkte der Studien. Die im Entwurf gewählte Formulierung ist missverständlich, da sie suggeriert, die Mortalitätsreduktion unter Palivizumab sei untersucht worden und konnte nicht belegt werden.

Änderungsvorschlag:

„Ein Einfluss von Palivizumab auf die Mortalität wurde in beiden Studien nicht untersucht.“

Stellungnahme:

Studie 13 [The Impact-RSV Study Group; Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus infection in high-risk infants; Pediatrics 1998; 102(3):531-7] ist die IMpact-Studie, Studie 34 [Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group; Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease; J Pediatr. 2003 Oct;143(4):532-40] ist die Publikation von Feltes, die zweite randomisierte große Studie an Kindern mit hämodynamisch-signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Krankenhausaufnahme wegen RSV-Infektion. Dabei handelt es sich nicht um einen harten Endpunkt. Die Krankenhausaufnahme ist neben medizinischen Aspekten auch abhängig vom Einweisungsverhalten der behandelnden Ärzte und der patientenindividuellen Situation sowie der Einstellung der Eltern. Im Gesetz ist die Krankenhausbehandlung in § 35 b in der jetzigen Formulierung nicht als Nutzenparameter aufgeführt.

Der Satz ist richtig.

Beschluss:

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

Anmerkung:

Zwei Sätze tiefer finden sich Rechtschreibfehler, die korrigiert werden:

„Auch ist ein denkbare Risiko bei zuvor behandelten Patienten in der darauf folgenden Saison, ...“

Auswertung der Anhörung der Beauftragten der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie PD Dr. Johannes Liese und Prof. Dr. Johannes Forster, LMU, vom 28.06.2007 - Nicht-Stellungnahmeberechtigte - Nach Fristende eingegangen

• Einwand (1):

Unter „Wirtschaftliche Verordnung“ muss im ersten Spiegelstrich das „und“ durch „oder“ ersetzt werden.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung VFA.

Beschluss:

Siehe VFA.

• Einwand (2):

Beim dritten Spiegelstrich ist die Formulierung „28 (+6)“ unklar. Außerdem führt die weitere Formulierung zu einer Verwirrung von Pädiatern und sollte umformuliert werden.

Stellungnahme:

Siehe Auswertung VFA.

Beschluss:

Siehe Änderungsvorschlag bei der Auswertung VFA.

„... die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren. Zu fordern sind mindestens zwei Risikofaktoren wie z. B. schwere neurologische Erkrankungen, Vorhandensein von ...“

Auswertung der Anhörung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. vom 21.06.2007, Prof. Poets - Nicht-Stellungnahmeberechtigte

• Einwand (1):

Unter wirtschaftlicher Verordnungsfähigkeit sollte die Formulierung aus der Leitlinie vor der 29. Schwangerschaftswoche übernommen werden.

Stellungnahme und Beschluss:

Siehe Formulierungsvorschlag in der Stellungnahme zum VFA.

Orthografische Anmerkungen

• Einwand (2):

Unter „Wirtschaftliche Empfehlung“, 2. Absatz, Streichung von „mit“.

Beschluss:

„Weder die Häufigkeit noch Dauer einer erforderlichen intensivmedizinischen Therapie oder künstlichen Beatmung werden durch Gabe von ~~mit~~ Palivizumab vermindert.“

• Einwand (3):

Ersetzen „Kinder mit Immundefekten“.

Stellungnahme:

Dem Vorschlag kann durchaus gefolgt werden.

Beschluss:

„Es fehlen valide Erkenntnisse bei Kindern unter Immunsuppression beziehungsweise bei Kindern mit Immundefekten ~~mit immunsupprimierenden Erkrankungen.~~“

• Einwand (4):

Korrektur der Rechtschreibung „für Erwachsenen nicht zugelassen“.

Beschluss:

Korrektur: „Das Medikament ist für Erwachsene nicht zugelassen.“

Auswertung der Anhörung des Bundesverbandes „Das frühgeborene Kind“ e. V. vom 18.06.2007, Dr. Porz, Oberarzt der 2. Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Augsburg - Nicht-Stellungnahmeberechtigte

• Einwand (1):

Es wird vorgeschlagen, den dritten Spiegelstrich wie folgt zu modifizieren:

„Kinder mit mittlerem Risiko im Alter von bis zu 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison

- die als Frühgeborene bis zu vollendet 28 SSW (28 + 6 SSW) geboren wurden
- die als Frühgeborene von 29 bis vollendet 32 SSW (32 + 6 SSW) geboren wurden nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für eine schwere pulmonale Erkrankung disponieren wie schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Vorschulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.“

Stellungnahme:

Literatur wurde nicht vorgelegt. Hierzu siehe Stellungnahme des VFA.

Eine Zulassung liegt für diese Gruppe nur für Kinder vor, die „zu Beginn der RSV-Saison jünger als sechs Monate sind“ (Fachinformation der Firma Abbott zu Synagis 50 mg, Stand: Juni 2007, unter 4.1: Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder

früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind; Unterstreichung durch Auswerter). Insofern kann dem Einleitungssatz nicht gefolgt werden.

Wie beim VFA bereits ausgeführt, gibt es Hinweise dafür, dass das Risiko vom Gestationsalter abhängig ist. In der IMpact-Studie konnte ein Effekt von Palivizumab in einer Subgruppenanalyse nicht bestätigt werden. Dennoch handelt es sich auch nach der EMEA eindeutig um eine Hochrisikogruppe. Der Vorschlag des Bundesverbandes „Das frühgeborene Kind“ ist durchaus überlegenswert hinsichtlich der Zweiteilung.

Beschluss:

Formulierung wie folgt:

„Kindern mit ~~mittlerem Risiko~~ im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison,

- die als Frühgeborene bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche ~~zwischen~~ (28 (+6) Schwangerschaftswochen) geboren wurden
- die als Frühgeborene vor der 29. bis vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 (+6) Schwangerschaftswoche) geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für ~~eine~~ schwere Verläufe der RSV-Infektion ~~pulmonale~~ Erkrankung 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.“

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstraße 148	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Straße 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekenhau Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Uferstraße 4	51063 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

Die Stellungnahmeberechtigten wurden unter ihrer aktuellen Anschrift um Abgabe ihrer Stellungnahme gebeten.

5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel“

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-27

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
katrin.althoff@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
al/ah

Datum:
21. Mai 2007

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu “Palivizumab“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

“Palivizumab“

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

22. Juni 2007

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

Petra Nies
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag: Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/dogq/dogq/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Palivizumab

vom 10. Mai 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4

Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

Wirkstoff: Palivizumab (z.B. Synagis™)

Beschluss vom: tt.mm.jjjj

In Kraft getreten am: tt.mm.jjjj

BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

»

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 auch 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 mit 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 internationale Leitlinien und ökonomischen Bewertungen heterogen (Dunfield 2007).

Der Einsatz von Palivizumab erscheint auf der Grundlage der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften wirtschaftlich bei:

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

- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie und anderer schwerer Beeinträchtigung der respiratorischen Kapazität bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison mit Sauerstoff behandelt wurden
- 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 mit mittlerem Risiko im Alter von ≤ 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison,

- die als Frühgeborene zwischen 28 (+6) Schwangerschaftswochen geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für eine schwere pulmonale Erkrankung disponieren wie 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 mit immunsupprimierenden Erkrankungen.

Das Medikament ist für Erwachsenen 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: 01.03.2007

☒ 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 Kinder. Eingeschlossen waren sowohl Frühgeborene als auch Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD). Die Subgruppenanalyse ergab für die Hospitalisation folgende Ergebnisse:

Gruppe	Rate %		Absolute Risikoreduktion %	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 und unter Placebo einer auf.

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 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 denkbares Risiko bei zuvor behandelten Patienten in der darauf folgenden Saison, verstärkt an einer RSV-Infektionen 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.

Siegburg, den 10. Mai 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

Erläuterung
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-
Richtlinie (AMR) in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Palivizumab

vom 10. Mai 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	2

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Schreiben vom 31. Oktober beantragte die Firma Abbott die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Palivizumab wegen erfolgter Zulassungserweiterung.

In der Sitzung des Unterausschusses am 14.12.2006 wurde die Aktualisierung dieses Therapiehinweises vereinbart und ein Mitglied des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs Therapiehinweis zu Palivizumab beauftragt.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Palivizumab gemäß Anlage ergänzt.

3. Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Aebi, C.; Barazzone, C.; Günthardt, J. et al.: Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®), in: Paediatrica 15 (2004), S. 12-16.
2. Aebi, C.; Bazzarone, C.; Hammer, J. et al.: Update zum Konsensus-Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®), in: Paediatrica 13 (2002), S. 58-60.

3. Anonymus: Palivizumab: new indication; moderate reduction in hospitalisation rate, in: Prescrire Int. 13 (2004), S. 213-216.
4. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment: Emerging Drug List No. 40: Palivizumab (Synagis®), Stand: Februar 2003, http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No40_palivizumab_edrug_e.pdf [09.02.2007].
5. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections, in: Pediatrics 112 (2003), S. 1442-1446.
6. Department of Health: Joint Committee on Vaccination and Immunisation: Minutes of the Meeting held on Friday 1 November 2002 at 10.30, <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/mins01nov02.htm> [21.03.2007].
7. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI): Stellungnahme zur Propylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab, Stand: 27.10.2006, http://www.gnpi.de/pdf/stellung_palivizumab.pdf [13.02.2007].
8. Dunfield, L.; Mierzwinski-Urban, M.: Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus, Technology Report Issue 80, March 2007, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2007, http://www.cadth.ca/media/pdf/l3006_tr_Palivizumab_e.pdf [14.03.2007].
9. European Medicines Agency, Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): Synagis, EMEA/H/C/257, Rev. 10, published 30/01/07, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/synagis/synagis.htm> [09.02.2007].
10. Feltes, T.F.; Cabalka, A.K.; Meissner, H.C. et al.: Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease, in: J. Pediatr. 143 (2003), S. 532-540.
11. Grimaldi, M.; Gouyon, B.; Michaut, F. et al.: Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia, in: Pediatr. Infect. Dis. J. 23 (2004), S. 1081-1085.

12. Harkensee, C.; Brodlie, M.; Embleton, N.D. et al.: Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection, in: *J. Infect.* 52 (2006), S. 2-8.
13. Impact-RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants, in: *Pediatrics* 102 (1998), S. 531-537.
14. Lacaze-Masmonteil, T.; Seidenberg, J.; Mitchell, I. et al.: Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection, in: *Drug Saf.* 26 (2003), S. 283-291.
15. Lacaze-Masmonteil, T.; Truffert, P.; Piquier, D. et al.: Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants, in: *Arch. Dis. Child.* 89 (2004), S. 562-567.
16. London New Drugs Group: APC/DTC Briefing: Palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV), September 2006, <http://www.nelm.nhs.uk/search/product.aspx?id=9> [01.03.2007].
17. Null, D.; Pollara, B.; Dennehy, P.H. et al.: Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons, in: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24 (2005), S. 1021-1023.
18. Oh, P.I.; Lanctôt, K.L.; Yoon, A. et al.: Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes, in: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21 (2002), S. 512-518.
19. Palivizumab Outcomes Registry Study Group: Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from the Palivizumab Outcomes Registry, in: *Pediatr. Pulmonol.* 35 (2003), S. 484-489.
20. Pedraz, C.; Carbonell-Estrany, X.; Figueras-Aloy, J. et al.: Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants, in: *Pediatr. Infect. Dis.* 22 (2003), S. 823-827.
21. Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 048/012, Entwicklungsstufe 2k

- + IDA, Erstellungsdatum: 09/2006, <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/048-012.htm> [13.02.2007].
22. Resch, B.; Berger, A.; Urlsberger, B. et al.: Empfehlungen zur Respiratory Syncytial Virus Prophylaxe bei Frühgeborenen mit Palivizumab (Synagis) - Update 2003, http://www.docs4you.at/Content.Node/OEGKJ/Konsensuspapiere/empfehlungen_zur_respiratory_syncytial_virus_prophylaxe_bei.php [27.02.2007].
23. Robert-Koch-Institut: Respiratory Syncytial Virus (RSV): RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte, Stand: 21.01.2004, http://www.rki.de/cln_049/nn_196658/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_RSV.html [20.03.2007].
24. Saji, T.; Nakazawa, M.; Harada, K.: Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease, in: *Pediatr. Int.* 47 (2005), S. 397-403.
25. Schmaltz, A.A.: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie zur RSV Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis®), <http://www.dgki.de/452.html> [27.02.2007].
26. Simoes, E.A.; Groothuis, J.R.: Respiratory syncytial virus prophylaxis - the story so far, in: *Respir. Med.* 96 (2002) Suppl. B, S15-S24.
27. Simpson, S.; Burls, A.: A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis®) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection: a West Midlands Development and Evaluation Service Report, Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Group, 2001, http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/wmhtac/pdf/2001/Palivizumab_final_post_panel.pdf [09.02.2007].
28. Synagis™, Fachinformation der Firma Abbott, Stand: September 2004.
29. Tulloh, R.; Marsh, M.; Blackburn, M. et al.: Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease, in: *Cardiol. Young* 13 (2003), S. 420-423.
30. Tulloh, R.M.; Feltes, T.F.: The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease, in: *Cardiol. Young* 15 (2005), S. 274-278.