|  |
| --- |
| **Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?** |
| Dieser Antrag wurde durch den Hersteller vorformuliert. |

|  |
| --- |
| **Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode** |
| Clesrovimab |

|  |
| --- |
| **Alternative Bezeichnung(en) der Methode** |
| Enflonsia® |

|  |
| --- |
| **Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?** |
| [nein ankreuzen] |

|  |
| --- |
| **Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2025 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?** |
| [nein ankreuzen, da Medikament bisher noch nicht beim InEK angefragt wurde.] |

|  |
| --- |
| **Beschreibung der neuen Methode** |
| **Wirkweise**  Clesrovimab ist ein vollständig humaner, neutralisierender monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa (IgG1κ)-Antikörper zur passiven Immunisierung gegen das humane Respiratorische Synzytial-Virus (RSV). Clesrovimab bindet spezifisch und mit hoher Affinität sowohl an die Prä-Fusions- als auch an die Post-Fusionsstruktur des F-Proteins an der Antigenposition IV. Clesrovimab verhindert dadurch die Fusion der Virusmembran mit der Membran der Zelle, sodass damit das Eindringen des RSV in die Zelle und die Ausbreitung über direkte Zell-zu-Zell-Übertragungen verhindert wird (Neutralisation) [1-4].  **Evidenzlage**  Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clesrovimab wurde in zwei randomisierten Studien CLEVER (doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase 2b/3 Studie) und SMART (multizentrische, randomisierte, teil-verblindete, kontrollierte Phase 3 Studie) untersucht.  **CLEVER-Studie**  MK-1654-004 (NCT04767373) ist eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase 2b/3 [5,6-8] zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Clesrovimab bei gesunden Frühgeborenen (Gestationsalter: ≥ 29 Wochen bis < 35 Wochen) und reifgeborenen Säuglingen (Gestationsalter ≥ 35 Wochen) von der Geburt bis zum Alter von einem Jahr zum Eintritt in ihre erste RSV-Saison. In die Phase 2b-Studie (n = 300) wurden Säuglinge mit einem Alter von > 2 Wochen bis zu einem Jahr mit Eintritt in die erste RSV-Saison eingeschlossen. In der Phase 3-Kohorte (n = 3332) wurden bereits Säuglinge von Geburt bis zu einem Alter von einem Jahr mit Eintritt in die erste RSV-Saison berücksichtigt. Die Säuglinge wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten an Tag 1 eine Einzeldosis Clesrovimab (105 mg, i.m.) oder Placebo.  Primärer Endpunkt war der Prozentsatz der Teilnehmer mit RSV-assoziierten medizinisch behandelten Infektionen der unteren Atemwege (MALRI) von Tag 1 (nach der Dosis) bis Tag 150 im Vergleich zu Placebo sowie der Anteil an Teilnehmern mit unerwünschten Nebenwirkungen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten RSV-assoziierte Hospitalisierungen sowie RSV-Infektionen von Tag 150 bis 180, zu den tertiären Endpunkten RSV-assoziierte Krankenhausaufenthalte aufgrund einer schweren Infektion der unteren Atemwege bis Tag 150 (5 Monate) im Vergleich zu Placebo.  Clesrovimab zeigte eine deutliche Reduktion von milden, moderaten und schweren RSV-Infektionen gesunder Säuglinge, inklusive Frühgeborener. Bei RSV-assoziierten medizinisch behandelten unteren Atemwegsinfektionen (MALRI) ergab sich bis Tag 150 (5 Monate) nach der Verabreichung von Clesrovimab eine Risikoreduktion von 60,4 % (95 % KI: 44,1, 71,9, p < 0,001) im Vergleich zu Placebo (primärer Endpunkt). Clesrovimab reduzierte auch RSV-assoziierte Hospitalisierungen (sekundärer Endpunkt) und mit RSV-assoziierte Krankenhausaufenthalte aufgrund einer schweren Infektion der unteren Atemwege (tertiärer Endpunkt) bis Tag 150 im Vergleich zu Placebo um 84,2 % (95 % KI: 66,6; 92,6; p < 0,001) bzw. 90,9 % (95 % KI: 76,2; 96,5). Clesrovimab senkte die Inzidenz schwerer MALRI (medically attended lower respiratory tract infection; tertiärer Endpunkt) um 91,7 % (95 % KI: 62,9; 98,1) [5].  Clesrovimab zeigte über alle Endpunkte hinweg eine anhaltende Wirksamkeit für einen Zeitraum von 6 Monaten und es konnte kein Shift der RSV-Krankheitslast in die zweite RSV-Saison beobachtet werden. Clesrovimab wurde sowohl von reif- als auch frühgeborenen Säuglingen gut vertragen und das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit Placebo.  **SMART-Studie**  Die multizentrische, randomisierte, teil-verblindete, kontrollierte Phase-3-Studie SMART [9] zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Clesrovimab bei Säuglingen und Kindern mit erhöhtem Risiko für schwere RSV-Erkrankungen im Vergleich zu Palivizumab wird voraussichtlich im Herbst 2025 beendet werden. Im Rahmen dieser Studie wird Clesrovimab in der ersten RSV-Saison mit einer intramuskulären (i.m.) Einzeldosis von 105 mg an Tag 1, gefolgt von Placebo an Tag 28 oder 3-5 Dosen Palivizumab und in der zweiten RSV-Saison open-label mit einer Dosierung von 210 mg untersucht. Die Interims-Analyse umfasst die Daten von ca. 900 Kindern (ca. 90 % der geplanten Studienpopulation) [11,12].  In die Studie wurden Neugeborene und Säuglinge eingeschlossen mit einem Alter von Geburt bis einem Jahr zum Zeitpunkt des Eintritts in ihre erste RSV-Saison und denen Palivizumab aufgrund von Frühgeburtlichkeit (≤ 35. Schwangerschaftswoche), chronischer Lungenerkrankung (CLD) oder hämodynamisch signifikanter angeborener Herzerkrankung (CHD) empfohlen wurde. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten in ihrer ersten RSV-Saison entweder Clesrovimab (105 mg i.m. an Tag 1, Placebo an Tag 28) oder monatlich Palivizumab (3-5 Dosen). In der zweiten RSV-Saison erhielten ausgewählte Studienteilnehmer Clesrovimab in einer Dosierung von 210 mg [9].  Der primäre Endpunkt war die Sicherheit und Verträglichkeit von Clesrovimab im Vergleich zu Palivizumab in der ersten RSV-Saison. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Inzidenz von RSV-assoziierten medizinisch behandelten Infektionen der unteren Atemwege (MALRI), die mindestens einen Indikator für LRI oder Schweregrad erfordern, sowie von RSV-assoziierten Hospitalisierungen bis Tag 150. Die Interims-Analyse ergab für Clesrovimab ein vergleichbares Sicherheitsprofil mit Palivizumab und keine Verum-assoziierten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die Inzidenzraten von RSV-assoziierten MALRI (primärer Endpunkt) und RSV-assoziierten Hospitalisierungen (sekundäre Endpunkte) waren bis Tag 150 (5 Monate) zwischen Clesrovimab (3,6 % bzw. 1,3 %) und Palivizumab (3,0 % bzw. 1,5 %) ebenfalls vergleichbar [10].  **Dosierung**  Neugeborene und Säuglinge: erste RSV-Saison  Die empfohlene Dosis beträgt 105 mg, die als Einmalinjektion zu 0,7 ml intramuskulär (i.m.) angewendet wird.  Quellen:   1. Tang A, et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. Nat Commun. 2019; 10(1):4153.   <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515478>   1. RSV GeneBank sequences as of April 2024 2. Dall'Acqua WF, et al. Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological consequences. J.Immunol. 2002; 169(9):5171-5180.   <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12391234/>   1. Phuah JY, et al. Quantification of clesrovimab, an investigational, half-life extended, anti-respiratory syncytial virus protein F human monoclonal antibody in the nasal epithelial lining fluid of healthy adults Biomed Pharmacother. 2023; 169:115851; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37976891> 2. Zar HJ, Simoes EAF, Madhi SA et al. A Phase 2b/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Antibody, Clesrovimab, in Healthy Preterm and Full-Term Infants. Oral Presentation October 17. *Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2024*. 3. Sinha A. Safety and Efficacy of Clesrovimab. CDC, ACIP Presentation Slides Oct 23-24, 2024 Meeting <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/02-RSV-Mat-Peds-Sinha-508.pdf>. 4. Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Clesrovimab (MK-1654) in Infants (MK-1654-004) (CLEVER)   <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04767373?term=clesrovimab&rank=2&tab=results>   1. Pressemitteilung MSD vom 17.10.2024: Merck’s Clesrovimab (MK-1654), an Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Preventative Monoclonal Antibody, Significantly Reduced Incidence of RSV Disease and Hospitalization in Healthy Preterm and Full-term Infants, zu finden unter <https://www.merck.com/news/mercks-clesrovimab-mk-1654-an-investigational-respiratory-syncytial-virus-rsv-preventative-monoclonal-antibody-significantly-reduced-incidence-of-rsv-disease-and-hospitalization-in-heal/> 2. Clinicaltrials.gov. Clesrovimab (MK-1654) in Infants and Children at Increased Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease (MK-1654-007). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04938830?term=mk-1654-007&draw=2&rank=1> 3. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P et al. Phase 3, Randomized, Controlled Trial Evaluating Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus Disease. Oral Presentation October 17. *Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2024* 4. Pressemitteilung MSD vom 17.12.2024: Merck Announces FDA Acceptance of Biologics License Application for Clesrovimab, an Investigational Long-Acting Monoclonal Antibody Designed to Protect Infants from RSV Disease During their First RSV Season, zu finden unter <https://www.merck.com/news/merck-announces-fda-acceptance-of-biologics-license-application-for-clesrovimab-an-investigational-long-acting-monoclonal-antibody-designed-to-protect-infants-from-rsv-disease-during-their-first-rsv/> 5. European Medicines Agency (EMA): Applications for new human medicines under evaluation by the CHMP, zu finden unter: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Freport%2Fapplications-new-human-medicines-under-evaluation-january-2025_en.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK>, zuletzt eingesehen 10.02.2025 |

| **Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?** |
| --- |
| Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar. |

|  |
| --- |
| **Anmerkungen zu den Prozeduren** |
|  |

|  |
| --- |
| **Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?** |
| Die Zulassung von Enflonsia® wurde bei der EMA beantragt:  Enflonsia® ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison. Dies umfasst gesunde Neugeborene und Säuglinge sowie Neugeborene und Säuglinge mit erhöhtem Risiko für schwere RSV-Erkrankungen.  Enflonsia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.  Die STIKO-Empfehlung vom 27. Juni 2024, als Nirsevimab das einzige Medikament mit einer Zulassung für die Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen war und Clesrovimab noch nicht zugelassen war, lautet wie folgt:  „Die STIKO empfiehlt allen Neugeborenen und Säuglingen eine RSV-Prophylaxe mit dem monoklonalen Antikörper Nirsevimab (Beyfortus) als Einmaldosis vor bzw. in ihrer 1. RSV-Saison.  Säuglinge, die zwischen April und September geboren sind, sollen Nirsevimab möglichst im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison erhalten. Neugeborene jeglichen Gestationsalters, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, sollen Nirsevimab möglichst rasch nach der Geburt erhalten, idealerweise bei Entlassung aus der Geburtseinrichtung bzw. bei der U2-Untersuchung (3. – 10. Lebenstag).  Neugeborene mit längerem stationären Aufenthalt sollten Nirsevimab rechtzeitig vor der Entlassung erhalten, wenn der Aufenthalt in die RSV-Saison fällt. Eine passive Immunisierung mit Nirsevimab kann auch bereits während des Klinikaufenthalts erwogen werden, um nosokomiale Infektionen zu vermeiden.“  Quelle: Robert Koch-Institut; Epidemiologisches Bulletin 26 | 2024 27. Juni 2024; STIKO: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen, zu finden unter: <https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/26_24.pdf?__blob=publicationFile&v=3> .  Die Prophylaxe von RSV-Erkrankungen findet somit sowohl im Krankenhaus als auch ambulant statt. Für die Saison 2024/2025 beobachtete man folgende Verteilung:  • Ca. 40% der Säuglinge werden in der Klinik (stationäres Setting) innerhalb der Saison (zwischen   Oktober und März) gegen RSV geimpft  • Ca. 60% der Säuglinge werden außerhalb der Saison (April-September) beim Kinderarzt geimpft |

|  |
| --- |
| **Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?** |
| In Deutschland sind zur passiven Immunisierung von Neugeborenen und Säuglingen gegen RSV bisher die monoklonalen Antikörper Palivizumab und Nirsevimab verfügbar, beide richten sich gegen das RSV-F-Protein. Palivizumab (Zulassung im August 1999) ist nur für Kinder mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen zugelassen und wird gewichtsabhängig in bis zu fünf Dosen pro Saison verabreicht, da es eine kurze Halbwertszeit hat. Nirsevimab (Zulassung im November 2022) ist zur Prävention von RSV-Erkrankungen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison zugelassen. Nirsevimab wird ebenfalls gewichtsabhängig als Einmaldosis in der ersten RSV-Saison gegeben.  Clesrovimab hingegen wird als einziger Wirkstoff in Form einer gewichtsunabhängigen Einmaldosis verabreicht, sodass Dosierungsfehler minimiert werden. Dies erhöht die Einfachheit der Anwendung und somit die Sicherheit für die Patient:innen erheblich. Dank seiner langen Halbwertszeit bietet Clesrovimab einen langanhaltenden Schutz über die gesamte RSV-Saison und reduziert signifikant das Risiko schwerer RSV-Verläufe. Somit ergänzt Clesrovimab das Behandlungsspektrum zur passiven Immunisierung gegen RSV. |

|  |
| --- |
| **Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?** |
| Clesrovimab ist ein vollständig humaner, monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch und mit hoher Affinität an ein hochkonserviertes Epitop des RSV-F-Proteins in seiner Prä- sowie Post-Fusionsstruktur bindet. Diese Bindestelle verändert sich kaum, sodass der Antikörper das Virus zuverlässig erkennt. Zudem wurde Clesrovimab durch eine dreifache Aminosäuresubstitution (YTE) in der Fc-Region modifiziert, was zu einer verlängerten Serumhalbwertszeit von Clesrovimab führt. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit bietet Clesrovimab während der gesamten RSV-Saison Schutz vor schweren Verläufen und verringert das Risiko von Hospitalisierungen. Die gewichtsunabhängige Einmaldosis minimiert zudem das Risiko von Dosierungsfehlern.  Das Medikament ist in den USA seit dem 09. Juni 2025 zugelassen.  Clesrovimab stellt damit eine neue Behandlungsmethode dar. |

|  |
| --- |
| **Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?** |
| Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden. |

| **Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?** |
| --- |
| Die Einführung in Deutschland wird zeitnah nach der Zulassung in Europa zum Jahresende 2025 erwartet. |

|  |
| --- |
| **Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?** |
| Das Medikament ist in den USA seit dem 09. Juni 2025 zugelassen und ist zur Zulassung in Europa bei der EMA eingereicht. Eine Zulassung in der EU wird zum Jahresende 2025 erwartet. |

|  |
| --- |
| **Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?** |
| Clesrovimab wird aufgrund der bisher in Europa noch nicht erteilten Zulassung nicht in deutschen Kliniken eingesetzt. |

|  |
| --- |
| **Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2024 oder in 2025 mit dieser Methode behandelt?** |
| In 2024 |
| [bitte ergänzen] |
| In 2025 |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2026 mit dieser Methode zu behandeln?** |
| [bitte ergänzen] |

|  |
| --- |
| **Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?** |
| **Sachkosten**  Der Preis von Clesrovimab ist noch nicht bekannt. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Kosten von Clesrovimab in der Größenordnung anderer monoklonaler Antikörper zur passiven Immunisierung von Neugeborenen und Säuglingen gegen RSV liegen werden:   * Nirsevimab: Dosierung pro Gabe beträgt gewichtsabhängig zwischen 1 x 50 mg und 1 x 100 mg, die entsprechenden Kosten pro Gabe liegen bei 416,50 € (KHAEP zzgl. MWSt, Lauer Taxe Stand 15. Juli 2025). * Palivizumab: Dosierung pro Gabe beträgt gewichtsabhängig zwischen 1 x 50 mg und 2 x 100 mg, die entsprechenden Kosten pro Gabe liegen zwischen 767,69 € und 2.638,83 € (KHAEP zzgl. MWSt Lauer Taxe Stand 15. Juli 2025). Die empfohlene Dosierung beträgt 15 mg Palivizumab/kg Körpergewicht (KG) 1 x monatlich. Die meiste Erfahrung mit Palivizumab wurde mit 5 Injektionen während einer Saison gesammelt.   Sobald der Preis für Clesrovimab nach Zulassung bekannt ist, wird das InEK entsprechend informiert werden.  **Personalkosten**  Vernachlässigbar |

|  |
| --- |
| **Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?** |
| O60D  P67E  P67D  P67C  P67B  P67A |

|  |
| --- |
| **Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?** |
| Da Clesrovimab bisher in Deutschland noch nicht zugelassen ist, können dem InEK noch keine Daten zu den Kosten und zur Zuordnung zu bestimmten DRGs im stationären Einsatz vorliegen.  Die erwarteten zusätzlichen Kosten pro Einmal-Gabe von Clesrovimab, die in der Größenordnung anderer monoklonaler Antikörper zur passiven Immunisierung von Neugeborenen und Säuglingen gegen RSV liegen dürften, sind mit den o.g. Fallpauschalen allein nicht abgebildet, so dass es zu einer Unterfinanzierung in den betroffenen DRGs kommt.  Dem wurde in Folge der STIKO Empfehlung für Nirsevimab sowie der Rechtsverordnung „RSV-Prophylaxeverordnung“ durch eine Vereinbarung der Vertragsparteien auf Bundesebene am 26. September 2024 zur Vergütung des Arzneimittels Nirsevimab Rechnung getragen und im Fallpauschalen-Katalog 2024 das Zusatzentgelt ZE176 eingefügt.  Für Palivizumab existiert bereits seit 2009 das Zusatzentgelt ZE98.  Konsequenterweise ist für Clesrovimab NUB-Status 1 zu vergeben, um eine Gleichbehandlung mit Nirsevimab und Palivizumab zu erreichen. |