

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Robert Koch-Institut
Förderkennzeichen:	01VSF18015
Akronym:	VIPER
Projekttitel:	Vergleich von Impfstrategien zur Prävention von Erkrankung durch Respiratorische Synzytial-Viren: Auswirkungen auf Krankheitslast und Kosten
Autoren:	Matas Griskaitis, Viktoria Schönfeld, Thomas Harder, Udo Schneider, Stefan Flasche, Marina Treskova-Schwarzbach, Fabienne Krauer, Ole Wichmann
Förderzeitraum:	1. März 2019 – 28. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	2
II.	Abbildungsverzeichnis	3
III.	Tabellenverzeichnis.....	3
1.	Zusammenfassung	5
2.	Beteiligte Projektpartner	6
3.	Projektziele	6
4.	Projektdurchführung.....	9
5.	Methodik.....	10
6.	Projektergebnisse	20
7.	Diskussion der Projektergebnisse	39
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	41
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	41
10.	Literaturverzeichnis	42
11.	Anhang	42
12.	Anlagen	42

I. Abkürzungsverzeichnis

ADLs	Katz Index of Independence in Activities of Daily Living
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness analysis)
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CrI	Kredibilitätsintervall (Credible Interval)
DTaP	Diphtherie, Tetanus, azelluläre Pertussis Impfung
DTM	Dynamisches Transmissionsmodell
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D	EuroQol - 5 Dimensionen
EUR	Euro
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
HR	Hohes Risiko (high risk)
HUI3	Health Utilities Index Mark 3
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICER	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
Jr	Jahr
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
LSHTM	London School of Hygiene and Tropical Medicine
mAb	monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MMR	Masern, Mumps und Röteln
Mth	Monat
Mw	Mittelwert
NNV	Anzahl der notwendigen Impfungen (Number needed to vaccinate)
PBM	Pharmacy Based Metrics
PROMs	Patient-Reported Outcome Measures
QALY	Quality-adjusted life year (qualitäts-adjustiertes Lebensjahr)
QQ-Plot	Quantil-Quantil Diagramm
QWB	Quality of Well-Being Scale

RDAI	Respiratory Distress Assessment Instrument
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratorisches Synzitial-Virus
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	suszeptibel-infektiös-geschützt-suszeptibel (Susceptible-infected-recovered-susceptible)
STIKO	Ständige Impfkommission
TK	Techniker Krankenkasse
VIPER	Vergleich von Impfstrategien zur Prävention von Erkrankung durch Respiratorische Synzitial-Viren

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Modellstruktur.....	13
Abb. 2: Immunisierungsstrategien im Modell.....	13
Abb. 3: Effektivität der Immunisierung im zeitlichen Verlauf im Modell	15
Abb. 4: Angepasstes Modell.....	23
Abb. 5: Modellanpassung an die Daten.	24
Abb. 6: Modellierete Auswirkungen von RSV-Impfstrategien für Säuglinge.....	25
Abb. 7: Modellierter Unterschied saisonale/nicht-saisonale RSV-Impfstrategien für Mütter.....	25
Abb. 8: Modellierete Auswirkungen von RSV-Impfstrategien für Senioren.....	26
Abb. 9: Verteilung der Krankenhausaufenthaltskosten (n = 687)	27

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Details der im Modell abgebildeten Immunisierungsstrategien. HR, hohes Risiko.....	14
Tab. 2: Durchschnittliche Inzidenz ärztlich behandelter RSV-Episoden (pro 1000 Versicherte) pro Altersgruppe und Jahr*	21
Tab. 3: Zusammenfassung der Kosten pro im Krankenhaus behandeltem RSV-Fall (wahrscheinliche Definition), geschichtet nach Altersgruppen, RSV-Saison 2018 - 2019 (n = 687); der Ausreißer ist eingeschlossen.	28
Tab. 4: Zusammenfassung der Kosten pro im Krankenhaus behandeltem RSV-Fall (wahrscheinliche Definition), geschichtet nach Altersgruppen, RSV-Saison 2018 - 2019 (n = 686); der Ausreißer ist ausgeschlossen.....	29
Tab. 5: Krankheitsbedingte Fehlzeiten je Altersgruppe, RSV-Saison 2018-2019.....	32
Tab. 6: Anzahl verhinderter RSV-Fälle (symptomatisch bzw. hospitalisiert) nach Altersgruppe und Impfszenario, für das erste Jahr der Intervention. Impfszenarien: wie in Tab. 1 dargestellt.	33

Akronym: VIPER

Förderkennzeichen: 01VSF18015

Tab. 7: Anzahl veränderter RSV-Fälle (symptomatisch bzw. hospitalisiert) nach Altersgruppe und Impfszenario, gemittelt für die Jahre 1-5 der Intervention. Impfszenarien: wie in Tab. 1 dargestellt.....	34
Tab. 8: ICER-Werte für das erste Jahr der Intervention. Annahme: alle symptomatischen Fälle suchen den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.....	35
Tab. 9: ICER-Werte für das erste Jahr der Intervention. Annahme: nur ein Teil der symptomatischen Fälle sucht den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.	36
Tab. 10: ICER-Werte für die ersten fünf Jahre der Intervention. Annahme: alle symptomatischen Fälle suchen den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.....	37
Tab. 11: ICER-Werte für die ersten fünf Jahre der Intervention. Annahme: nur ein Teil der symptomatischen Fälle sucht den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.	38

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Respiratorische Synzitialvirus (RSV) stellt eine der wichtigsten Ursachen von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen, insbesondere Frühgeborenen, sowie Kleinkindern dar. Zum Zeitpunkt der Berichterstellung waren zwei Impfstoffe gegen RSV zugelassen. Grundlage für die Bewertung der RSV-Impfstoffe durch die Ständige Impfkommission (STIKO) sind die Abschätzung der Krankheitslast in der Bevölkerung sowie die zu erwartenden epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen einer Impfung für das deutsche Gesundheitssystem. Bei Projektbeginn existierte kein mathematisches oder gesundheitsökonomisches Modell, welches auf die Versorgungssituation in der Bundesrepublik anwendbar war und eine solche Abschätzung des Einflusses der RSV-Impfung ermöglicht hätte.

Methodik: Ziel des Projektes war es, mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Analyse die Auswirkungen verschiedener Impfstrategien gegen RSV auf die konkrete Versorgungssituation in Deutschland zu analysieren, um durch Identifikation der medizinisch effektivsten und kostengünstigsten Strategie die Implementierung der RSV-Impfung im deutschen Gesundheitssystem vorzubereiten. Hierzu erfolgte eine Abschätzung der Krankheitslast mit Hilfe von Abrechnungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK). Durch die London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) wurde ein dynamisches Transmissionsmodell entwickelt, mit dem es möglich ist, die Krankheitslast von RSV in Deutschland für alle Altersgruppen darzustellen sowie die Auswirkungen der Impfung zu analysieren. Im gesundheitsökonomischen Teil des Modells wurde die Kosteneffektivität der zu vergleichenden Präventionsszenarien untersucht.

Ergebnisse: Bei den ambulanten Patienten wurde die höchste durchschnittliche jährliche Inzidenz bei Kindern im Alter von ≤ 4 Jahren beobachtet. Die niedrigste durchschnittliche jährliche Inzidenz lag in den Altersgruppen 10-74 Jahre vor. Im stationären Sektor wurde die höchste durchschnittliche jährliche Inzidenz bei Kindern im Alter von ≤ 2 Jahren beobachtet, während die niedrigste in der Altersgruppe der 4- bis 64-Jährigen gesehen wurde. Das Modell zeigte, dass mit jeweils 59 und 54 die Zahl der zu impfenden Personen, um eine RSV-bedingte Krankenhauseinweisung bei Kindern zu verhindern, für Nirsevimab und die maternale Impfstrategie sehr ähnlich ist. Allerdings wurde aufgrund der angenommenen höheren Impfdeckung bei der Säuglingsimpfung im Vergleich zur maternalen Impfung vorhergesagt, dass die auf monoklonalen Antikörpern basierende Strategie mit 51.259 mehr hospitalisierte pädiatrische RSV-Fälle verhindern würde. Die Anzahl der verhinderten RSV-Erkrankungen ist bei saisonaler und saison-unabhängiger Impfung ähnlich. Das Modell schätzt, dass die Impfung von Senioren 3.717 Krankenhauseinweisungen in der ersten Saison nach Impfung vermeiden kann. Unter der Annahme, dass die Immunisierung eines einzelnen nicht mehr als 150€ kostet, sind Impfszenarien 1-3 (Einsatz monoklonaler Antikörper ohne/mit gleichzeitiger Impfung von Schwangeren) kosteneffektiv, oft sogar kostensparend.

Diskussion: Nach Projektende wurden in Deutschland erstmals Impfstoffe gegen RSV zugelassen. Vor diesem Hintergrund hat die STIKO die Erarbeitung einer Empfehlung zur Impfung gegen RSV priorisiert. Die hierbei zu beantwortenden Fragen zum möglichen epidemiologischen Impact einer solchen Impfung sowie insbesondere zur Wahl der effektivsten Impfstrategie können nur mit Hilfe eines Modells adressiert werden. Die Erstellung eines solchen Modells war Ziel des vorliegenden Projektes. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Projektergebnisse eine außerordentlich hohe praktische Relevanz für die Entscheidung der STIKO und damit für die Versorgung mit Impfungen in der GKV haben werden.

2. Beteiligte Projektpartner

Name	Institution	Telefon, Fax, E-Mail	Verantwortlichkeit/Rolle
PD Dr. Ole Wichmann	Robert Koch-Institut	030-187543468, 030-187543514, wichmanno@rki.de	Projektleitung, Konsortialführung
Dr. Thomas Harder	Robert Koch-Institut	030-187543565, 030-187543514, hardert@rki.de	Methodik, systematischer Review
PD Dr. Udo Schneider	Techniker Krankenkasse	040-69093087, 040-69092307 Dr.Udo.Schneider@tk.de	Datenbereitstellung, Datenanalyse
Prof. Stefan Flasche	London School of Hygiene and Tropical Medicine	+44 (0)20 7958 8272, Stefan.flasche@lshtm.ac.uk	Modellierung
Dr. Marina Treskova-Schwarzbach	Universität Heidelberg	marina.treskova@uni-heidelberg.de	Gesundheitsökonomie (Unterauftragnehmerin)

Als fachlicher Ansprechpartner steht Dr. Thomas Harder zur Verfügung (HarderT@rki.de).

3. Projektziele

Hintergrund

Das Respiratorische Synzitialvirus (RSV) ist ein weltweit verbreiteter Erreger von akuten Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege und stellt eine der wichtigsten Ursachen von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen, insbesondere Frühgeborenen, sowie Kleinkindern dar. Die Bedeutung von RSV-Infektionen unter Erwachsenen wurde lange Zeit unterschätzt. Mittlerweile liegen jedoch epidemiologische Studien vor, die belegen, dass RSV-Infektionen unter Erwachsenen im Vergleich zu Influenza-Infektionen zwar seltener vorkommen, dafür aber oftmals schwerer verlaufen. RSV-Infektionen treten v.a. saisonal auf, wobei in Deutschland die Inzidenz in den Wintermonaten (November bis April) am höchsten ist.

Neugeborene und Säuglinge können in den ersten Lebenswochen durch diaplazentar transferierte maternale Antikörper vor einer RSV-Infektion geschützt sein. Frühgeborene hingegen können schwer an RSV-Infektionen erkranken, da bei ihnen diese Antikörper-Versorgung geringer ausgeprägt ist. Bis zum Ende des 2. Lebensjahrs haben fast 100% aller Kinder eine RSV-Infektion durchgemacht. Infektionen mit RSV hinterlassen keine längerfristige Immunität, so dass Reinfektionen häufig sind. Schwere, mit Krankenhausaufenthalt verbundene RSV-Infektionen betreffen v.a. Frühgeborene, Kinder und Erwachsene mit kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen sowie Patienten mit Immunsuppression bzw. -defizienz.

Die Übertragung von RSV erfolgt durch Tröpfcheninfektion über die Konjunktiven und Nasenschleimhäute. Nach einer Inkubationszeit von ca. 5 Tagen entsteht eine akute Atemwegserkrankung, die sich als Bronchiolitis bis zur Pneumonie manifestiert und häufig von Fieber begleitet ist. Komplikationen treten v.a. bei Risikopatienten auf, oft verbunden mit einer Exazerbation von kardiopulmonalen Grunderkrankungen, schwerer Pneumonie und Otitis media. Darüber hinaus zeigen Studien, dass die Erkrankung langfristig zu einer gestörten Lungenfunktion und erhöhtem Asthmarisiko führt.

Bei Projektbeginn lagen nur limitierte Daten zur Krankheitslast der RSV-Infektion aus Deutschland vor. Am RKI erhebt die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) in Arztpraxen bei Patienten mit Grippe-symptomen Daten zur ambulanten RSV-Krankheitslast. In der Saison 2016/17 waren 428 (9%) der 4686 Sentinelproben positiv. Die Positivenrate für RSV erreichte ihren bisher höchsten Werte mit 25 % in der 52. Kalenderwoche 2016. Der Altersmedian der Patienten mit RSV-Nachweis lag bei vier Jahren. In der Saison 2016/17 wurden neben der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen auch viele ältere Patienten ab 60 Jahre RSV-positiv getestet (<https://influenza.rki.de/>). Zugleich wurde bereits im Vorfeld des Projektes deutlich, dass Abschätzungen der RSV-bedingten Krankheitslast in Deutschland (Inzidenzen, Hospitalisierungen, Dauer, Kosten) häufig auf die pädiatrische Population beschränkt sind.

Bisher existiert keine kausale Therapie von RSV-Infektionen. Die Therapie ist symptomatisch und besteht in Flüssigkeitszufuhr und Freihalten der Nasopharynx, ggf. unterstützt durch Sauerstoffgaben. Zur passiven Immunisierung von pädiatrischen Risikopatienten stand bei Projektstart nur ein monoklonaler IgG1-Antikörper (Palivizumab) zur Verfügung. Dieser ist gegen das F-Protein von RSV gerichtet und wurde 1999 zur Prophylaxe von RSV-bedingten Erkrankungen bei Frühgeborenen (≤ 35 Schwangerschaftswochen) zugelassen. Seit 2008 liegt eine Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Verordnung von Palivizumab vor.

Weltweit wird intensiv an der Entwicklung von Impfstoffen gegen RSV geforscht. Die hierfür entwickelten Impfstoffe lassen sich drei Produktklassen zuordnen: i) Subunit vaccines (Totimpfstoffe), ii) lebend-attenuierte oder rekombinante virale Impfstoffe (Lebendimpfstoffe), sowie iii) prophylaktische langwirksame monoklonale Antikörper. Bei Projektbeginn waren mehr als 60 verschiedene Impfstoffe in der Entwicklung, von denen bereits 19 Produkte die Phase der klinischen Testung erreicht hatten. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Berichtes (22.09.2023) waren 2 Impfstoffe zugelassen (deren Zulassung allerdings erst nach Projektende erfolgt war); weitere RSV-Impfstoffe befanden sich in Phase 3 der Produktentwicklung.

Bereits bei Projektbeginn war aufgrund der erheblichen Public Health-Relevanz der Erkrankung zu erwarten, dass nach Zulassung eines Impfstoffs ein hohes öffentliches Interesse an einer zeitnahen Bewertung der Impfung durch die Ständige Impfkommission (STIKO) bestehen würde. Grundlage für die Bewertung durch die STIKO und für die Entwicklung einer Empfehlung zum effizienten Einsatz eines RSV-Impfstoffs sind die Abschätzung der durch RSV verursachten Krankheitslast in der Bevölkerung sowie die zu erwartenden epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen einer Impfung für das deutsche Gesundheitssystem.

Bei Projektbeginn existierte kein mathematisches oder gesundheitsökonomisches Modell, welches für Deutschland entwickelt wurde, deutsche Daten verwendete und damit auf die Versorgungssituation in der Bundesrepublik anwendbar war und eine solche Abschätzung des Einflusses der RSV-Impfung ermöglicht hätte.

Ziel

Ziel des Projektes war es, mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Modellierung die Auswirkungen verschiedener Impfstrategien gegen RSV auf die konkrete Versorgungssituation in Deutschland (Krankheitslastreduktion und ökonomische Folgen) zu analysieren, um durch Identifikation der medizinisch effektivsten und kostengünstigsten Strategie die Implementierung der RSV-Impfung im deutschen Gesundheitssystem vorzubereiten.

Fragestellungen

Das Projekt gliederte sich in zwei Teilprojekte (I-II).

Im Teilprojekt I sollten mit Hilfe von Abrechnungsdaten der Techniker Krankenkasse (TK) und Literaturrecherchen spezifisch für das deutsche Gesundheitssystem folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Inzidenz von RSV-Erkrankungen in Deutschland in den verschiedenen Altersgruppen nach medizinischem Sektor (ambulant und stationär)?
2. Wie hoch sind die RSV-bedingten Kosten nach Altersgruppe und medizinischem Sektor in Deutschland aus GKV (Gesetzliche Krankenversicherung)- und aus gesellschaftlicher Perspektive?

Im Teilprojekt II sollten mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Analyse folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

1. Wie verändern sich voraussichtlich in Deutschland die Inzidenzen von RSV-Erkrankungen und RSV-bedingten Hospitalisierungen in den unterschiedlichen Altersgruppen nach Implementierung unterschiedlicher Impfstrategien?
2. Wie viele Impfungen werden bei Anwendung der unterschiedlichen Impfstrategien benötigt, um eine RSV-Erkrankung bzw. eine RSV-bedingte Hospitalisierung zu vermeiden (number needed to vaccinate; NNV)?
3. Welche Impfstrategie ist unter Berücksichtigung der Antworten auf die Fragen 1-2 die epidemiologisch effektivste?
4. Wieviel EURO müssen bei Anwendung der unterschiedlichen Impfstrategien aufgewendet werden, um ein zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) zu generieren?
5. Welche Impfstrategie ist unter Berücksichtigung der Antworten auf die Frage 4 kosteneffizient?

Im Projekt sollten ursprünglich folgende Arbeitshypothesen untersucht werden:

Primäre Arbeitshypothese:

Die Impfung von Kleinkindern gegen RSV stellt, verglichen mit der Impfung anderer potentieller Zielgruppen (schwängere Frauen, Säuglinge, Senioren), die effektivste Strategie dar, um die RSV-bedingte Krankheitslast in Deutschland zu senken.

Sekundäre Arbeitshypothesen:

Die Impfung von Kleinkindern gegen RSV stellt, verglichen mit der Impfung anderer potentieller Zielgruppen (schwängere Frauen, Säuglinge, Senioren), die kosteneffektivste Strategie dar (gemessen in EURO/QALY), um die Krankheitslast an RSV in Deutschland zu senken.

Bereits an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass aufgrund des (auch mittelfristig absehbaren) Fehlens eines Impfstoffes für Kleinkinder der Fokus der Analyse verändert werden musste, um für die Entscheidungsprozesse der STIKO relevante Daten zu generieren (s. unten für Details).

Während frühere Studien fast ausschließlich einen Fokus auf die RSV-bedingte Krankheitslast unter Kindern und Jugendlichen hatten, sollten im Projekt die RSV-bedingte Krankheitslast und die im deutschen GKV-System anfallenden Kosten für alle Altersgruppen beschrieben werden, unter Berücksichtigung der Versorgung von pädiatrischen Risikopatienten mit monoklonalen Antikörpern zur Prävention einer RSV-Infektion. Hierbei galt es zu beachten, dass aus GKV-Abrechnungsdaten keine indikationsspezifischen Kosten, sondern lediglich in einem bestimmten Zeitraum anfallende Kosten, aufgeteilt nach Leistungssektoren, herangezogen werden können.

Das zu entwickelnde epidemiologische und gesundheitsökonomische Modell sollte dazu dienen, eine zukünftige Entscheidungsfindung der STIKO zur möglichen Empfehlung einer RSV-Impfung in Deutschland zu unterstützen.

4. Projektdurchführung

Um mit Hilfe eines dynamischen Transmissionsmodells und einer darauf aufbauenden gesundheitsökonomischen Analyse die oben dargestellten Forschungsfragen beantworten zu können, mussten zunächst Inputdaten für das Transmissionsmodell bzw. die gesundheitsökonomische Analyse generiert werden. Anschließend konnte das Transmissionsmodell fertig gestellt werden, welches als Grundlage für die gesundheitsökonomische Evaluation diente. Die einzelnen Arbeitsschritte gliederten sich wie folgt:

1) Krankheitslastschätzung

Zur Abschätzung der Krankheitslast wurden GKV-Abrechnungsdaten der TK herangezogen. In einem ersten Schritt fand ein Austausch über Inhalte der Datenquelle und deren Anwendbarkeit auf die Fragestellung statt. Gleichzeitig wurde der Zugriff der zu analysierenden Population in den Daten der TK festgelegt. Zur Übermittlung der Daten an eine externe Stelle war die Genehmigung nach §75 SGB X beim heutigen Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS, früher Bundesversicherungsamt BVA) notwendig. Das RKI und die TK formulierten gemeinsam die Inhalte dieses Antrages, der neben einer Auflistung der zur Analyse der Fragestellung notwendigen Variablenfeldern auch die Darstellung datenschutzrechtlicher Aspekte wie Übermittlungsverfahren, Datenzugriff oder auch Löschfristen beinhaltet. Der Antrag wurde am 2. Oktober 2019 eingereicht und am 27. November 2019 genehmigt. Im weiteren Projektverlauf wurde am 4. November 2020 ein Ergänzungsantrag gestellt, der einen geänderten Zugriff der Studienpopulation und eine Verschiebung der Datenjahre beinhaltete (Einreichung: 4. November 2020, Genehmigung: 10. März 2021). Schließlich wurde am 23. September 2022 ein Ergänzungsantrag auf verlängerte Datennutzung zur Erstellung des Ergebnisberichts und zur Finalisierung der geplanten Publikationen gestellt. Die Genehmigung hierfür lag am 01. Dezember 2022 vor.

Für die genehmigte Datenübermittlung wurde der Zugriff der Population (Operationalisierung) in der TK umgesetzt. Dies erfolgte in enger Abstimmung mit den im RKI beteiligten Personen. Gleiches gilt für die Umsetzung des Matchings im Rahmen der Daten der Kostenanalyse (s. unten). Nach Freigabe der Umsetzung durch das RKI wurden die Daten für die Analysen in der TK zusammengestellt und mittels Cryptshare an das RKI übertragen. Im weiteren Verlauf fand ein intensiver Austausch hinsichtlich Vollständigkeit der Daten, Erläuterung von Variablenausprägung sowie weitere Rückfragen statt. Datenbezogene Fragen im Rahmen der Modellierung wurden in den regelmäßigen stattfindenden Online-Projekttreffen erörtert.

2) Entwicklung von Impfszenarien

Um die Auswirkungen einer (bis Projektende lediglich hypothetischen, da noch nicht zugelassenen) Impfung gegen RSV auf die Epidemiologie und Versorgungssituation in Deutschland abschätzen zu können, wurden Szenarien zur Impfung verschiedener Alters- bzw. Bevölkerungsgruppen entwickelt, die anschließend in das Modell implementiert wurden. Die Entwicklung dieser Impfszenarien wurde durch die Ergebnisse eines systematischen Reviews zu bisher veröffentlichten modellbasierten Impfstrategien gegen RSV informiert und basierte auf den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und SCOPUS. Das Protokoll wurde einmal aktualisiert und in das International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) eingestellt (Registrierung Nr. CRD42019122570). Nach Ausschluss von Duplikaten wurde von insgesamt 3.005 gefundenen Referenzen (2.491 initial plus 514 nach Aktualisierung) nach Screening der Titel und Abstracts 24 Volltexte bewertet. Es konnten insgesamt 22 Studien identifiziert und in den Review eingeschlossen werden. Das Screening und die Datenextraktion sowie die Risk-of-Bias-Bewertung wurden jeweils von zwei WissenschaftlerInnen unabhängig voneinander durchgeführt. Zuletzt erfolgte mit Blick auf die Entwicklung von Impfszenarien eine Abstimmung mit der STIKO bzw. der STIKO-Arbeitsgruppe RSV hinsichtlich der Entscheidungsrelevanz für eine STIKO-Empfehlung in den zugelassenen Indikationen.

3) Entwicklung eines dynamischen Transmissionsmodells

In Anlehnung an ein existierendes Modell wurde durch die London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) das dynamische Transmissionsmodell entwickelt. Mit Hilfe dieses Modells ist es zum einen möglich, die Krankheitslast von RSV in Deutschland für unterschiedliche Altersgruppen darzustellen. Zum anderen wurden die vorher festgelegten, zu vergleichenden Impfszenarien in das Modell implementiert, um darzustellen, welche Auswirkungen auf die Krankheitslast durch die verschiedenen Impfszenarien zu erwarten wären.

4) Kosteneffektivitätsanalyse/Gesundheitsökonomische Evaluation

Im gesundheitsökonomischen Teil des Modells wurden unterschiedliche Endpunkte (Gesamtkosten der Erkrankung, Gesamtkosten der Impfung und inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse) für die zu vergleichenden Impfszenarien untersucht. Obwohl wir in der Literatur Werte für einer QALY-Reduktion identifizieren konnten (siehe Anhang 2), stellten wir fest, dass die Datenauflösung für die Altersgruppen und alle Endpunkte nicht detailliert genug war. Die Lebensqualität bzw. die gewonnenen QALYs wurde in der Analyse daher nicht als Endpunkt berücksichtigt, da nur begrenzt Daten zur Verfügung standen.

5. Methodik

Krankheitslastschätzung

Um die epidemiologische Situation in Deutschland möglichst realitätsnah abbilden zu können, gingen in das Modell Daten von gesetzlich Krankenversicherten der TK ein. Die Analysen zum Ist-Zustand der Krankheitslast erfolgten im ersten Schritt im Rahmen einer GKV-Routinedatenanalyse basierend auf Daten der TK. Die TK versichert aktuell 11 Mio. Versicherte und ist damit die größte Krankenkasse in Deutschland. Diese Datengrundlage eignete sich daher aufgrund ihres Stichprobenumfangs und der Breite der abrechnungsrelevanten Tatbestände besonders für die Fragestellung. Die Daten beinhalten das gesamte Zulasten der GKV

abrechnungsrelevante Versorgungsgeschehen, also Daten aus allen Leistungsbereichen sowie Stammdaten der Versicherten. Somit ließen sich altersgruppenspezifische Analysen durchführen, auf Basis von codierten Diagnosen Hospitalisierungen abschätzen sowie Prävalenzen und näherungsweise Inzidenzen abbilden. Die steigende Anzahl von wissenschaftlichen Publikationen zeigt die wachsende Bedeutung der GKV-Routinedaten für die Versorgungsforschung. Zur Wahrung der wissenschaftlichen Standards wurde die Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) zu Datenschutz, Datenaufbereitung sowie Analyse berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Inzidenzen wurde auf Daten der Jahre 2015 bis 2021 der TK zurückgegriffen. Auf Basis von codierten RSV-spezifischen sowie RSV-wahrscheinlichen Diagnosen (siehe Abschnitt Krankheitskosten) wurden zwei Gruppen von Versicherten nach Jahren der Diagnose aufgegriffen. Dabei wurden nur Diagnosen berücksichtigt, die im ambulanten Bereich das Diagnosekennzeichen gesichert ('G') erhalten hatten beziehungsweise im stationären Bereich als Haupt- und/oder Nebendiagnose kodiert waren. Zur näheren Beschreibung der betroffenen Versicherten wurden aus den vorliegenden Stamminformationen das Geschlecht, Geburtsjahr, Wohnort und die Versicherungszeiten berücksichtigt. Versicherte mit Widerspruch gegen die Nutzung der Daten sowie Mitglieder der Mitarbeiterkrankenversicherung der TK wurden ausgeschlossen. Es wurden nur für den Zeitpunkt der Diagnose relevante Informationen genutzt. Im weiteren Schritt wurden die Daten auf die 1. und 4. Quartale des Kalenderjahres eingeschränkt, da diese Quartale den wesentlichen Infektionsverlauf einer RSV-Welle widerspiegeln.

Die Versicherten wurden einer Altersgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zugeordnet. Für die Analyse wurde in die Kalenderwoche der RSV-Infektion, der Altersgruppe und nach Herkunft der Diagnose (Krankenhaus versus ambulante Versorgung) unterschieden. Fälle, in denen sowohl eine ambulante als auch eine stationäre Diagnose vorlag, wurden dem Krankenhaus zugeordnet. Um Aussagen nicht nur auf Basis der Versichertenpopulation der Techniker Krankenkasse treffen zu können, wurden die Inzidenzen auf Basis von Gewichten auf die bundesdeutsche Bevölkerung hochgerechnet. Hierfür wurden auf Basis der Bevölkerungsdaten Deutschlands des Statistischen Bundesamtes alters- und geschlechtsspezifische Gewichte für TK-Versicherte in den Bundesländern berechnet. Diese Gewichte wurden auf die Versichertenzahlen für kodierte RSV-Diagnosen angewendet. Den Nenner für die berechneten Inzidenzanteile bildeten alle TK-Versicherten in den Altersgruppen zum Stand 30. Juni eines Betrachtungsjahres (KM6-Statistik).

Systematisches Review zu bisher veröffentlichten modellbasierten Impfstrategien gegen RSV

Zur Information der Entwicklung von Impfszenarien wurde ein systematisches Literaturreview durchgeführt. Gemäß internationalen Standards folgt der systematische Review der PRISMA-Leitlinie. Hierfür wurde zunächst das Protokoll erarbeitet, dieses beschreibt die Forschungsfrage, Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die Suchstrategie, den Studienselektionsprozess, die Bewertung des Verzerrungsrisikos sowie die Analysestrategien. Das Protokoll wurde einmal aktualisiert und in das International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) eingestellt (Registrierung Nr. CRD42019122570).

Gemäß PICO-Schema (Population, Intervention, Comparator, Outcome) wurden die Einschlusskriterien für den systematischen Review wie folgt definiert: Eingeschlossen wurden Studien jeglichen Designs zur Allgemeinbevölkerung jeden Alters, welche thematisch 1) die Entscheidungsfindung bei RSV Impfung zum Gegenstand hatten; 2) modellbasiert waren; 3) entweder Originalstudien oder systematische Übersichten umfassten (aus denen sich vorhandene Originalstudien identifizieren ließen); 4) die Auswirkungen der RSV-Impfung berücksichtigten und über die zusätzlichen Kosten und/oder zusätzlichen gesundheitlichen

Auswirkungen berichteten; 5) entweder ein oder mehrere Länderstudien umfassten; 6) in einer beliebigen Publikationssprache verfasst waren; und 7) seit 2000 veröffentlicht wurden. Ausgeschlossen wurden Studien, die nicht die Auswirkungen der Impfung berücksichtigten, oder welche nur den Ressourcenverbrauch und Gesundheitskosten einer RSV-Infektion schätzten; oder die Auswirkungen einer Immunprophylaxe (passiver Immunisierung) untersuchten ohne Berücksichtigung einer aktiven Impfung.

Die systematische Literatursuche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und SCOPUS durchgeführt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten aller identifizierten Publikationen nach weiteren Studien durchsucht. Alle Schritte der Suche (Titel-, Abstrakt- und Volltext-Screening) wurden durch zwei voneinander unabhängige WissenschaftlerInnen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zusammengeführt und mögliche Diskrepanzen diskutiert, bis ein Konsens erzielt wurde.

Zur Untersuchung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien (risk of bias) wurde das Evidence and Value: Impact on DEcision Making (EVIDEM) Instrument verwendet. Bei Vorliegen geeigneter Daten war die Durchführung von Metaanalysen vorgesehen sowie die Untersuchung von Heterogenität, Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen.

Dynamisches Transmissionsmodell

Studiendesign: Es wurde ein altersstratifiziertes SIRS (susceptible-infected-recovered-susceptible)-Modell für die deutsche Bevölkerung entwickelt. Hierbei handelt es sich um ein dynamisches Transmissionsmodell, das die aktuelle RSV-Datenlage mit Hilfe von Differentialgleichungen abstrahiert. Auf dessen Basis wurden dann verschiedene Impfszenarien simuliert und deren Auswirkungen auf die zukünftige Krankheitslast und die damit verbundenen Kosten quantifiziert. Für eine grafische Illustration der Modellstruktur und der Immunisierungsstrategien siehe Abbildungen 1-2. Die Modellkalibrierung wurde mit der qualitativ besten mathematischen Methode (Markov Chain Monte Carlo; MCMC) an deutsche Krankheitslastdaten angepasst und bildet Unsicherheiten der Datenlage in den Prognosen ab. Die Modellwahl berücksichtigt u. a. Herdenimmunität, verringerte Krankheitsschwere bei Wiederholungsinfektionen oder auch Krankheitsschutz durch maternale Antikörper (**Abbildung 1-2**). Die Entwicklung des Modells erfolgte entsprechend dem Methodenpapier der Ständigen Impfkommision („Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommision“; Stand: 16.03.2016; www.stiko.de).

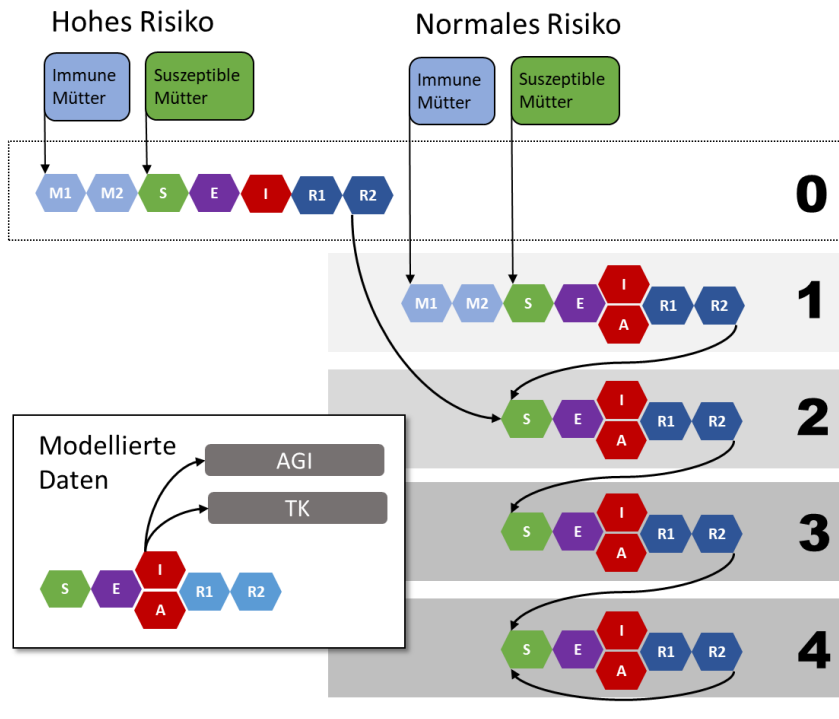
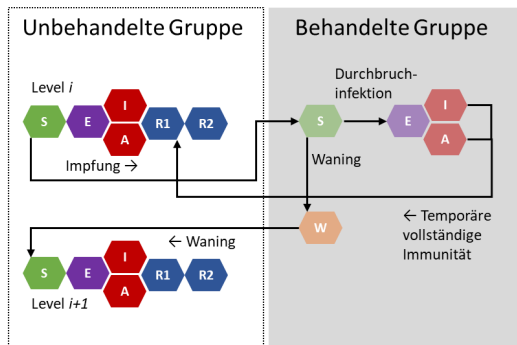


Abb. 1: Modellstruktur.

AGI: Arbeitsgemeinschaft Influenza, TK: Techniker Krankenkasse

Active Immunisierung



Passive Immunisierung

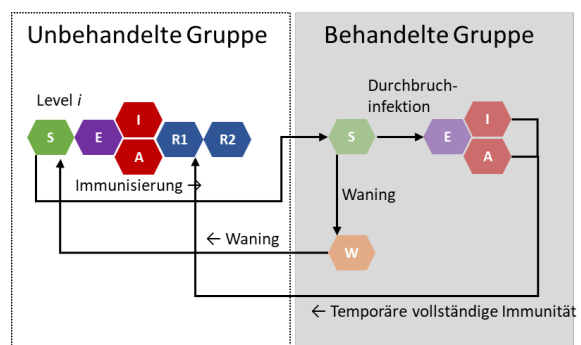


Abb. 2: Immunisierungsstrategien im Modell.

Zielpopulation und Stichprobengröße: Da es sich primär um eine mathematische Simulation handelt, existiert im engeren Sinne keine Stichprobe. Als Zielpopulation wurde die deutsche Bevölkerung definiert, dementsprechend wurde die Bevölkerungsstruktur des Modells angepasst. Das Modell umfasst 25 Altersklassen mit feiner Stratifizierung im Kleinkindalter.

Methodisches Vorgehen: Die im Modell abgebildeten Immunisierungsstrategien sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Strategie	Monoklonale Antikörper (passive Immunisierung)	Aktive Immunisierung (Impfung)
Basis	Palivizumab HR, 1-6 Monate Saisonal, Impfquote: 90%	Keine
1	Nirsevimab HR, 1-6 Monate Saisonal, Impfquote: 90%	Keine
2	Palivizumab alle, 1-6 Monate Saisonal, Impfquote: 70%	Keine
3	Nirsevimab HR, 1-6 Monate Saisonal, Impfquote: 90%	Maternale Impfung (25-45 Jahre, im dritten Trimester), Impfquote: 40% - saisonal - ganzjährig
4	Nirsevimab HR, 1-6 Monate Saisonal, Impfquote: 90%	Pädiatrische Impfung (2 Monate, normales Risiko), Impfquote: 70% - saisonal - ganzjährig
5	Nirsevimab HR, 1-6 Monate Saisonal, Impfquote: 90%	Senioren Impfung (65+), Impfquote: 40% - saisonal

Tab. 1: Details der im Modell abgebildeten Immunisierungsstrategien. HR, hohes Risiko

Impfstrategie 2 (Palivizumab alle, 1-6 Monate, Saisonal, Impfquote: 70%) stellt ein hypothetisches Szenario dar, welches nicht der Zulassung entspricht.

Primärer Endpunkt des Modells ist die Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierungen. Sekundäre Endpunkte sind die Inzidenz von RSV-Infektionen sowie die zusätzlichen Kosten pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY).

Da RSV als Tröpfcheninfektion von infektiösen Personen auf Kontaktpersonen übertragen wird, wurde im Modell die Häufigkeit von Kontakten innerhalb der bzw. zwischen den Altersgruppen berücksichtigt. Dies erfolgt durch Schätzung der Kontaktrate auf Basis der POLYMOD-Studie, die im Rahmen einer Europäischen Studie Daten zu übertragungsrelevanten Kontakten von mehr als 1300 Personen erhoben hat. Die Transmissionswahrscheinlichkeit pro Kontakt wurde dann durch Anpassung des Modells an Krankheitsdaten ermittelt.

Impfeffektivität im Modell: Bei Projektbeantragung war vorgesehen, Daten zur Effektivität der RSV-Impfung im Rahmen eines systematischen Reviews der publizierten Studien zu erheben. Da bis zum Projektende kein Impfstoff gegen RSV in Europa bzw. Deutschland zugelassen war, entfiel diese Vorgehensweise. Stattdessen mussten im Projektverlauf entsprechende Annahmen zur Impfeffektivität gemacht werden (**Abbildung 3**). Im Zeitraum zwischen Projektende und Schlussredaktion des vorliegenden Berichts wurden Studien zu 2 neu zugelassenen Impfstoffen gegen RSV publiziert. Die dort berichteten Impfeffektivitätsschätzer wurden nachträglich in das Modell implementiert (s. Ergebnisteil).

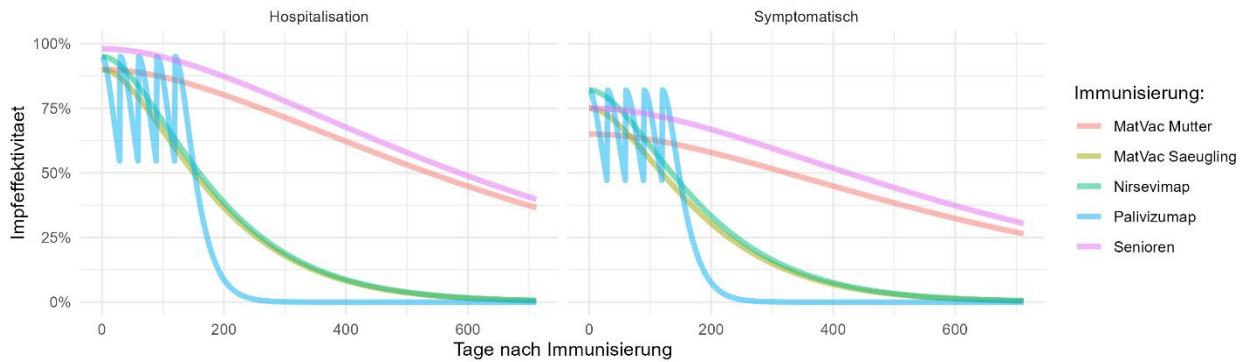


Abb. 3: Effektivität der Immunisierung im zeitlichen Verlauf im Modell

Impfquoten (coverage) im Modell: Die in das Modell eingehenden Impfquoten für die zu impfenden Bevölkerungsgruppen der Szenarien 1-5 (schwängere Frauen, Säuglinge, Kleinkinder, Senioren, s.Tab.1) wurden auf Basis der am RKI angesiedelten KV-Impfsurveillance geschätzt. Hierbei handelt es sich um Abrechnungsdaten aller Kassenärztlichen Vereinigungen, die die bundesweit derzeit umfassendste und valideste Datenquelle zur Erhebung von Impfquoten auf Bevölkerungsebene darstellen (www.rki.de/kv-impfsurveillance). Ausgehend von der Annahme, dass die Impfquoten einer zukünftigen RSV-Impfung bei Schwangeren (Szenario 3) und Senioren (Szenario 5, s. **Tabelle 1**) denjenigen der Influenzaimpfung ähneln könnten, wurden die Influenzaimpfquoten von 40% verwendet, um Schätzer für das Modell zu generieren. Für Säuglinge bzw. Kleinkinder wurden analog die Impfquoten für die DTaP-Impfung (Diphtherie, Tetanus, Pertussis) bzw. MMR-Impfung (Masern, Mumps, Röteln) von 70% zugrunde gelegt.

Ergänzende Details zu den Annahmen und Parametern der Modellierung finden sich im Anhang.

Krankheitskostenanalyse

Falldefinition: Die Analyse der TK-Abrechnungsdaten umfasste zwei Kategorien von Fällen: 1) Fälle mit spezifischen RSV-Diagnosen, definiert als Personen, die in den TK-Daten mit einer RSV-Diagnose kodiert sind (RSV-Spezifisch), sowie 2) wahrscheinliche Fälle, die anhand von ICD-10-Codes definiert wurden, die bei der Kodierung von nicht spezifizierten RSV-Infektionen, die nicht durch eine Laboranalyse bestätigt wurden, verwendet werden können (RSV-Wahrscheinlich). Hierfür wurden folgende ICD-10-Codes verwendet:

- RSV-Spezifisch: J12.1, 20.5, J21.0, B97.4

Die Verwendung dieser Codes geht mit einer geringen Sensitivität (6%; 95%-CI: 3%-12%), aber hohen Spezifität (99,8% (95%-CI: 99,6%-99,9%) einher.

- RSV-Wahrscheinlich:
 - RSV-Spezifisch + J12, J12.8, J12.9, J18, J18.0, J18.8, J18.9, J20, J20.8, J20.9., J21.1, J21.8, J21.9, J22
 - J12, J18, J20, J21, J22 – für den Fall, dass ein Drei-Buchstaben-Code ohne Untercode verwendet wurde.

Die Verwendung dieser Codes geht mit einer moderaten Sensitivität (44%, 95%-CI: 30%-59%) und hohen Spezifität (91%, 95%-CI: 86%-94%) einher, und basierte für die RSV-wahrscheinlichen Fälle auf der Veröffentlichung von Cai et al., 2020 (Cai W, Tolksdorf K, Hirve S, et al. Evaluation of

using ICD-10 code data for respiratory syncytial virus surveillance. Influenza and Other Respiratory Viruses 2020; 14(6): 630-7). Versicherte mit diesen ICD-10-Codes wurden als RSV-Fälle für die jeweilige RSV-Saison identifiziert. Es wurden keine Ausschlusskriterien auf Basis demografischer Merkmale angewendet.

Für die Kostenanalyse wurde eine Stichprobe von 30.000 Versicherten mit RSV-spezifischer Diagnose oder einer anderen Diagnose mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer RSV-Infektion für den Zeitraum 2018, 3. Quartal bis 2019, 2. Quartal gezogen (Fallgruppe). Um die Kostenbelastung abschätzen zu können, wurde zudem eine Vergleichsgruppe gezogen, für die keine der betrachteten Diagnosen vorlag. Um Gruppenvergleiche bilden zu können, wurde ein exaktes Matchingverfahren angewendet, das für die Faktoren Geschlecht, Altersgruppe und Bundesland jedem Teilnehmer der Fallgruppe einen statistischen Zwilling aus der Vergleichsgruppe zuordnete. Die genauen Altersgruppen waren 0-<1, 1-<2, 2-<3, 3-<4, 4-<5, 5-9, 10-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74 und 75+ Jahre. Es wurden Daten für die Krankenhausversorgung, die ambulante Versorgung, Verordnungen aus Apotheken, für Heil- und Hilfsmittel, Informationen zu Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld sowie Stamminformationen der Versicherten übermittelt. Der Datenübermittlung lag die Genehmigung durch das Bundesamt für Soziale Sicherung zugrunde, letztmalig aufgrund eines verlängerten Datennutzungszeitraums am 1. Dezember 2022 genehmigt.

Schätzung der Kosten für das Gesundheitssystem: Aus den TK-Abrechnungsdaten ließen sich die Kosten für RSV-Infektionen je Patient, geschichtet nach Altersgruppen, in drei verschiedene Kategorien einteilen:

1. Kosten für die Behandlung schwerer RSV-Fälle, definiert als Kosten für stationäre Krankenhausleistungen.
2. Kosten für die Behandlung leichter und mittelschwerer RSV-Fälle, definiert als Kosten für einen Besuch beim Hausarzt.
3. Krankengeld, das dem Patienten oder einem Elternteil aufgrund der Arbeitsunfähigkeit wegen einer RSV-Episode zusteht.

Das Verfahren zur Schätzung der Kosten des Gesundheitssystems für RSV-Episoden unterschied sich für die verschiedenen Arten von Gesundheitsleistungen, die für Patienten erbracht werden. Bei stationären Krankenhausleistungen sowie bei Zahlungen für krankheitsbedingte Fehlzeiten (Krankengeld) wurden die Kosten direkt mit den spezifischen und wahrscheinlichen RSV-Diagnosen über den entsprechenden ICD-10-GM-Code verknüpft. Bei ambulanten Leistungen, pharmazeutischen Produkten, Therapien und medizinischen Hilfsmitteln war dies jedoch nicht der Fall. Für diese Leistungen wurden die Kosten der GKV-Versorgung als die Kosten geschätzt, die bei RSV-Fällen zusätzlich zu den Kosten für dieselben Leistungen bei Personen ohne RSV-Diagnose anfielen. Um diese Kosten zu schätzen, wurde eine Fall-Kontroll-Analyse durchgeführt. Fälle und Kontrollen wurden nach Alter, Geschlecht, Art der Krankenversicherung, Komorbiditäten (unter Verwendung der Pharmacy Based Metrics (PBM)) und/oder der Arzneimittelausgaben im 12-Monats-Zeitraum vor der RSV-Episode zugeordnet (gematched). Für dieses Matching wurden dieselben Faktoren (Geschlecht, Altersgruppe, Bundesland) und Altersgruppen (0-<1, 1-<2, 2-<3, 3-<4, 4-<5, 5-9, 10-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74 und 75+ Jahre) verwendet. Die PBM-Gruppen sind Komorbiditätsindikatoren, die auf den apothekenbasierten Metriken basieren. Da es sich um Dummy-Variablen handelt, zeigt eine 1 an, dass die Person diese spezifische Komorbidität hat. Es ist auch möglich, dass eine Person mehr als eine Komorbidität hat oder dass sie gesund ist (alle PBM-Indikatoren haben dann die Ausprägung Null). Die Liste der Komorbiditäten ist in **Anhang 1** aufgeführt. Diese wurden im Regressionsmodell als Dummy-Variable verwendet.

Erstellung von Fällen und Kontrollen: Aufgegriffen wurden RSV-Versicherte, d.h. Versicherte mit kodierter RSV-Diagnose oder eine wahrscheinliche Diagnose im Zeitraum 3. Quartal 2018 bis 2. Quartal 2019. Bei der Kontrollgruppe lag im selben Zeitraum weder eine dezidierte noch eine wahrscheinliche RSV-Diagnose vor. Beide Gruppen waren im Zeitraum 1. Juli 2017 bis 30. Juni 2020 durchgängig in der TK versichert.

Im Detail konnte hier unterschieden werden in Versicherte nach dem Alter. Bei Versicherten mit vollendetem 1. Lebensjahr musste ein Vorbeobachtungszeitraum von 12 Monaten vorliegen, bei Kindern unter einem Jahr ein entsprechend kürzerer Zeitraum. Ex post (nach dem Quartal der Indexdiagnose) musste zudem ein Follow-up-Zeitraum von 12 Monaten vorliegen.

Um die Laufzeiten der Matching-Prozedur zu verkürzen, wurde sowohl in der Kontroll- als auch der Fallgruppe eine ausreichend große Zufallsstichprobe gezogen, so dass das Ziel von 30.000 Paaren gewährleistet war. Die Ziehung der Zufallsstichproben für die RSV-Gruppe wurde stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppe, dem Bundesland, der Fallart (RSV-spezifisch oder -wahrscheinlich) sowie der Diagnoseart (Krankenhaus- oder ambulante Diagnose). Die Stratifizierungsvariablen für die Kontrollgruppe umfassten Geschlecht, Altersgruppe und das Bundesland.

Lebensqualität

Die Lebensqualität von Patienten mit RSV-Infektion kann durch eine Vielzahl von Symptomen beeinträchtigt werden, darunter

- Atembeschwerden
- Husten
- Müdigkeit
- Fieber
- Appetitlosigkeit
- Muskelschmerzen
- Nasenverstopfung
- Laufende Nase
- Keuchen

Diese Symptome können zu einer verminderten körperlichen Aktivität, einer eingeschränkten Fähigkeit, alltägliche Aufgaben zu erledigen, und einem verminderten allgemeinen Wohlbefinden führen. In schweren Fällen kann sich ein Krankenhausaufenthalt auch auf die Lebensqualität des Patienten auswirken, indem er eine Trennung von der Familie, Veränderungen der Routine und eine verminderte Unabhängigkeit verursacht. Es gibt verschiedene Methoden zur Messung des Verlusts an Lebensqualität bei Patienten mit RSV-Infektion:

- Patient-Reported Outcome Measures (PROMs): Erhebungen wie der 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) und der EuroQol 5-Dimension (EQ-5D)-Fragebogen werden häufig verwendet, um die Auswirkungen von Gesundheitszuständen auf die Lebensqualität von Patienten zu beurteilen.
- Bewertung des Funktionsstatus: Instrumente wie der Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADLs) können verwendet werden, um die Fähigkeit eines Patienten zu bewerten, alltägliche Aktivitäten durchzuführen.

- Skalen für den Schweregrad der Symptome: Der RSV Symptom Score oder das Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) können verwendet werden, um den Schweregrad der Symptome bei RSV-Patienten zu messen.
- Überwachung der Aktivität: Geräte wie Beschleunigungsmesser können verwendet werden, um die körperliche Aktivität eines Patienten zu überwachen und Veränderungen des Aktivitätsniveaus im Zusammenhang mit einer RSV-Infektion zu bewerten.
- Health Utility Indices: Gesundheitsnutzenindizes wie der Health Utilities Index (HUI) und die Quality of Well-Being Scale (QWB) können verwendet werden, um die Gesamtauswirkungen von RSV auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität eines Patienten zu beurteilen.

In der ökonomischen Evaluation wird die Lebensqualität in quality-adjusted life years (QALYs) je nach Schweregrad der RSV-Infektion und Art der in Anspruch genommenen Gesundheitsleistungen gemessen und mit der Ausgangslebensqualität der deutschen Bevölkerung verglichen. Die Werte für die QALY-Minderungen wurden aus einer umfassenden Literaturrecherche gewonnen und sind in Anhang 2 tabellarisch aufgeführt. Zusätzlich zu den Studien, die in einer systematischen Literaturrecherche* eingeschlossen wurden (Treskova, M., Pozo-Martin, F., Scholz, S. *et al.* Assessment of the Effects of Active Immunisation against Respiratory Syncytial Virus (RSV) using Decision-Analytic Models: A Systematic Review with a Focus on Vaccination Strategies, Modelling Methods and Input Data. *PharmacoEconomics* **39**, 287–315 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00991-7>), haben wir eine nicht-systematische Suche in PubMed, EMBASE und Web of Science durchgeführt, um weitere relevante Studien zu identifizieren und anhand von Titel und Zusammenfassung zu überprüfen, ob die berichteten Werte für die QALY-Minderungen bezüglich der RSV-Infektion ermittelt werden können. Obwohl wir in der Literatur die Werte für eine QALY-Reduktion identifiziert haben (siehe Anhang 2), stellten wir fest, dass die Datenauflösung für die Altersgruppen und alle Endpunkte nicht detailliert genug war. Die Lebensqualität wurde in der Analyse daher nicht berücksichtigt, da nur begrenzt Daten zur Verfügung standen.

Gesundheitsökonomische Evaluation

Ziel der ökonomischen Evaluation war es, anhand der wichtigsten Ergebnisse des dynamischen Transmissionsmodells (DTM) die Kosteneffizienz jeder evaluierten Impfstrategie zu schätzen. Die Impfstrategien wurden unter Berücksichtigung der Literatur (s. oben) und in Diskussion mit der RSV-Arbeitsgruppe der STIKO definiert und werden im folgenden Abschnitt beschrieben. Als Perspektive wurde die gesellschaftliche Perspektive (societal perspective) gewählt, d.h. es wurden sowohl die Kosten für das Gesundheitssystem als auch für die Patienten berücksichtigt. Die ökonomische Bewertung erfolgte in den nachfolgend beschriebenen Schritten.

Zunächst wurde die RSV-Inzidenz aus dem DTM für jede Impfstrategie und für den Status quo geschätzt. Anschließend wurden die gesundheitlichen Folgen (symptomatische und hospitalisierte RSV-Fälle) für jede Gruppe von Personen berechnet. Dann wurden gemäß des Methodenpapiers die direkten Kosten der GKV und die indirekten Kosten aufgrund des Produktivitätsverlusts aufgrund von Krankheitsausfällen für jede Personengruppe berechnet, indem die relevanten Kostendaten und der Produktivitätsverlust aus der Schadensanalyse mit den RSV-Fällen in jeder Personengruppe kombiniert wurden. Auf Grundlage der geschätzten Kosten und der Endpunkte wurde das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) für jedes der Impfszenarien im Vergleich zur RSV-Impfstrategie berechnet. ICER ist ein in der Gesundheitsökonomie häufig verwendetes Maß, das die zusätzlichen Kosten einer

Gesundheitsmaßnahme mit dem erzielten zusätzlichen Gesundheitsnutzen vergleicht. Es wird berechnet als das Verhältnis der Kostendifferenz zwischen zwei Interventionen geteilt durch die Differenz der Endpunkte (symptomatische RSV-Episoden, Krankenhausaufenthalte) zwischen den beiden Interventionen. Ein niedrigerer ICER-Wert zeigt an, dass die Intervention kosteneffizienter ist, da sie im Vergleich zur alternativen Intervention mehr Gesundheitsnutzen pro Kosteneinheit generiert. Anhand der ICER lässt sich feststellen, ob eine neue Intervention die zusätzlichen Kosten im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung wert ist. ICER wird häufig bei der Entscheidungsfindung für die Zuweisung von Ressourcen im Gesundheitswesen sowie in der vergleichenden Wirksamkeitsforschung verwendet, um das Kosten-Nutzen-Verhältnis zu bestimmen. In der vorliegenden Studie wurden die ICER verwendet, um die relative Kosteneffizienz der Impfstrategien für jede Zielgruppe im Vergleich zur derzeitigen Praxis (Status quo bzw. Basisszenario) zu bewerten. Um die Auswirkungen von Unsicherheiten bei den Modell-Inputparametern auf die Kosteneffizienz zu bewerten, wurden univariate Sensitivitätsanalysen für alle Parameter und probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Als Vergleich für die Kostenwirksamkeitsanalysen dient die passive Immunisierung mit Palivizumab (derzeitige Praxis; Status quo; Basisszenario). Palivizumab ist zugelassen für den Einsatz bei Kindern mit hohem Risiko für eine RSV-Erkrankung zur Vorbeugung von RSV-bedingten schweren Atemwegserkrankungen in folgenden Gruppen:

- Kinder, die vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind
- Kindern unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie behandelt wurden
- Kinder unter 2 Jahren mit angeborenen Herzfehlern

Aufgrund der sehr hohen Kosten von Palivizumab wird die passive Impfung mit diesem Antikörper in Deutschland vor allem für Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie empfohlen; in anderen Fällen wird eine Einzelfallentscheidung getroffen.

Die entsprechenden Input-Parameter waren:

- Dauer des Schutzes durch Palivizumab: 30 Tage nach Injektion, bei 5 Injektionen
- Zeitfenster für saisonale Antikörpergabe: November bis März jeden Jahres
- Anspruchsberechtigte Population: alle Hochrisiko-Säuglinge im Alter von 1-6 Monaten
- Wirksamkeit von Palivizumab bei der Verhinderung von Krankenhauseinweisungen: 95%

Der Input für die Kosteneffektivitätsanalyse war der Output des DTM: Inzidenzfälle (insgesamt, symptomatisch, hospitalisiert) pro Jahr in 5-Jahres-Gruppen nach Altersgruppen für jedes Impfszenario. Der Output ist ein Median und ein 95%iges posteriores Vorhersageintervall. Die Unsicherheit der Ergebnisse spiegelt die Unsicherheit der Modellparameter für jedes einzelne Szenario wider. Die als Input verwendeten Kostendaten pro Altersgruppe sind in **Anhang 3** tabellarisch dargestellt.

Weitere Parameter

Weitere wichtige Annahmen in der gesundheitsökonomischen Evaluation:

- Zeithorizont: 5 Jahre (ab 2019)
- Preise:

- Palivizumab: 1.500 Euro/ Dosis
- Nirsevimab (neuer monoklonaler Antikörper) für Hochrisikokinder: 1.500 Euro/Dosis
- Nirsevimab für alle Kinder: 150 Euro/Dosis
- Kinderimpfung: 150 Euro/ Dosis
- Erwachsenenimpfung (Schwangere, Senioren): 180 Euro/ Dosis
- Impfkosten: 25 Euro (konservative Annahme)

Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung wurden zusätzliche Parameter berücksichtigt, darunter der Anteil der symptomatischen Personen, die eine ambulante Behandlung in Anspruch nehmen, und das durchschnittliche Einkommen pro Tag. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit wurde der Anteil der symptomatischen Fälle, die eine ambulante Behandlung in Anspruch nehmen, angenommen und im Modell variiert. Dieser Parameter stellt den Anteil der symptomatischen Fälle dar, die keinen Krankenhausaufenthalt benötigten, sondern eine ambulante Versorgung in Anspruch nahmen, und wurde bei der Schätzung der für ambulante Leistungen erforderlichen Ressourcen berücksichtigt. Als Näherungswert für die indirekten Kosten wurden die Produktivitätsverluste aufgrund von Krankheitsausfällen berücksichtigt. Wir haben den Humankapitalansatz verwendet, der den Produktivitätsverlust als die Zeit misst, um die das Arbeitsleben aufgrund von Krankheit verkürzt wird. Diese verlorene Arbeitszeit wird dann mit dem Marktlohn bewertet. Die Anzahl der Krankenstandstage von der Arbeit wurde aus den TK-Daten abgerufen und multipliziert mit dem durchschnittlichen Tageseinkommen (3063 pro Jahr) für 2019 verwendet (Quelle: Bruttoeinkommen aus Erwerbstätigkeit. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Einkommen-Konsum-Lebensbedingungen/Einkommen-Einnahmen-Ausgaben/Tabellen/liste-deutschland.html>), um die indirekten Kosten zu schätzen.

6. Projektergebnisse

Inzidenz von RSV im stationären und ambulanten Gesundheitssektor

Die durchschnittliche jährliche Inzidenz pro 1000 Versicherte in jeder Altersgruppe für ambulante und stationäre Patienten ist in **Tabelle 2** dargestellt. Es gilt hier zu bemerken, dass mit Einsetzen der COVID-19-Pandemie auch deutlich geringere Inzidenzen für alle Altersgruppen vorlagen. Bei den ambulanten Patienten wurde die höchste durchschnittliche jährliche Inzidenz bei Kindern im Alter von 4 Jahren oder jünger beobachtet. Insbesondere die höchsten präpandemischen Inzidenzen bei Kindern im Alter von 4-7 Monaten lagen zwischen 254,95 und 366,61 Fällen pro 1000 Versicherte in der jeweiligen Altersgruppe. Die niedrigste durchschnittliche jährliche Inzidenz wurde in den Altersgruppen 10-74 Jahre beobachtet und lag zwischen 25,48 und 53,28.

Im stationären Sektor wurde die höchste durchschnittliche jährliche Inzidenz bei Kindern im Alter von 2 Jahren oder jünger beobachtet. Die höchsten Werte lagen bei Kindern im Alter von 7 Monaten oder jünger vor, mit 24,46 bis 58,31 Fällen pro 1000 Versicherten in der jeweiligen Altersgruppe. Die niedrigste durchschnittliche jährliche Inzidenz wurde in der Altersgruppe der 4- bis 64-Jährigen beobachtet und lag zwischen 0,29 und 2,24.

Jr Alter	ambulant							stationär						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020 ²	2021 ²	2015	2016	2017	2018	2019	2020 ²	2021 ²
1 M.	108,38	132,23	114,01	119,73	115,62	67,10	7,01	41,91	46,82	45,20	43,70	52,83	29,19	0,60
2 M.	144,11	187,23	167,08	164,86	167,03	95,43	7,97	45,94	55,11	51,71	48,12	58,31	32,25	0,82
3 M.	200,22	232,92	234,59	216,68	240,23	130,05	8,52	36,91	39,49	36,84	32,76	41,41	23,23	0,90
4 M.	288,43	319,23	325,31	298,02	314,95	187,50	15,10	37,17	36,43	39,16	32,57	45,50	23,43	0,82
5 M.	254,95	304,61	329,75	271,39	292,84	189,24	15,74	26,37	30,36	33,71	28,64	36,03	20,26	1,20
6 M.	297,11	364,78	366,61	326,55	355,42	236,28	21,40	25,13	32,96	31,90	28,41	31,43	22,22	1,35
7 M.	288,13	350,28	317,98	314,54	318,41	210,07	16,51	25,49	26,44	28,77	24,46	25,88	16,17	1,12
8 M.	228,09	251,35	251,87	238,49	247,78	161,33	13,95	19,62	19,99	17,76	18,76	19,58	14,22	0,60
9 M.	214,52	249,15	230,07	248,93	225,09	154,19	11,70	16,80	18,34	16,14	16,19	15,93	8,96	0,81
10 M.	210,16	251,85	229,05	226,50	227,03	154,10	16,90	16,32	17,02	15,47	15,69	15,26	12,21	1,24
11 M.	212,28	261,36	249,63	250,97	236,21	160,09	19,93	15,42	16,16	14,49	16,71	15,82	10,97	0,94
1 Jr.	193,96	224,49	211,80	214,55	210,84	164,88	20,53	12,96	14,16	12,26	12,85	13,58	9,61	1,19
2 Jr.	160,21	175,33	160,95	164,50	159,32	121,70	16,75	5,96	6,40	5,73	5,63	6,24	4,05	0,61
3 Jr.	123,76	132,90	120,55	121,64	111,37	84,42	14,57	2,87	2,86	2,42	2,33	2,50	1,74	0,35
4 Jr.	103,65	118,40	101,72	104,34	90,51	70,27	13,48	1,76	2,03	1,73	1,64	1,80	1,09	0,26
5-9	72,08	85,15	72,91	75,12	58,66	46,67	7,88	0,97	1,04	0,94	0,81	0,77	0,55	0,10
10-14	43,52	52,89	51,99	49,69	37,89	30,88	4,48	0,46	0,44	0,47	0,41	0,37	0,22	0,05
15-24	38,38	38,26	36,59	36,20	29,85	22,67	3,33	0,37	0,40	0,35	0,32	0,32	0,28	0,08
25-34	34,11	33,09	29,64	29,56	25,48	18,94	3,03	0,37	0,39	0,31	0,31	0,29	0,32	0,12
35-44	46,27	42,17	38,68	41,41	32,15	23,70	3,97	0,62	0,63	0,55	0,56	0,47	0,63	0,26
45-54	43,60	40,27	40,64	44,70	36,03	26,53	5,13	0,88	0,90	0,84	0,92	0,82	1,27	0,59
55-64	53,28	48,61	49,13	50,17	40,55	28,11	6,15	2,24	2,13	1,98	2,00	1,75	2,26	0,99
65-74	50,42	47,25	49,35	49,80	41,77	27,55	8,03	5,92	5,58	6,01	6,00	5,09	5,57	2,43
75+	94,40	80,21	86,88	80,72	66,79	43,75	14,95	28,93	23,72	26,81	24,01	20,34	21,45	8,51

*das Jahr enthält die Kalenderwochen 1-14 und 40-53;

²Jahre während der COVID-19-Pandemie;

Jr.: Jahr (Alter); M.: Monat (Alter), RSV: Respiratorisches Synzitial-Virus.

Tab. 2: Durchschnittliche jährliche Inzidenz ärztlich behandelter RSV-Episoden (pro 1000 Versicherte) pro Altersgruppe und Jahr*

Systematisches Review zu bisher veröffentlichten modellbasierten Impfstrategien gegen RSV

Systematische Literatursuche: Die elektronische Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und SCOPUS wurde am 24.06.2019 durchgeführt und am 22.10.2020 aktualisiert. Es wurden insgesamt 3.005 Referenzen (2.491 initial plus 514 nach Aktualisierung) bei der Suche identifiziert nach Ausschluss von Duplikaten. Davon wurden 2.981 Referenzen als irrelevant auf der Titel- bzw. Abstract-Ebene ausgeschlossen. Von den verbleibenden 24 Referenzen wurden nach der Volltextbewertung 22 Studien eingeschlossen.

Die 22 eingeschlossenen Studien berichteten mögliche wirtschaftliche und epidemiologische Ergebnisse für die Impfung von Müttern, Säuglingen, Kindern und älteren Menschen. Im Durchschnitt ergab sich eine potenzielle Reduzierung der RSV-Hospitalisierungen von Säuglingen um 27 % bei maternaler Impfung und um 50 % bei direkter Säuglingsimmunisierung. Die Impfung von Säuglingen war mit einem höheren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis verbunden, während die Impfung von Neugeborenen, die vor der RSV-Saison geboren wurden, am kostengünstigsten war. Aufgrund von indirekten Effekten erscheint die pädiatrische Impfung eine potenziell wirksame Alternative zum Schutz von Säuglingen bzw. Senioren, aber aufgrund der fehlenden Zulassung wurde diese Strategie nicht weiter betrachtet, da sie keine Entscheidungsrelevanz besaß.

Verzerrungsrisiko: Unter Verwendung der EVIDEM-Scores 3 und 4 wurden 18 von 22 Studien als vollständig in der Berichterstattung betrachtet und 14 Studien als relevant für die Entscheidungsfindung. Insgesamt wurden die Studien qualitativ höher bewertet, die ein dynamisches Transmissionsmodell umfassten.

Dynamisches Transmissionsmodell

In Deutschland sowie in vielen anderen Teilen der Welt ist RSV hochgradig saisonal. In Kombination mit einer wahrscheinlich nur kurzen Dauer des Schutzes durch Impfung legt dies nahe, dass saisonal abgestimmte Impfstrategien, sofern logistisch machbar, einen optimalen Schutz gewährleisten würden. Die COVID-19-Pandemie hat jedoch gezeigt, dass im Gegensatz zu vielen anderen Atemwegserregern die RSV-Saisonalität durch Veränderungen im Kontaktverhalten und der Immunität aus früheren Infektionen gestört werden kann, was in Deutschland zu ausgeprägten RSV-Epidemien außerhalb der üblichen Saison geführt hat. Daher haben wir zunächst untersucht, ob RSV-Impfstrategien potenziell die Fähigkeit haben, die RSV-Saisonalität zu stören und damit saisonale Impfungen unwirksam zu machen.

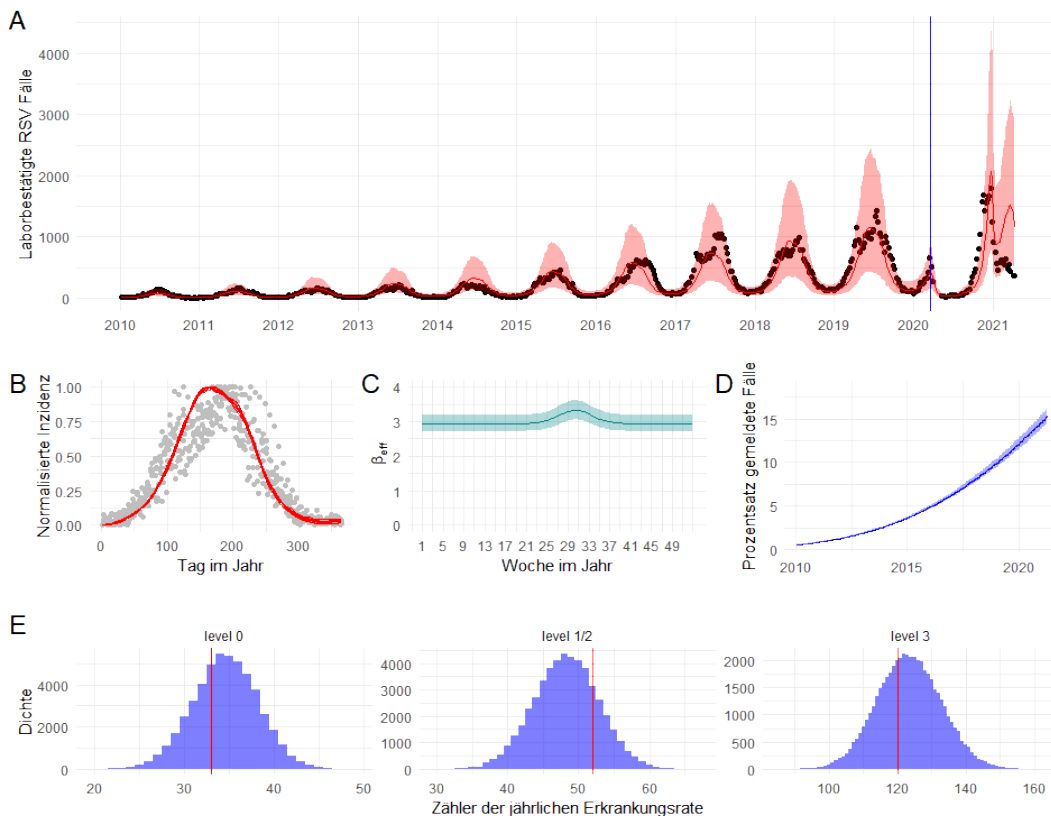


Abb. 4: Angepasstes Modell.

Die schattierten Bereiche stellen die 95%igen posterioren Vorhersageintervalle dar; die dunkleren Linien repräsentieren die Mediane. A) Simulierter Trajektorienverlauf und die wöchentlichen Datenpunkte (schwarze Punkte). Die blaue vertikale Linie kennzeichnet die erste Implementierung der Lockdown-Maßnahmen in New South Wales. B) Der normierte angepasste Gesamtinzidenzverlauf (rote Linie) entspricht den normierten beobachteten Daten (graue Punkte) bis auf den Zeitpunkt des Höhepunkts, der wahrscheinlich um einige Tage vorausging. C) Die angepasste saisonale Übertragungsrate (β_{eff}) ist groß mit einem schmalen Peak im Juli und einer maximalen Zunahme um das 1,13-fache der Basislinie. D) Die Anpassung deutet auch auf eine anfängliche Melderate von <1% aller symptomatischen Fälle bei Kindern hin, die bis 2022 auf 15% anstieg. E) Der Zähler der von dem Modell angepassten Erkrankungsrate (blaue Verteilung) entsprach den Datenpunkten (rote Linie). (Aus Krauer et al 2022 MedRxiv). RSV: Respiratorisches Synzitial-Virus.

Wir schätzten, dass die RSV-Dynamik am besten durch eine hohe effektive Basisübertragungsrate (2,94/d, 95% CrI 2,72-3,19) und einen saisonalen Anstieg von nur 13% über der Basis erklärt werden kann. Wir schätzten die Dauer der temporären aber sterilisierenden postinfektiösen Immunität auf 412 Tage (95% CrI 391-434). Trotz des nur schwachen saisonalen Unterschieds in der Übertragungswirksamkeit war die simulierte Einführung einer Kinderimpfung unzureichend, um die RSV-Saisonalität wesentlich zu verändern, was die Durchführbarkeit einer saisonalen Impfung befürwortet (**Abbildung 4**).

Das zur Bewertung von RSV-Präventionsstrategien in Deutschland entwickelte Modell konnte die Daten zur zeitlichen und altersmäßigen Auflösung von hospitalisierten sowie symptomatischen

und gemeldeten RSV-Fällen in Deutschland gut abbilden (**Abbildungen 4-5**). Es reproduzierte auch die in den Niederlanden im ersten Lebensjahr beobachteten Seropositivitätsraten (**Abbildung 5**).

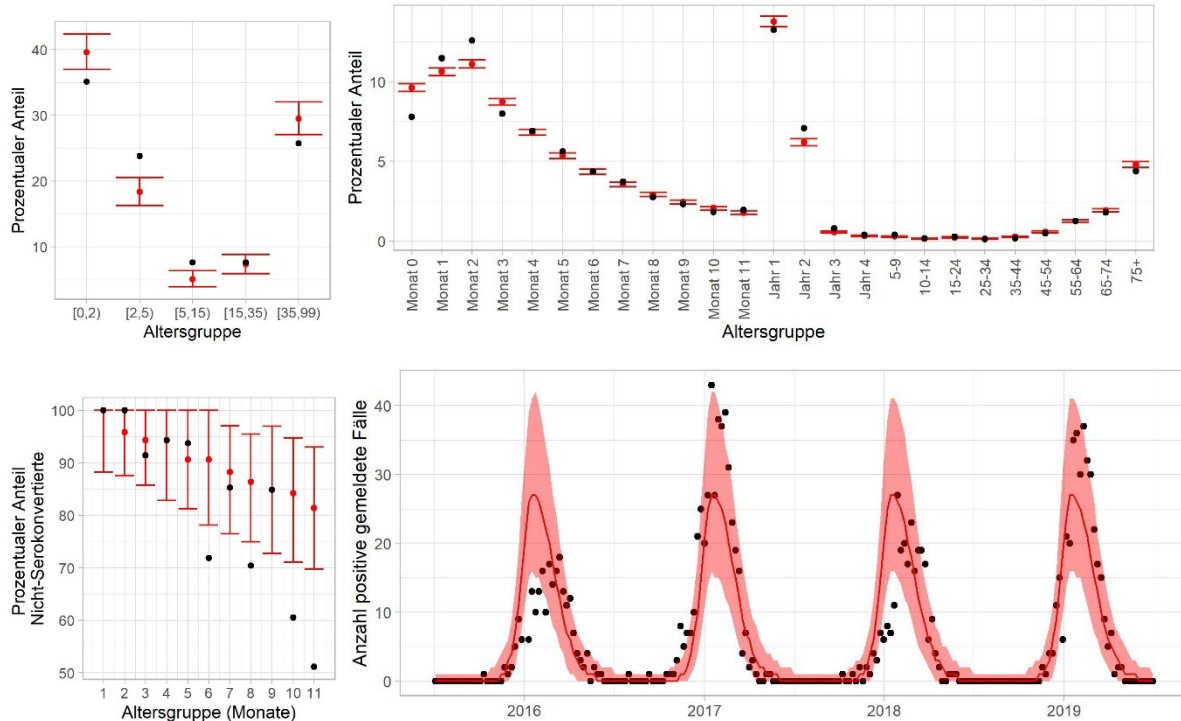


Abb. 5: Modellanpassung an die Daten.

Von links nach rechts und oben nach unten: a) altersstratifizierte Zusammenfassung der hospitalisierten Fälle in Jahren, b) vollständige Altersstratifizierung der hospitalisierten Fälle in Modellaltersgruppen, c) Seropositivität im ersten Lebensjahr, d) Zeitreihe der RSV-Meldungen.

Der gesundheitliche Mehrwert der Ersetzung von Palivizumab durch den neuen monoklonalen Antikörper (mAB) Nirsevimab bei Hochrisiko-Säuglingen ist aufgrund der angenommenen hohen Adhärenzrate bei wiederholten Palivizumab-Dosen während der RSV-Saison in Deutschland wahrscheinlich gering. Mit jeweils 59 (56 - 62) und 54 (51 - 57) war die Zahl der zu impfenden Personen, um eine RSV-bedingte Krankenhauseinweisung bei Kindern zu verhindern, für Nirsevimab und die maternale Impfstrategie sehr ähnlich. Allerdings wurde aufgrund der angenommenen höheren Impfdeckung bei der passiven Säuglingsimmunisierung im Vergleich zur maternalen Impfung vorhergesagt, dass die mAB Strategie mit 51.259 (48.552 - 53.535) erheblich mehr hospitalisierte pädiatrische RSV-Fälle verhindern würde (**Abbildung 6**).

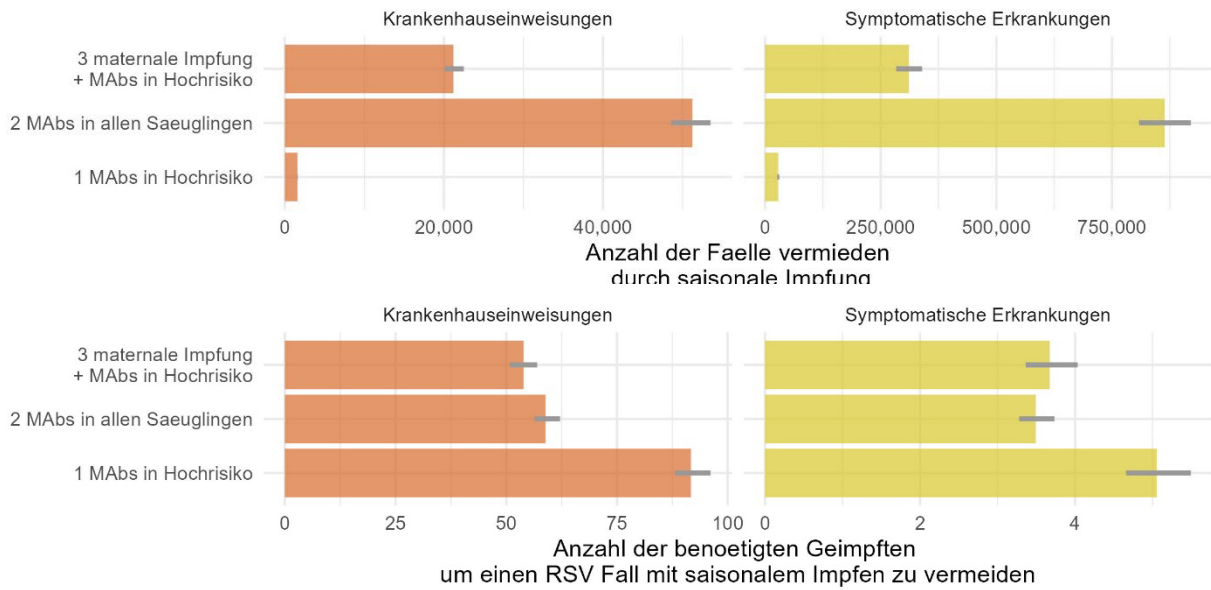


Abb. 6: Modellierte Auswirkungen von RSV-Impfstrategien für Säuglinge.

Das obere Panel zeigt die geschätzte Anzahl der im Vergleich zur aktuellen Palivizumab-Strategie verhinderten Fälle. Das untere Panel zeigt die Anzahl der zu impfenden Personen, um einen Fall von RSV zu verhindern. In beiden Panels zeigen die grauen Linien den 95%igen posterioren Schätzbereich der Schätzwerte an, wobei die Schätzwerte für hospitalisierte Fälle orange und für symptomatische Fälle gelb codiert sind. MAb, monoklonaler Antikörper, RSV: Respiratorisches Synzitial-Virus.

Wir schätzten den Unterschied zwischen saisonaler und ganzjähriger Impfung der Mütter ab, da eine saisonale Impfung schwierig so umzusetzen ist, dass der Schutz für den Neugeborenen während der RSV-Saison optimiert wird. Wir stellten fest, dass die Anzahl der verhinderten RSV-Erkrankungen bei beiden Strategien ähnlich war, eine saisonale Impfung aber zu weniger verabreichten Impfdosen führt, was bei kurz nach der RSV-Saison geborenen Kindern keine nennenswerten Effekte hat (**Abbildung 7**).

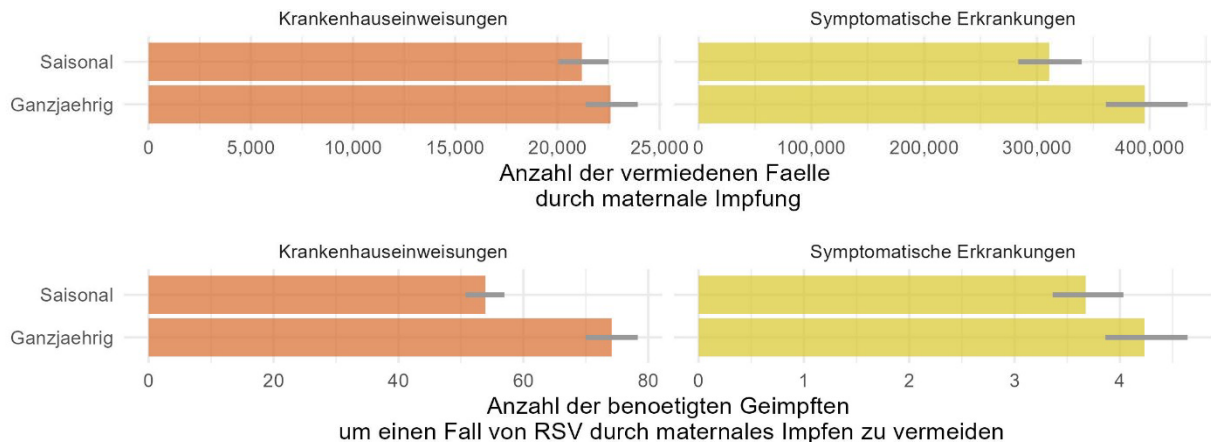


Abb. 7: Modellierter Unterschied saisonale/nicht-saisonale RSV-Impfstrategien für Mütter.

Das obere Panel zeigt die geschätzte Anzahl der im Vergleich zur aktuellen Palivizumab-Strategie verhinderten Fälle. Das untere Panel zeigt die Anzahl der zu impfenden Personen, um einen Fall von RSV zu verhindern. In beiden Panels zeigen die grauen Linien den 95%igen posterioren Schätzbereich der Schätzwerte an, wobei die Schätzwerte für hospitalisierte Fälle orange und für symptomatische Fälle gelb codiert sind. RSV: Respiratorisches Synzitial-Virus.

Das Modell schätzt, dass die Impfung von Senioren 3.717 (3.542 – 3.887) Krankenhauseinweisungen in der ersten Saison nach Impfung vermeiden kann. Im Gegensatz zur RSV-Prävention bei Kindern müssen hier allerdings 396 (373 - 419) Senioren geimpft werden, um eine Krankenhauseinweisung im Jahr nach der Impfung zu vermeiden. Da ein Impfschutz allerdings bei dieser aktiven Immunisierungsvariante eventuell über die erste Saison hinaus besteht, bilden diese Werte einen konservativen Schätzer (**Abbildung 8**).

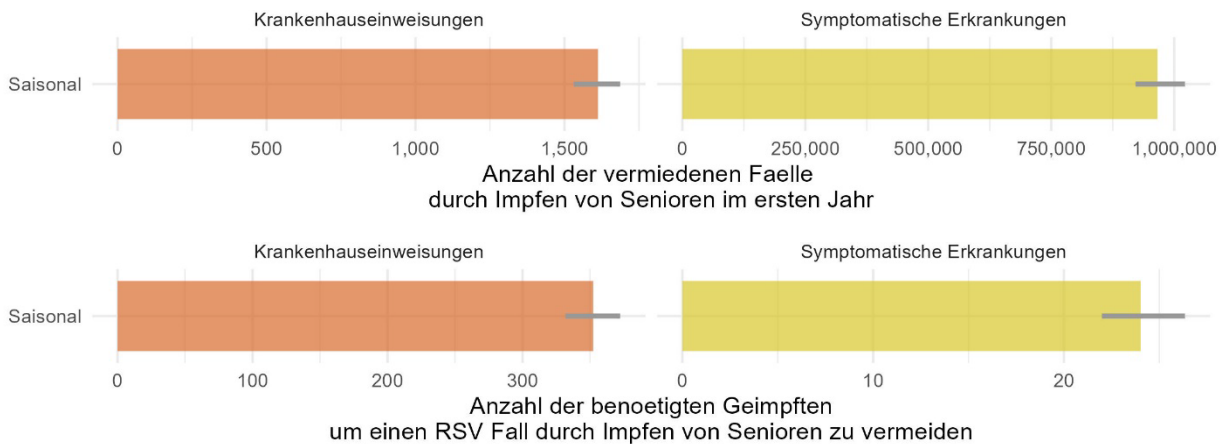


Abb. 8: Modellerte Auswirkungen von RSV-Impfstrategien für Senioren.

Das obere Panel zeigt die geschätzte Anzahl der im Vergleich zur aktuellen Strategie (keine Impfung) verhinderten Fälle. Das untere Panel zeigt die Anzahl der zu impfenden Personen, um einen Fall von RSV zu verhindern. In beiden Panels zeigen die grauen Linien die 95%igen posterioren Schätzbereich der Schätzwerte an, wobei die Schätzwerte für hospitalisierte Fälle orange und für symptomatische Fälle gelb codiert sind. RSV: Respiratorisches Synzitial-Virus.

Weitere Impfstrategien, wie etwa das Impfen von Kleinkindern, sind im Modell vorgesehen, sind aber bisher nicht priorisiert, da kein solcher Impfstoff lizenziert ist und mittelfristig auch kein Hersteller eine Lizenzierung plant. Deshalb sind entsprechende Ergebnisse hier nicht aufgeführt.

Stationäre Kosten

Zur Erstellung des Datensatzes wurden die Fälle der RSV-Saison 2018-2019 und Hauptdiagnosen auf der Grundlage der o.g. zwei RSV-Definitionen (wahrscheinlich und spezifisch) verwendet. Die Saison 2018-2019 wurde ausgewählt, um Verzerrungen zu vermeiden, die möglicherweise durch die COVID-19-Pandemie verursacht wurden. Der Datensatz der hospitalisierten Patienten, die die RSV-Definition für wahrscheinliche Fälle verwenden, umfasst 687 Patienten mit einem Mittelwert

von 37,8 Jahren (SD = 35,1), einem Median von 34 Jahren [IQR: 2,0 - 74,0], einem Mindestalter von 0 und einem Höchstalter von 94.

Die Verteilung der Krankenhauskosten ist gekennzeichnet durch einen Mittelwert von 2663,7 EUR, SD = 5653,32 EUR, einen Bereich von 31,1 - 122.434,7 EUR, einen Median von 2663,7 EUR und einen IQR von 2233,8 - 3150,3 EUR. Eine erste Untersuchung der Kostendaten ergab, dass es einen Ausreißer gab, d. h. eine Patientin, deren Kosten außerhalb des erwarteten Bereichs lagen (122.434,7 EUR) (**Abbildung 9**). Bei dieser Patientin handelt es sich um ein Kind in der Altersgruppe 0-<1 Jahre mit mehreren Komorbiditäten und einer RSV-spezifischen Hauptdiagnose.

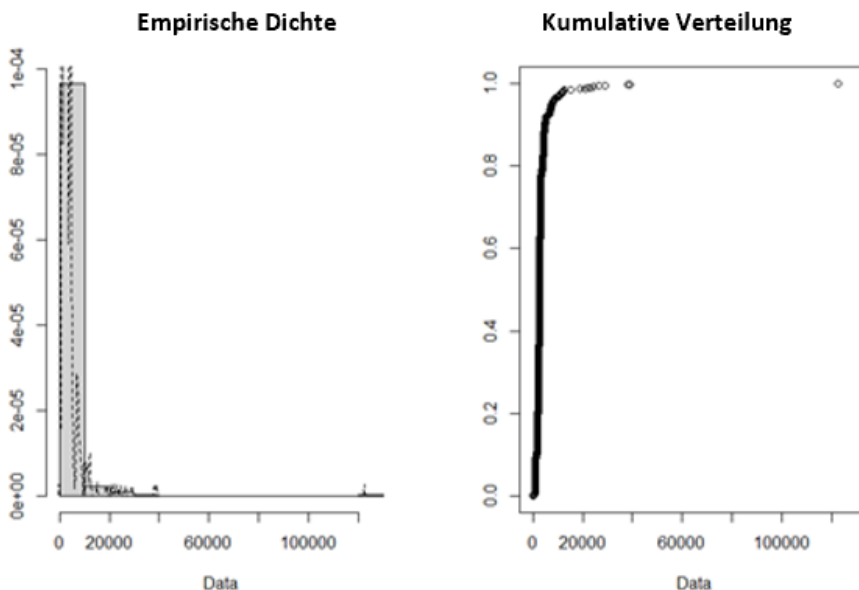


Abb. 9: Verteilung der Krankenhausaufenthaltskosten (n = 687)

In den **Tabellen 3-4** sind die stationären Kosten mit und ohne diesen Ausreißer dargestellt. Da der Ausreißer die RSV-Hochrisikogruppe repräsentiert, wurde entschieden, ihn im Datensatz zu belassen.

Die Verteilung der stationären Kosten ohne den Ausreißer ist gekennzeichnet durch einen Mittelwert von 3352,4 EUR, SD = 3366,78 EUR, einen Bereich von 31,1 - 38976,0 EUR, einen Median von 2662,4 EUR und einen IQR von 2233,6 - 3139,9 EUR

Alter (Jahre)	Beobachtungen (n)	Mittelwert	SD	Min	Max	Skewness	Kurtosis	Gamma: shape parameter	Gamma: scale parameter
0-<1	59	5.481,038	15.588,627	1.010,66	122.434,66	7,532337	57,420846	1,1413029	4.802,4399
1-4	196	2.838,609	2.066,335	31,10	26.457,47	8,130746	88,687555	4,1886654	677,6883
5-12	51	2.805,132	1.820,955	557,62	12.024,52	2,905567	12,821797	3,3567677	835,6646
13-18	12	6.224,807	10.728,699	803,25	38.976,01	3,061858	9,701714	0,8599709	7.238,3932
19-50	68	3.177,651	2.391,098	819,25	12.014,19	1,963219	3,694207	2,5329264	1.254,5376
51-65	65	3.251,814	2.514,873	764,78	12.780,96	2,452141	5,961125	2,6794620	1.213,6072
66-74	68	4.511,742	5.540,221	255,94	29.023,20	3,225385	9,962854	1,5861660	2.844,4326
75+	168	3.514,521	3.637,888	796,24	38.109,87	6,441069	53,213830	2,6483424	1.327,0643

Tab. 3: Zusammenfassung der Kosten pro im Krankenhaus behandeltem RSV-Fall (wahrscheinliche Definition), geschichtet nach Altersgruppen, RSV-Saison 2018 - 2019 (n = 687); der Ausreißer ist eingeschlossen.

Akronym: VIPER

Förderkennzeichen: 01VSF18015

Alter (Jahre)	Beobachtungen (n)	Mittelwert	SD	Min	Max	Skewness	Kurtosis	Gamma: shape parameter	Gamma: scale parameter
0-<1	58	3.464,597	1.778,663	1.010,66	11.244,77	2,242077	7,033161	5,0766326	682,4596
1-4	196	2.838,609	2.066,335	31,10	26.457,47	8,130746	88,687555	4,1886654	677,6883
5-12	51	2.805,132	1.820,955	557,62	12.024,52	2,905567	12,821797	3,3567677	835,6646
13-18	12	6.224,807	10.728,699	803,25	38.976,01	3,061858	9,701714	0,8599709	7.238,3932
19-50	68	3.177,651	2.391,098	819,25	12.014,19	1,963219	3,694207	2,5329264	1.254,5376
51-65	65	3.251,814	2.514,873	764,78	12.780,96	2,452141	5,961125	2,6794620	1.213,6072
66-74	68	4.511,742	5.540,221	255,94	29.023,20	3,225385	9,962854	1,5861660	2.844,4326
75+	168	3.514,521	3.637,888	796,24	38.109,87	6,441069	53,213830	2,6483424	1.327,0643

Tab. 4: Zusammenfassung der Kosten pro im Krankenhaus behandeltem RSV-Fall (wahrscheinliche Definition), geschichtet nach Altersgruppen, RSV-Saison 2018 - 2019 (n = 686); der Ausreißer ist ausgeschlossen

Die Annahme der Gamma-Verteilung für die stationären Kosten wurde für drei Altersgruppen untersucht, indem QQ-Plots der beobachteten Quantile und der theoretischen Quantile der Gamma-Verteilung unter Verwendung der in Tab. 3 angegebenen Gamma-Form- und Skalenparameter untersucht wurden. Die Analyse zeigte, dass die Annahme korrekt war (s. **Anhang 4**).

Die Stichprobengröße der spezifischen stationären RSV-Fälle betrug nur 201. Daher war es nur eingeschränkt möglich, die Unsicherheit innerhalb der Altersgruppen zu schätzen. Mit dem Ausreißer lag der Mittelwert der stationären Kosten bei 2806,4 EUR (SD = 9431,6), die Kosten reichten von 31,1 bis 122.434,7 EUR und der Median betrug 4608,6 EUR (IQR [2522,9 - 4268,4]). Ohne den Ausreißer betrug der Mittelwert 4019,4 (SD = 4391,9), die Spanne war 31,1-38976,0 und der Median 2803,5 (IQR [2522,5 - 4267,5]). Für die gesundheitsökonomische Analyse wurden die Ergebnisse der Stichprobe verwendet, die anhand der Definition der wahrscheinlichen RSV-Fälle gewonnen wurden.

Nutzung der Hospitalisierungskosten für die gesundheitsökonomische Analyse

Für die gesundheitsökonomische Analyse wurden die Kosten über die Altersgruppen hinweg weiter gruppiert, um den großen Schwankungen Rechnung zu tragen, die aufgrund des geringen Stichprobenumfangs der stationären Fälle für jede Altersgruppe bestanden. Auf der Grundlage der Struktur des DTM und der Impfszenarien wurden die Altersgruppen für die Berechnung der stationären Kosten für die Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) wie folgt umstrukturiert:

- "0-<1": Säuglinge unter einem Jahr
- "1-4": Kinder im Alter zwischen einem und vier Jahren
- "5-9": Kinder zwischen fünf und neun Jahren
- "10-14": Jugendliche im Alter zwischen zehn und vierzehn Jahren
- "15-24": Junge Erwachsene zwischen fünfzehn und vierundzwanzig Jahren
- "25-44": Erwachsene im Alter zwischen fünfundzwanzig und vierundvierzig Jahren
- "45-64": Erwachsene zwischen fünfundvierzig und vierundsechzig Jahren
- "65+": Ältere Personen im Alter von fünfundsechzig Jahren und darüber

Die Stichprobe für die Berechnungen umfasste Fälle während der RSV-Saison von Oktober 2018 bis April 2019, basierend auf wahrscheinlichen ICD-Codes.

Die Stichprobendaten stellten sich danach wie folgt dar:

- Altersgruppe "0-<1": 59 Fälle (8,59 % der Gesamtfälle)
- Altersgruppe "1-4": 196 Fälle (28,53 % der Gesamtfälle)
- Altersgruppe "5-9": 32 Fälle (4,66 % der Gesamtfälle)
- Altersgruppe "10-14": 22 Fälle (3,20 % der Gesamtfälle)
- Altersgruppe "15-24": 19 Fälle (2,77 % der Gesamtfälle)
- Altersgruppe "25-44": 42 Fälle (6,11 % der Gesamtfälle)
- Altersgruppe "45-64": 77 Fälle (11,21 % der Gesamtfälle)
- Altersgruppe "65+": 240 Fälle (34,93 % aller Fälle)

Es wurden die medianen Kosten (ohne Ausreißer) der wahrscheinlichen RSV als Input für die Kosteneffektivitätsanalyse verwendet (**Anhang 5**). Die zusammenfassenden Statistiken lauten wie folgt:

- Das Minimum der Kosten liegt bei 31,1€.

- Das erste Quartil (25. Perzentil) liegt bei 2.233,6€.
- Der Median (50. Perzentil) liegt bei 2.662,4€.
- Der Mittelwert (Durchschnitt) liegt bei 3.352,4€.
- Das dritte Quartil (75. Perzentil) liegt bei 3.139,9€.
- Die maximalen Kosten betragen 38.976,0€.

Nutzung der ambulanten Kosten für die gesundheitsökonomische Analyse

Da kein direkter Zusammenhang zwischen Diagnoseinformationen und Ressourcennutzung oder Kostendaten für ambulante Arztbesuche besteht, musste eine alternative Methode angewandt werden. In diesem Fall wurde die Berechnung der ambulanten RSV-Kosten mit Hilfe eines gematchten Fall-Kontroll-Ansatzes durchgeführt. Bei diesem Ansatz wurden die Mehrkosten durch den Vergleich der RSV-Gruppe mit einer Kontrollgruppe im Zeitraum Q3/2018 – Q2/2019 geschätzt. Durch die Berechnung der Differenz zwischen diesen beiden Gruppen konnten der spezifische Ressourcenverbrauch und die Kosten im Zusammenhang mit RSV abgeleitet werden. Diese Methode ermöglichte die Schätzung der RSV-Kosten trotz des Fehlens einer direkten Datenverknüpfung zwischen Diagnosen und Ressourceninformationen.

Die Stichproben der Fälle und Kontrollen wurden hinsichtlich Altersgruppe und Geschlecht verglichen und auf Grund eines erfolgreichen Matchings als balanciert angesehen (Fallzahlen s. **Anhang 6**). Bei der Berechnung der ambulanten Kosten für die Fall- und Kontrollgruppe wurden insgesamt 27.636 Paare (oder 55.272 Beobachtungen) verglichen. Der betrachtete Zeitraum für diese Analyse war Q3-Q4 2018 sowie Q1-Q2 2019. Die Differenz der EBM-Punkte (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) wurde für jeden Fall berechnet und über die Altersgruppen hinweg aggregiert. Es wurden folgende Werte verwendet: der Wert des EBM-Punktes 2018 betrug 0,1065 Euro, der Wert des EBM-Punktes 2019 betrug 0,108226 Euro.

Die verwendeten medianen Kosten sind in **Anhang 7** dargestellt.

Nutzung der indirekten Kosten (Fehlzeiten) für die gesundheitsökonomische Analyse

Zur Schätzung der indirekten Kosten im Zusammenhang mit krankheitsbedingten Fehlzeiten wurde die Anzahl der Tage, an denen der Einzelne der Arbeit fernblieb, aus den Versichertendaten ermittelt. Da der Datensatz jedoch keine Angaben zum Einkommen enthielt, wurde ein alternativer Ansatz gewählt. Das durchschnittliche Tageseinkommen eines Arbeitnehmers wurde auf der Grundlage der Durchschnittseinkommensdaten berechnet. Dieses durchschnittliche Tageseinkommen wurde dann mit der Anzahl der Krankheitstage multipliziert, um die indirekten Kosten zu schätzen. Für die jüngsten Altersgruppen wurden die indirekten Kosten nicht berechnet, und für die Schätzung der indirekten Kosten wurden nur erwerbstätige Personen in den anderen Altersgruppen berücksichtigt. Die RSV-Saison wurde wie bei den Krankenhausaufenthalten verwendet und umfasste die Jahre 2018 und 2019. Der für die Analyse verwendete Datensatz bestand aus 6014 Beobachtungen. Es wurde die Definition eines wahrscheinlichen RSV-Falls verwendet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Alter (Jahre)	N	Mittlere Anzahl an Fehltagen (n)	Mediane Anzahl an Fehltagen (n)	SD
0-<1	54	6,685185	4	8,341359
1-4	184	5,820652	5	7,454445
5-9	31	5,548387	5	2,766932
10-14	19	5,421053	4	2,631345
15-24	439	7,216401	4	21,137538
25-44	2.214	11,074526	5	48,421746
45-64	2.994	13,323647	7	45,170270
65+	79	10,569620	8	8,784724

Tab. 5: Krankheitsbedingte Fehlzeiten je Altersgruppe, RSV-Saison 2018-2019

Verhinderte Fälle nach Impfszenario

In den **Tabellen 6-7** ist jeweils die Anzahl der verhinderten Fälle pro Impfszenario für das erste Jahr der Intervention (**Tabelle 6**) sowie gemittelt über fünf Jahre (**Tabelle 7**) dargestellt. Die Tabellen zeigen, dass die Impfszenarien das Potenzial haben, die Zahl der symptomatischen Fälle in allen Zielgruppen zu verringern. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird die Krankheitslast durch die Impfung am stärksten reduziert, und zwar sowohl bei den symptomatischen als auch bei den hospitalisierten Fällen.

Jahr	Alter (Jahre)	Impfszenario	Verhinderte symptomatische Fälle (n; 95% KI)	Verhinderte hospitalisierte Fälle (n; 95% KI)
1	0-<1	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	1-4	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	5-9	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	10-14	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	15-24	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	25-44	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	45-64	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	65+	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1	0-<1	2	30.138 [28.563; 31.496]	7.657 [7.200; 8.032]
1	1-4	2	19.913 [19.480; 20.452]	84 [79; 90]
1	5-9	2	2.444 [2.369; 2.521]	0 [0; 0]
1	10-14	2	1.882 [1.835; 1.931]	0 [0; 0]

1	15-24	2	3.390 [3.311; 3.470]	0 [0; 0]
1	25-44	2	7.710 [7.518; 7.884]	0 [0; 0]
1	45-64	2	5.271 [5.170; 5.393]	0 [0; 0]
1	65+	2	6.755 [6.617; 6.943]	4 [4; 4]
1	0-<1	3	14.161 [13.191; 15.042]	5.389 [5.127; 5.652]
1	1-4	3	5.386 [4.729; 6.098]	11 [10; 12]
1	5-9	3	5.141 [4.645; 5.597]	0 [0; 0]
1	10-14	3	4.257 [3.907; 4.584]	0 [0; 0]
1	15-24	3	9.259 [8.592; 9.865]	0 [0; 0]
1	25-44	3	45.567 [42.691; 47.826]	0 [0; 0]
1	45-64	3	14.113 [13.196; 14.879]	2 [1; 2]
1	65+	3	17.900 [16.815; 18.760]	11 [10; 11]
1	0-<1	5	2.005 [1.936; 2.077]	251 [236; 266]
1	1-4	5	22.319 [19.166; 25.719]	35 [30; 39]
1	5-9	5	28.793 [26.295; 30.887]	2 [2; 2]
1	10-14	5	27.127 [25.279; 28.739]	1 [1; 1]
1	15-24	5	51.806 [48.676; 54.628]	2 [2; 2]
1	25-44	5	89.028 [83.421; 93.748]	4 [3; 4]
1	45-64	5	101.687 [96.349; 105.703]	23 [22; 24]
1	65+	5	1.119.030 [1.069.351; 1.159.938]	843 [786; 894]

Tab. 6: Anzahl verhinderter RSV-Fälle (symptomatisch bzw. hospitalisiert) nach Altersgruppe und Impfszenario, für das erste Jahr der Intervention. Impfszenarien: wie in Tab. 1 dargestellt.

<i>Jahr</i>	<i>Alter (Jahre)</i>	<i>Impf-szenario</i>	<i>Verhinderte symptomatische Fälle (n; 95% KI)</i>	<i>Verhinderte hospitalisierte Fälle (n; 95% KI)</i>
1-5 (gemittelt)	0-<1	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	1-4	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	5-9	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	10-14	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	15-24	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	25-44	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	45-64	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	65+	1	0 [0; 0]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	0-<1	2	36.853 [34.879; 38.565]	8.262 [7.757; 8.672]
1-5 (gemittelt)	1-4	2	318.259 [307.999; 329.007]	1.210 [1.131; 1.277]
1-5 (gemittelt)	5-9	2	56.283 [48.560; 63.746]	4 [3; 4]
1-5 (gemittelt)	10-14	2	49.040 [41.928; 55.854]	2 [2; 3]
1-5 (gemittelt)	15-24	2	100.310 [85.906; 114.118]	3 [3; 4]
1-5 (gemittelt)	25-44	2	193.043 [171.594; 213.115]	7 [6; 8]
1-5 (gemittelt)	45-64	2	147.844 [130.396; 163.872]	31 [27; 35]

1-5 (gemittelt)	65+	2	192.435 [171.516; 211.551]	117 [102; 131]
1-5 (gemittelt)	0-<1	3	29.251 [27.754; 30.822]	7.707 [7.313; 8.084]
1-5 (gemittelt)	1-4	3	223.286 [206.387; 239.072]	887 [838; 927]
1-5 (gemittelt)	5-9	3	45.351 [38.594; 51.690]	3 [3; 3]
1-5 (gemittelt)	10-14	3	39.677 [33.981; 45.030]	1 [1; 1]
1-5 (gemittelt)	15-24	3	82.515 [71.338; 92.907]	3 [2; 3]
1-5 (gemittelt)	25-44	3	222.777 [200.829; 242.376]	9 [8; 10]
1-5 (gemittelt)	45-64	3	126.608 [112.474; 138.837]	27 [24; 29]
1-5 (gemittelt)	65+	3	160.636 [144.089; 173.718]	97 [87; 106]
1-5 (gemittelt)	0-<1	5	1.430 [1.299; 1.535]	131 [101; 157]
1-5 (gemittelt)	1-4	5	15.657 [12.613; 18.844]	21 [16; 26]
1-5 (gemittelt)	5-9	5	19.634 [16.399; 22.514]	1 [1; 1]
1-5 (gemittelt)	10-14	5	20.245 [17.316; 22.896]	0 [0; 0]
1-5 (gemittelt)	15-24	5	38.783 [33.289; 43.854]	1 [1; 1]
1-5 (gemittelt)	25-44	5	71.507 [62.373; 79.585]	2 [2; 2]
1-5 (gemittelt)	45-64	5	90.175 [81.527; 97.277]	21 [20; 22]
1-5 (gemittelt)	65+	5	1.324.002 [1.264.052; 1.372.074]	1.009 [942; 1.067]

Tab. 7: Anzahl verhinderter RSV-Fälle (symptomatisch bzw. hospitalisiert) nach Altersgruppe und Impfszenario, gemittelt für die Jahre 1-5 der Intervention. Impfszenarien: wie in Tab. 1 dargestellt.

Kosteneffektivitätsanalyse

Die nachfolgenden **Tabellen 8-11** zeigen die Ergebnisse der Kosteneffektivitätsanalyse. Dargestellt sind ICER-Werte für jedes Impfszenario, stratifiziert nach: (i) ICER je verhinderte Hospitalisierung, GKV-Perspektive (nur direkte Krankheitskosten berücksichtigt); (ii) ICER je verhinderte Hospitalisierung, gesellschaftliche Perspektive (auch indirekte Kosten berücksichtigt, berechnet als Kosten durch Arbeitsausfall); (iii) ICER je verhinderter symptomatischer Fall, GKV-Perspektive; iv) ICER je verhinderter symptomatischer Fall, gesellschaftliche Perspektive; sowie diskontierte ICER-Werte (alle für zwei verschiedene Zeithorizonte: ein Jahr sowie fünf Jahre; jeweils für zwei verschiedenen Annahmen zum Anteil der Arztbesuche unter den symptomatischen Fällen).

Die Daten zeigen, dass die Impfszenarien 1-3 (Einsatz monoklonaler Antikörper ohne/mit gleichzeitiger Impfung von Schwangeren) in jeder Konstellation mindestens kosteneffektiv, meist sogar kostensparend sind. Hingegen ist das Szenario 5 (Einsatz des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab für Hochrisiko-Kinder in Kombination mit Seniorenimpfung) nur hinsichtlich der Verhinderung von symptomatischen Fällen kosteneffektiv, nicht jedoch bei der Verhinderung von Hospitalisierungen.

<i>Impfszenario</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten)</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte Kosten)</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten), diskontiert</i>	<i>Interpretation</i>
1	0	0	0	0	0	0	0	0	kostensparend
2	-16.034 [-15.448; -16.836]	-16.115 [-15.528; -16.921]	-1.457 [-1.423; -1.492]	-1.464 [-1.430; -1.500]	-15.800 [-15.224; -16.591]	-15.881 [-15.302; -16.675]	-1.435 [-1.402; -1.471]	-1.443 [-1.410; -1.478]	kostensparend
3	11.955 [11.135; 12.877]	11.448 [10.628; 12.378]	534 [493; 587]	511 [470; 564]	11.781 [10.973; 12.689]	11.282 [10.473; 12.198]	526 [485; 579]	504 [463; 556]	kosteneffektiv
5	1.944.538 [1.823.597; 2.097.234]	1.936.175 [1.815.363; 2.088.774]	1.565 [1.495; 1.656]	1.558 [1.488; 1.649]	1.916.220 [1.797.039; 2.066.692]	1.907.978 [1.788.926; 2.058.355]	1.542 [1.473; 1.632]	1.535 [1.467; 1.625]	Kosteneffektiv für ICER je symptomatischer Fall

Tab. 8: ICER-Werte für das erste Jahr der Intervention. Annahme: alle symptomatischen Fälle suchen den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.

<i>Impfszenario</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten)</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte Kosten)</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten), diskontiert</i>	<i>Interpretation</i>
1	0	0	0	0	0	0	0	0	kostensparend
2	-15.830 [-15.249; -16.624]	-15.842 [-15.261; -16.637]	-1.764 [-1.719; -1.813]	-1.765 [-1.720; -1.815]	-15.599 [-15.027; -16.382]	-15.611 [-15.039; -16.394]	-1.738 [-1.694; -1.787]	-1.740 [-1.695; -1.788]	kostensparend
3	12.996 [12.180; 13.900]	12.930 [12.114; 13.835]	1.235 [1.140; 1.354]	1.229 [1.133; 1.348]	12.807 [12.003; 13.698]	12.741 [11.938; 13.634]	1.217 [1.123; 1.334]	1.211 [1.117; 1.328]	kosteneffektiv
5	2.004.314 [1.882.153; 2.158.235]	2.002.962 [1.880.824; 2.156.865]	2.304 [2.205; 2.432]	2.302 [2.204; 2.430]	1.975.125 [1.854.743; 2.126.804]	1.973.793 [1.853.434; 2.125.455]	2.270 [2.173; 2.396]	2.268 [2.171; 2.395]	Kosteneffektiv für ICER je symptomatischer Fall

Tab. 9: ICER-Werte für das erste Jahr der Intervention. Annahme: nur ein Teil der symptomatischen Fälle sucht den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.

Impfszenario	ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten)	ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten)	ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte Kosten)	ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten)	ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten), diskontiert	ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten), diskontiert	ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte Kosten), diskontiert	ICER/verhindertes symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten), diskontiert	Interpretation
1	0	0	0	0	0	0	0	0	kostensparend
2	-26.053 [-26.039; -26.266]	-27.795 [-27.872; -27.912]	-227 [-220; -237]	-243 [-235; -252]	-24.850 [-24.834; -25.057]	-26.505 [-26.576; -26.621]	-218 [-210; -227]	-232 [-225; -241]	kostensparend
3	-4.745 [-5.696; -3.527]	-6.667 [-7.696; -5.343]	-44 [-51; -35]	-62 [-69; -52]	-4.342 [-5.249; -3.183]	-6.159 [-7.139; -4.902]	-41 [-47; -31]	-58 [-64; -48]	kostensparend
5	824.799 [779.947; 892.573]	817.808 [772.861; 885.736]	619 [600; 649]	613 [595; 644]	808.940 [764.297; 876.000]	802.230 [757.499; 869.433]	607 [589; 637]	602 [583; 632]	Kosteneffektiv für ICER je symptomatischer Fall

Tab. 10: ICER-Werte für die ersten fünf Jahre der Intervention. Annahme: alle symptomatischen Fälle suchen den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.

<i>Impfszenario</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderter symptomatischer Fall (direkte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderter symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten)</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhinderte Hospitalisierung (direkte und indirekte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhinderter symptomatischer Fall (direkte Kosten), diskontiert</i>	<i>ICER/verhinderter symptomatischer Fall (direkte und indirekte Kosten), diskontiert</i>	<i>Interpretation</i>
1	0	0	0	0	0	0	0	0	kostensparend
2	-21.585 [-21.320; -22.064]	-21.849 [-21.599; -22.314]	-305 [-296; -316]	-309 [-299; -320]	-20.601 [-20.348; -21.061]	-20.852 [-20.612; -21.298]	-292 [-283; -303]	-296 [-287; -306]	kostensparend
3	-195 [-943; 746]	-472 [-1.232; 485]	-3 [-15; 13]	-8 [-20; 8]	-40 [-755; 858]	-303 [-1.028; 610]	-1 [-12; 15]	-5 [-16; 11]	kostensparend
5	888.139 [841.710; 957.794]	886.993 [840.553; 956.667]	920 [899; 956]	919 [898; 955]	869.516 [823.363; 938.375]	868.416 [822.253; 937.293]	901 [880; 937]	900 [879; 936]	Kosteneffektiv für ICER je symptomatischer Fall

Tab. 11: ICER-Werte für die ersten fünf Jahre der Intervention. Annahme: nur ein Teil der symptomatischen Fälle sucht den Arzt auf. Impfszenarien: wie in Tabelle 1 dargestellt.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Im Zentrum des hier berichteten Projektes stand die Erstellung eines dynamischen Transmissionsmodells zur Ermittlung des epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Einflusses einer Impfung gegen RSV. Nachfolgend werden die Hauptergebnisse aller Projektteile kritisch diskutiert und bewertet.

Krankheitslastschätzung

Die Inzidenzen der RSV-Infektionen in Deutschland auf Basis der GKV-Abrechnungsdaten der Techniker Krankenkasse zeigen Unterschiede hinsichtlich folgender Faktoren: Alter, Kalenderwoche und Art der Behandlung (Krankenhaus oder ambulant). Es lassen sich jedoch keine systematischen Abweichungen feststellen, insbesondere beim Vergleich zwischen Krankenhaus- und ambulanten Fällen. Vielmehr zeigt sich in der Höhe der Inzidenzen auch der Verlauf der RSV-Welle im jeweiligen Betrachtungsjahr.

Die Schätzung der RSV-Fälle auf der Grundlage der GKV- Abrechnungsdaten zeigt eine erhebliche Krankheitslast, insbesondere in der pädiatrischen Bevölkerung. Die primäre RSV-Belastung wird bei Kindern unter 2 Jahren beobachtet und manifestiert sich in erster Linie durch Krankenhausaufenthalte, gefolgt von ambulanten Behandlungen. Die Daten zur ambulanten Versorgung sind jedoch häufig unsicher, da sie von der Kodierungspraxis des medizinischen Personals für RSV-spezifische Krankheiten abhängen. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, wurden zwei verschiedene ICD-10-basierte Definitionen für RSV-Fälle (spezifisch und wahrscheinlich) verwendet und diese Datensätze mit den in Deutschland verfügbaren Surveillance-Quellen integriert. Die gewählten Definitionen könnten andere Fälle als RSV umfassen oder umgekehrt die tatsächliche RSV-Belastung unterrepräsentieren. Diese inhärente Unsicherheit stellt eine Herausforderung bei der genauen Bewertung der gesundheitlichen und ökonomischen Belastung durch RSV in Deutschland dar.

Die Sensibilisierung der Ärzte, auf RSV-Symptome zu achten und RSV bei der Kodierung zu berücksichtigen, kann die Qualität der für die Schätzung der RSV-Belastung verfügbaren Daten potenziell verbessern. Trotz dieser Herausforderungen ist es offensichtlich, dass RSV eine erhebliche gesundheitliche Belastung für Kleinkinder darstellt, die möglicherweise durch aktive Präventionsmaßnahmen verringert werden kann, wenn diese sich als sicher und wirksam erweisen.

Darüber hinaus deuten die Daten auch auf eine RSV-Belastung älterer Menschen hin, vor allem in der ambulanten Behandlung. Es ist jedoch schwierig, endgültige Schlussfolgerungen darüber zu ziehen, ob RSV die Hauptursache für Krankenhausaufenthalte in dieser Altersgruppe war, da RSV bei Patienten diagnostiziert werden kann, nachdem sie aus anderen Gründen ins Krankenhaus eingeliefert wurden.

GKV-Abrechnungsdaten sind eine wertvolle Quelle für Erkenntnisse zur Krankheitslast durch RSV in Deutschland und ermöglichen die Untersuchung epidemiologischer Muster. Trotz Einschränkungen lieferte die Analyse eine gültige Annäherung an die RSV-Inzidenz und die Ressourcennutzung im deutschen Gesundheitswesen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von Präventionsmaßnahmen, um die Krankheitslast durch RSV, insbesondere in Risikogruppen, zu verringern.

Dynamisches Transmissionsmodell

Die Modellierung zeigt, dass seit kurzem verfügbare RSV-Präventionsstrategien das Potenzial haben, in Deutschland ein beträchtliches Maß an Morbidität zu verhindern. Der Haupteffekt wird durch den direkten Schutz vorhergesagt, wobei nur geringe zusätzliche indirekte Schutzeffekte und Veränderungen der Übertragungsmuster, einschließlich Saisonalität, zu erwarten sind.

Die Prävention von RSV bei jungen Säuglingen durch Impfung der Mütter und monoklonale Antikörper ist ähnlich wirksam, wobei Unterschiede in der Akzeptanz zu potenziell erheblichen Unterschieden in der Wirkung führen können. Wenn die Impfung der Mütter saisonal verabreicht werden kann, kann dies die Effizienz des Programms gegenüber einer ganzjährigen Impfung verbessern.

Auch die RSV-Impfung bei älteren Erwachsenen kann eine erhebliche Krankheitslast verhindern, obwohl sie wahrscheinlich weniger effizient ist als Präventionsprogramme für Säuglinge.

Eine der wichtigsten Unsicherheiten im Moment ist die Dauer des Schutzes. Insbesondere eine aktive Immunisierung hat das Potenzial, einen länger anhaltenden Schutz zu induzieren als derzeit angenommen, was zu effizienteren Programmen führen würde, wenn die Impfung nicht jährlich wiederholt werden müsste.

Gesundheitsökonomische Evaluation

Die Ergebnisse unserer Analyse deuten darauf hin, dass die vorgeschlagenen Strategien für Mütter und Kinder im Kontext Deutschlands kosteneffektiv sind, sofern die tatsächlichen Preise die angenommenen nicht übersteigen. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, da die RSV-Belastung hoch ist und die Mehrheit der Kinder bis zum Alter von zwei Jahren mindestens eine RSV-Infektion erlebt. Darüber hinaus trägt die vergleichsweise hohe Krankenhaus-Einweisungsrate bei Kindern zu erheblicher Nutzung von Gesundheitsressourcen und damit verbundenen Kosten bei. Angesichts der Tatsache, dass nicht alle RSV-Infektionen bei Kindern zu einer Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ressourcennutzung führen, entsprechen die Kosten für die ambulante Versorgung in etwa dem Preis für eine Impfung. Daher ist eine wettbewerbsfähig bepreiste und wirksame Impfstrategie voraussichtlich kosteneffektiv. Darüber hinaus wird bei einem Vergleich dieser Strategien mit der gängigen Praxis in Deutschland, d.h. der Verabreichung von Palivizumab bei Hochrisikokindern, die fünf bis sechs Dosen pro Saison für den Schutz benötigen, die Kosteneffektivität der vorgeschlagenen Strategien deutlich. Palivizumab selbst ist ein hochpreisiges Medikament, was die aktuelle Praxis weniger wettbewerbsfähig gegenüber einer Alternative mit entweder verlängertem Schutz, niedrigeren Kosten oder weniger erforderlichen Dosen macht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Strategien mit dem neuen marktverfügbaren mAB Nirsevimab im Kontext Deutschlands kostensparend oder kosteneffektiv sind.

Die gewählten Szenarien wurden auf solche beschränkt mit vorliegender Zulassung und damit unmittelbarer Entscheidungsrelevanz für die STIKO. Die Bewertung der mütterlichen Impfung hing von den Modellergebnissen und Annahmen zu den Impfstoffpreisen ab. Die empfohlene Impfstrategie erweist sich aufgrund ihres Potenzials hinsichtlich des indirekten Schutzes der Säuglinge, die die höchste RSV-Belastung tragen, als kosteneffektiv. Die Wirksamkeit und Kosteneffektivität dieser Strategie hängen jedoch von der Akzeptanz des Impfstoffs bei werdenden Müttern ab. Wenn ein sicherer und wirksamer Impfstoff entwickelt und von werdenden Müttern akzeptiert wird, könnte er sich als präventive Maßnahme als vielversprechend erweisen.

In Bezug auf die ältere Bevölkerung ist eine weitere Untersuchung alternativer Strategien erforderlich, insbesondere unter Berücksichtigung von Hochrisikogruppen mit Begleiterkrankungen, die durch eine RSV-Infektion verschlimmert werden können. Eine umfassende Bewertung der tatsächlichen Belastung und Infektionsrate in dieser Bevölkerungsgruppe ist entscheidend für die Informationsgrundlage von öffentlichen Gesundheitsentscheidungen, da epidemiologische Evidenz begrenzt verfügbar ist. Die Modellierung und Kosten-Nutzen-Analysen basierten auf Daten, die durch erhebliche Unsicherheit gekennzeichnet waren, was die Notwendigkeit weiterer epidemiologischer Beobachtungsstudien unterstreicht, um unser Verständnis der RSV-Epidemiologie in dieser Gruppe zu vertiefen. Gleichzeitig basierte die Analyse zur Kostenerhebung unter Einhaltung des Wirtschaftlichkeitsgebots auf einer beispielhaften Saison, welche in der empirischen Inzidenz nach Alter exemplarisch für die anderen Saisons war. Dies erklärt jedoch die hohe Varianz der Kosten für unterschiedliche Altersgruppen, welche durch mehr Daten verringert werden könnte. Zudem wurden in die Analyse keine privaten Kosten und persönliche Ausgaben eingeschlossen, die nicht von der GKV erstattet werden. Der Einschluss derartiger Kosten würde die ökonomische Belastung erhöhen, und im Gegenzug zu günstigeren Ergebnissen für die gesundheitsökonomischen Analyse führen aufgrund der Vermeidung von höheren Kosten.

Zusammenfassend wirft die VIPER-Studie Licht auf die epidemiologische Belastung von RSV in Deutschland und liefert Evidenz für potenzielle präventive Strategien. Besonders schützenswerte Bevölkerungsgruppen wie Säuglinge und Kinder werden am meisten von aktiven Immunisierungsstrategien profitieren. Es bedarf jedoch weiterer epidemiologischer Forschung, um die Unsicherheit in Bezug auf die RSV-Epidemiologie in Deutschland zu mindern.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Im Zeitraum nach Projektende bis zur Erstellung des vorliegenden Berichts wurden in Deutschland bzw. Europa erstmals Impfstoffe gegen RSV zugelassen und werden demnächst verfügbar sein. Vor diesem Hintergrund hat die STIKO in ihrer derzeit laufenden Berufungsperiode die Erarbeitung einer Empfehlung zur Impfung gegen RSV priorisiert. Die hierbei zu beantwortenden Fragen zum möglichen epidemiologischen Impact einer solchen Impfung sowie insbesondere zur Wahl der effektivsten Impfstrategie können nur mit Hilfe eines Modells adressiert werden. Die Erstellung eines solchen Modells war Ziel des vorliegenden Projektes. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Projektergebnisse eine außerordentlich hohe praktische Relevanz für die Entscheidung der STIKO und damit für die Versorgung mit Impfungen in der GKV haben werden.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Krauer et al.: Effectiveness and efficiency of immunisation strategies to prevent RSV among infants and older adults in Germany; a modelling study. medRxiv 2024.06.20.24309248; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.06.20.24309248>

Treskova-Schwarzbach et al.: Cost evaluation and cost-effectiveness analysis of vaccination strategies against respiratory syncytial virus (RSV) in Germany. In Vorbereitung.

Treskova M, Pozo-Martin F, Scholz S, Schönfeld V, Wichmann O, Harder T. Assessment of the Effects of Active Immunisation against Respiratory Syncytial Virus (RSV) using Decision-Analytic

Akronym: VIPER
Förderkennzeichen: 01VSF18015

Models: A Systematic Review with a Focus on Vaccination Strategies, Modelling Methods and Input Data. *Pharmacoeconomics*. 2021 Mar;39(3):287-315. doi: 10.1007/s40273-020-00991-7.

Hodgson D, Koltai M, Krauer F, Flasche S, Jit M, Atkins KE. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine*. 2022 Nov 22;40(49):7151-7157. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.041. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36328884.

Koltai M, Krauer F, Hodgson D, van Leeuwen E, Treskova-Schwarzbach M, Jit M, Flasche S. Determinants of RSV epidemiology following suppression through pandemic contact restrictions. *Epidemics*. 2022 Sep;40:100614. doi: 10.1016/j.epidem.2022.100614. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35901639; PMCID: PMC9301974.

Fabienne Krauer, Tor Erlend Fjelde, Mihaly Koltai, David Hodgson, Marina Treskova-Schwarzbach, Christine Harvey, Mark Jit, Ole Wichmann, Thomas Harder, Stefan Flasche. Estimating RSV seasonality from pandemic disruptions: a modelling study. medRxiv 2022.06.18.22276591; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.18.22276591>

10. Literaturverzeichnis

Entfällt

11. Anhang

Anhang 1: Pharmacy Based Metrics (Kuo et al. 2011)

Anhang 2: Überblick über aus der Literatur entnommenen QALY-Minderungen im Vergleich zum Ausgangsgesundheitszustand

Anhang 3: Input-Kostendaten in den Altersgruppen

Anhang 4: QQ-Plots der beobachteten Quantile und theoretischen Quantile der Gamma-Verteilung für drei Altersgruppen: 0-<1, 1-4 und 75+ Jahre

Anhang 5: Kosten und Aufenthaltsdauer pro hospitalisierten RSV-Fall (wahrscheinlicher Fall) je Altersgruppe, RSV-Saison 2018 - 2019 (n = 686)

Anhang 6: Fallzahlen der Fälle und Kontrollen für die ambulante Kostenschätzung

Anhang 7: Kosten pro ambulanten RSV-Fall, nach Altersgruppe, RSV-Saison 2018 - 2019, gematchted Fall-Kontroll-Analyse

Anhang 8: Parameter und Annahmen der epidemiologischen Modellierung

12. Anlagen

Nicht zutreffend.

Anhang 1: Pharmacy Based Metrics (Kuo et al. 2011)

- Antiplatelet
- Anticoagulant
- Epilepsy
- Hypertension
- HIV
- Tuberculosis
- Rheumatic conditions
- Hyperlipidemia
- Malignancies
- Parkinson's disease
- Renal disease
- End stage renal disease (ESRD)
- Anti-arrhythmic
- Ischemic heart disease/Angina
- Congestive heart failure / Hypertension
- Diabetes
- Glaucoma
- Liver failure
- Acid peptic disease
- Transplantation
- Respiratory illness, asthma
- Thyroid disorders
- Gout
- Inflammatory bowel disease, chronic
- Pain and inflammation
- Pain
- Depression
- Psychotic illness
- Bipolar disorders
- Anxiety and tension
- Hepatitis
- Ischemic heart disease / Hypertension

Anhang 2: Überblick über aus der Literatur entnommenen QALY-Minderungen im Vergleich zum Ausgangsgesundheitszustand

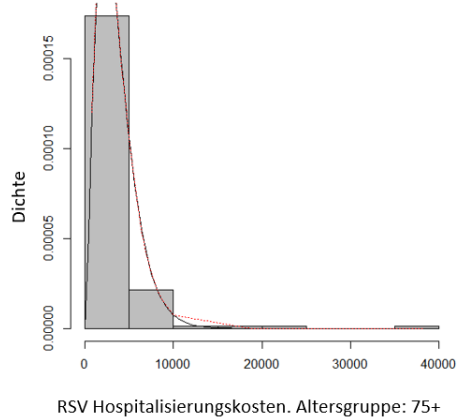
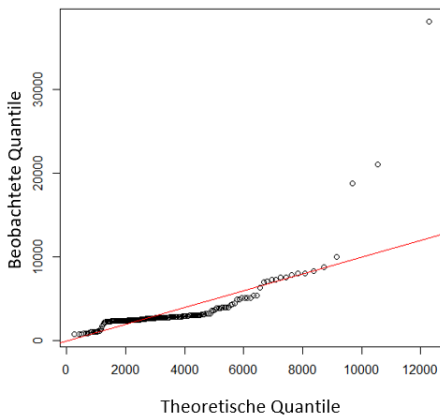
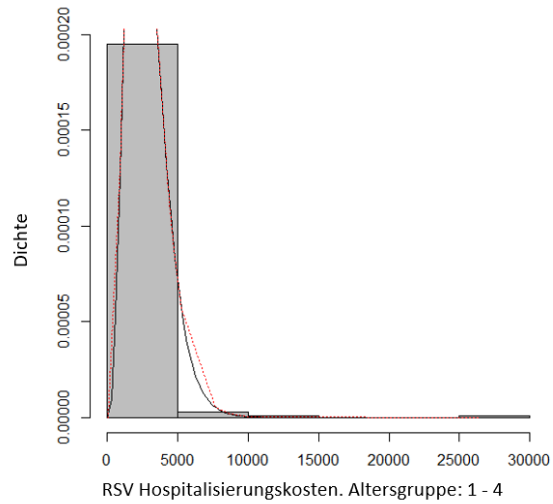
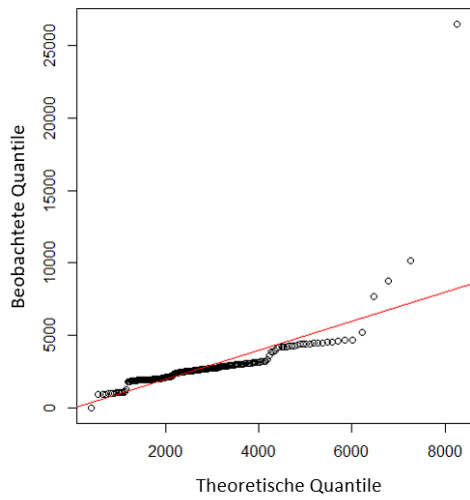
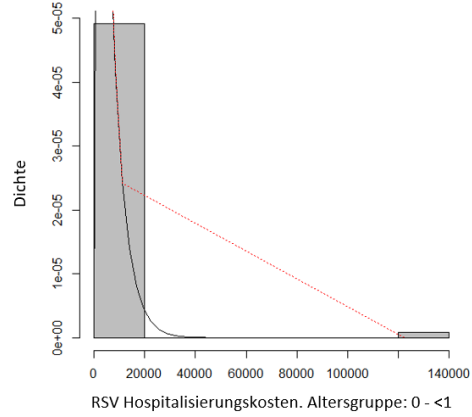
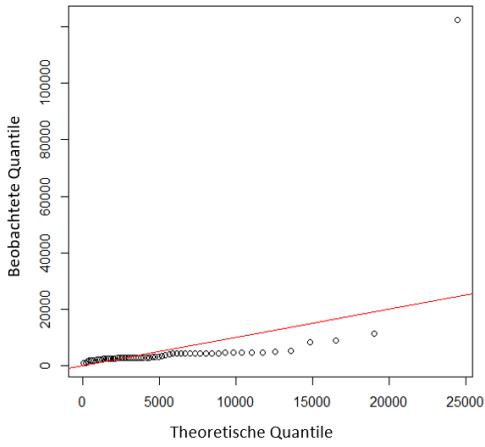
Altersgruppe	Endpunkt	Wert, Verteilung	Quelle
Kleinkinder < 1 Jahr alt	Hausarzt-behandelte RSV-Bronchi(oli)tis	0,01, Gamma (SD = 0,001)	(Meijboom et al. 2012)
Kleinkinder < 1 Jahr alt	RSV-Krankenhausaufenthalt	0,04, Gamma (SD = 0,004)	(Meijboom et al. 2012)
Ältere Menschen, > 65 Jahre alt	Qualitätsanpassungsfaktoren im Vergleich zum Ausgangsgesundheitszustand: Ambulante Erkrankung	0,76	(Gessner 2000)
Ältere Menschen, > 65 Jahre alt	Qualitätsanpassungsfaktoren im Vergleich zum Ausgangsgesundheitszustand: Pflegeheim	0,46	(Gessner 2000)
Ältere Menschen, > 65 Jahre alt	Qualitätsanpassungsfaktoren im Vergleich zum Ausgangsgesundheitszustand: Krankenhausaufenthalt	0,35	(Gessner 2000)
Ältere Menschen, > 60 Jahre alt	Nutzen (Utility) eines Hausarztbesuchs	0,46 pro Tag	(Meijboom et al. 2013)
Ältere Menschen, > 60 Jahre alt	Nutzen (Utility) einer Hospitalisierungsepisode	0,35 pro Tag	(Meijboom et al. 2013)
Kinder <= 2 Jahre alt	Negativer Nutzen (Disutility) einer vom Hausarzt behandelten RSV-Infektion	0,16 Beta (56,30;281,40)	(Pouwels et al. 2016)
Kinder <= 2 Jahre alt	Negativer Nutzen (Disutility) einer im Krankenhaus behandelten RSV-Infektion	0,43 Beta (117,18; 154,38)	(Pouwels et al. 2016)
Kinder unter 5 Jahren	Durchschnittlicher QALY-Verlust 1/Ereignis mit Krankenhausaufenthalt	0,010 (SD=0,006), Beta	(Régnier 2013)

Kinder unter 5 Jahren	1 Ereignis mit schwer Husten	0,008 (SD=0,004), Beta	(Régnier 2013)
Kinder unter 2 Jahren alt	Mediane (IQR)-Werte für Tag 0, 7, 14, 30 nach RSV-Diagnose. Grundversorgung	0,52 (0,42–0,68), 0,65 (0,49–0,79), 0,82 (0,68–0,97) und 0,94 (0,81–1)	(Díez-Gandía et al. 2021)
Kinder unter 5 Jahren	QALY-Verlust pro RSV-Episode mit medizinischer Versorgung	$3,823 \times 10^{-3}$ (95 % KI $0,492–12,766 \times 10^{-3}$)	(Hodgson et al. 2020)
Personen ab 5 Jahren	QALY-Verlust pro RSV-Episode mit medizinischer Versorgung	$1,950 \times 10^{-3}$ (95 % KI $(0,185–9,578 \times 10^{-3})$)	(Hodgson et al. 2020)
Kinder unter 5 Jahren	Für Personen, die keine medizinische Versorgung in Anspruch genommen haben, beträgt der QALY-Verlust pro RSV-Episode (Mittelwert, 95 %-KI)	$3,024 \times 10^{-3}$ (95 % KI $0,329–10,098 \times 10^{-3}$)	(Hodgson et al. 2020)
Personen ab 5 Jahren	Für Personen, die keine medizinische Versorgung in Anspruch genommen haben, beträgt der QALY-Verlust pro RSV-Episode (Mittelwert, 95 %-KI)	$1,543 \times 10^{-3}$ (95 % KI $0,136–6,406 \times 10^{-3}$)	(Hodgson et al. 2020)

Anhang 3: Input-Kostendaten in den Altersgruppen

Altersgruppe (Jahre)	Mediane Hospitalisierungsdauer (Tage)	Mediane Kosten pro Krankenhausfall (EURO)	Mediane Kosten pro ambulantem Fall (EURO)	Mediane Dauer der krankheitsbedingten Abwesenheit (Tage)
0-<1	4,0	2.804,045	105,33599	4
1-4	3,0	2.591,030	105,40197	5
5-9	3,5	2.801,955	105,05784	5
10-14	3,0	2.762,975	86,81635	4
15-24	5,0	2.776,400	80,08337	4
25-44	4,0	2.362,135	64,44166	5
45-64	5,0	2.526,200	132,76641	7
65+	6,5	2.705,925	220,99208	8

Anhang 4: QQ-Plots der beobachteten Quantile und theoretischen Quantile der Gamma-Verteilung für drei Altersgruppen: 0-<1, 1-4 und 75+ Jahre



Anhang 5: Kosten und Aufenthaltsdauer pro hospitalisierten RSV-Fall (wahrscheinlicher Fall) je Altersgruppe, RSV-Saison 2018 - 2019 (n = 686)

Alter (Jahre)	Beobachtungen (n)	Mittlere Dauer (Tage)	Mediane Dauer (Tage)	Mittlere Kosten (EURO; Tausend)	Mediane Kosten (EURO; Tausend)	SD Kosten	Min Kosten	Max Kosten	Skewness Kosten	Kurtosis Kosten	Gamma: shape parameter	Gamma: scale parameter
0-<1	58	4,431034	4,0	3.464,597	2.804,045	1.778,663	1.010,66	11.244,77	2,24207743	7,0331612	5,076633	682,4596
1-4	196	4,122449	3,0	2.838,609	2.591,030	2.066,335	31,10	26.457,47	8,13074600	88,6875547	4,188665	677,6883
5-9	32	3,906250	3,5	3.062,424	2.801,955	2.113,092	989,18	12.024,52	2,77980654	10,2218982	3,250397	942,1692
10-14	22	3,545455	3,0	2.432,942	2.762,975	1.068,227	557,62	4.441,72	0,05323132	-0,6962544	4,434426	548,6487
15-24	19	5,842105	5,0	5.223,724	2.776,400	8.689,212	803,25	38.976,01	3,64217502	14,1619167	1,052803	4.961,7281
25-44	42	5,619048	4,0	3.111,419	2.362,135	2.379,840	862,33	12.014,19	1,94075639	3,9564254	2,456142	1.266,7914
45-64	77	6,753247	5,0	3.298,058	2.526,200	2.537,475	764,78	12.780,96	2,22661931	4,8585676	2,525963	1.305,6639
65+	240	8,408333	6,5	3.779,343	2.705,925	4.252,497	255,94	38.109,87	4,91681658	28,4727922	2,179210	1.734,2724

Anhang 6: Fallzahlen der Fälle und Kontrollen für die ambulante Kostenschätzung

Altersgruppe	Fälle	Kontrollen
0-<1	138	138
1-4	4.117	3.260
5-9	2.635	3.492
10-14	1.205	1.205
15-24	2.189	2.189
25-44	6.705	6.705
45-64	8.187	8.187
65+	4.824	4.824

Anhang 7: Kosten pro ambulantem RSV-Fall, nach Altersgruppe, RSV-Saison 2018 - 2019, gematchted Fall-Kontroll-Analyse

Alter (Jahre)	Mittlere Kosten (EURO)	Mediane Kosten (EURO)	SD Kosten	Mittlere Anzahl zusätzlicher Arztbesuche (n)	Mediane Anzahl zusätzlicher Arztbesuche (n)	SD Anzahl zusätzlicher Arztbesuche
0-<1	149,7837	105,33599	172,8965	1,245902	1	2,022010
1-4	117,0817	105,40197	412,5864	1,759900	2	4,247352
5-9	155,3433	105,05784	1.105,7825	1,999597	2	4,790746
10-14	214,8675	86,81635	2.871,4537	1,816197	2	5,447453
15-24	142,0196	80,08337	977,0697	2,300971	2	6,891347
25-44	111,4707	64,44166	1.210,3169	1,851840	1	8,165314
45-64	162,0275	132,76641	1.955,0372	2,402106	2	9,549921
65+	333,0869	220,99208	2.479,0345	2,783418	2	10,855342

Anhang 8: Parameter und Annahmen der epidemiologischen Modellierung

Im Modell wurde die Bevölkerung pro Altersgruppe mit Zahlen initialisiert, die auf den Prognosen für das Jahr 2019 des Statistischen Bundesamtes für Deutschland basieren. Die Anfangsbedingungen für die Modellierung wurden danach so gewählt, dass die gesamte Bevölkerung in ihren entsprechenden Altersgruppen als anfällig (suszeptibel) galt bevor das Modell mit 100 infektiösen Personen initialisiert wurde. Anschließend wurde das Modell über 20 Jahre simuliert, bis eine stabile Krankheitsdynamik mit Saisonalität über die Altersgruppen erreicht wurde. Die Verteilung der Individuen auf die RSV-Zustände nach dieser 20-jährigen Anfangsphase wurden dann sowohl für das Fitting als auch für die Simulationen verwendet.

In der Modellierung durchlaufen Individuen über die Zeit hinweg vier konsekutive Expositions- und Infektionsstufen mit abnehmender Anfälligkeit nach jeder erneuten Infektion (d. h. zunehmender Immunität). Weitere Reinfektionen nach der vierten Infektion sind möglich, führen im Modell jedoch nicht zu einer zusätzlichen Immunität. Ein Teil aller Neugeborenen gilt als Hochrisikogruppe (≤ 35 Schwangerschaftswoche) und wird bei Geburt im Modell in der Stufe 0 nachverfolgt, während die anderen Neugeborenen (keine Hochrisikogruppe) in der Stufe 1 nachverfolgt werden. Unabhängig von der Risikostufe werden Säuglinge von Müttern, die im dritten Trimester immun waren, mit mütterlichem Schutz geboren, und die anderen Säuglinge werden suszeptibel geboren. Nach der ersten Infektion kommt es bei Hochrisiko-Neugeborenen zur regulären zweiten Stufe der Reinfektion (vgl. Abb. 1).

Die Immunisierung wurde modelliert, indem Einzelpersonen zum Zeitpunkt der Immunisierung in die entsprechenden Behandlungsarme (d.h., aktive oder passive Immunisierung) versetzt wurden. Nach einer durchgemachten Durchbruchinfektion kehren die behandelten Individuen mit temporärer aber vollständiger Immunität in das geschützte R1-Kompartiment des unbehandelten Arms auf der gleichen Stufe zurück (vgl. Abb. 1). Zudem gelangen Individuen der passiven Immunisierung, die nicht infiziert wurden, aufgrund des Nachlassens der passiven Immunität schließlich wieder in den suszeptiblen Zustand der unbehandelten Gruppe von Individuen auf der gleichen Stufe der Infektion. Im Gegensatz dazu bewegen sich die Individuen der aktiven Immunisierung nach dem Nachlassen der Immunität in den suszeptiblen Zustand der unbehandelten Gruppe von Individuen auf der nächsten Stufe der Infektion.

Weitere Annahmen und Parameter der Modellierung begründen sich wie folgt:

Modellannahmen und Parameter	Quelle
Daten zur Demographie der Bevölkerung in Deutschland, inklusive die jährlichen Anzahl der Geburten, wurden dem Statistischen Bundesamt entnommen.	Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022. Genesis-Online. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online .
Die Altersgruppen der Frauen, die für die maternale Impfung infrage kommen, wurde mit 25-45 Jahren angenommen.	Annahme

<p>Anteil an Hochrisiko-Säuglingen: Bestimmt mit 3,48% anhand der Summe des Anteils der Frühgeborenen (<=35. Schwangerschaftswoche) von 2,6% und des berechneten Anteils von termingerecht geborenen Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern von 0,88%.</p>	<p>Poets CF, Wallwiener D, Vetter K. <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2012; doi: 10.3238/arztebl.2012.0721.</p> <p>Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. <i>Klin Padiatr.</i> 2010; doi: 10.1055/s-0030-1254155.</p>
<p>Der Anteil an Säuglingen, die mit mütterlichem Schutz geboren werden, hängt von der Impfquote und Wirksamkeit der maternalen Impfung ab.</p>	<p>Annahme per Definition</p>
<p>Die Dauer des dritten Trimesters wurde mit 3 Monaten bzw. 90 Tagen angenommen (bei einer Normalgeburt von 9 Monaten bzw. 270 Tagen).</p>	<p>Annahme per Definition</p>
<p>Dauer der Latenzzeit: 4 Tage</p>	<p>DeVincenzo et al. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2010. doi: 10.1164/rccm.201002-0221OC.</p>
<p>Reduktion der Infektiosität bei asymptomatisch infizierten Individuen um 20%</p>	<p>Munywoki et al. <i>J Infect Dis.</i> 2015. doi: 10.1093/infdis/jiv263.</p>
<p>Dauer der Infektiosität bei Erstinfektion: 9 Tage</p>	<p>Hall et al. <i>N Engl J Med.</i> 1976. doi: 10.1056/NEJM197602192940803.</p>
<p>Die proportionale Verkürzung der Dauer der Infektiosität mit jeder Stufe der (Re-)Infektion wurde berechnet anhand der Dauer bei Erstinfektion von 9 Tagen und einer Dauer in Stufe 4 von 3,6 Tagen.</p>	<p>Hall et al. <i>N Engl J Med.</i> 1976. doi: 10.1056/NEJM197602192940803.</p> <p>DeVincenzo et al. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2010. doi: 10.1164/rccm.201002-0221OC.</p>
<p>Die Dauer der mütterlichen Immunität in Hochrisiko-Säuglingen wurde mit 50% verkürzt angenommen.</p>	<p>Atwell et al. <i>Vaccine.</i> 2022. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.034.</p>
<p>Während die Anfälligkeit (Suszeptibilität) für die erste und zweite Infektion nicht reduziert wurde, wurden die proportionale Reduzierung bei dritter sowie vierter und nachfolgender Infektion aus dem Model geschätzt.</p>	<p>Sande et al. <i>J Med Virol.</i> 2013. doi: 10.1002/jmv.23696.</p>
<p>Weitere aus dem Modell und basierend auf den empirischen Daten geschätzte Parameter waren die durchschnittliche Übertragungsrate, die Amplitude der Übertragungsrate, die</p>	<p>Geschätzt basierend auf den empirischen Daten für Deutschland von der Arbeitsgemeinschaft Influenza und der Techniker Krankenkasse.</p>

<p>durchschnittliche Dauer der Immunität, und die durchschnittliche Dauer der mütterlichen Immunität.</p>	
<p>Die Hochrisiko-Säuglinge haben im ersten Lebensjahr ein dreimal höheres Risiko für einen Krankenhausaufenthalt als Niedrigrisiko-Babys und erleiden keine asymptomatische Infektion.</p>	<p>Gijtenbeek et al. <i>Eur J Pediatr</i>. 2015. doi: 10.1007/s00431-014-2415-2.</p> <p>Hall et al. <i>Pediatrics</i>. 2013. doi: 10.1542/peds.2013-0303.</p> <p>Figueras-Aloy et al. <i>Infect Dis Ther</i>. 2016. doi: 10.1007/s40121-016-0130-1.</p> <p>Boyce et al. <i>J Pediatr</i>. 2000. doi: 10.1067/mpd.2000.110531.</p>
<p>Für die altersabhängige Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Erkrankung verwendeten wir Daten aus zwei Studien, in denen Personen unabhängig von den Symptomen regelmäßig getestet wurden und die Anzahl der asymptomatischen Fälle unter allen infizierten Fällen ermittelt wurde.</p>	<p>Munywoki et al. <i>J Infect Dis</i>. 2015. doi: 10.1093/infdis/jiv263.</p> <p>Ascough et al. <i>Lancet Healthy Longev</i>. 2022. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00103-9.</p>
<p>Für die Berechnung des Anteils an Hospitalisierungen haben wir zunächst die erwartete jährliche Anzahl symptomatischer Fälle unter Berücksichtigung der durchschnittlichen altersspezifischen Erkrankungsrate (attack rate) und des Anteils symptomatischer Fälle für die von den Daten abgedeckten Jahre (2015/2016–2018/2019) je Altersgruppe berechnet. Für die Altersgruppen <1 Jahr gingen wir zunächst von einer Erkrankungsrate von 50 % aus. Anschließend teilten wir die beobachtete jährliche Anzahl der hospitalisierten Fälle durch diese erwartete jährliche Anzahl der symptomatischen Fälle, um eine Schätzung für die altersspezifische Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung über die in den Daten abgedeckten Jahre zu erhalten. Aus diesen Schätzungen haben wir einen mittleren Anteil für jede Altersgruppe berechnet und einen konstanten Skalierungsfaktor aus dem Modell auf Basis der Daten geschätzt.</p> <p>Da die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung in den ersten Monaten nach der Geburt viel höher ist als am Ende des ersten Jahres, aber keine ausreichenden Daten zu den</p>	<p>Korsten et al. (RESCEU). <i>Eur Respir J</i>. 2021. doi: 10.1183/13993003.02688-2020.</p> <p>Takashima et al. 2021.</p> <p>Waterlow et al. (unpubliziert)</p> <p>TK Daten</p>

<p>altersspezifischen Anfallsraten unter 1 Jahr verfügbar waren, wurde dieser Parameter für Kinder unter 1 Jahr aus dem Model geschätzt. Es wurde davon ausgegangen, dass diese Wahrscheinlichkeit eine Funktion des Alters ist und einem exponentiellen Abfall folgt.</p>	
<p>Für die Berechnung der altersspezifischen Detektionswahrscheinlichkeit haben wir die oben berechnete erwartete jährliche Anzahl symptomatischer Fälle verwendet und diese geteilt durch die beobachtete jährliche Anzahl der Fälle im AGI-Surveillancesystem.</p> <p>Aus diesen Schätzungen haben wir einen mittleren Anteil für jede Altersgruppe berechnet und einen konstanten Skalierungsfaktor aus dem Modell auf Basis der Daten geschätzt.</p>	<p>Korsten et al. (RESCEU). <i>Eur Respir J.</i> 2021. doi: 10.1183/13993003.02688-2020.</p> <p>Takashima et al. 2021.</p> <p>Waterlow et al. (unpubliziert)</p> <p>AGI Daten</p>
<p>Für Palivizumab wurde angenommen, dass die Behandlung eine Infektion nicht verhindert, aber das Risiko von Symptomen und eines Krankenhausaufenthalts verringert.</p>	<p>Blanken et al. <i>N Engl J Med.</i> 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1211917.</p> <p>The IMPact-RSV Study Group. <i>Pediatrics.</i> 1998. PMID: 9738173.</p>
<p>Für Nirsevimab wurde angenommen, dass die Behandlung eine Infektion nicht verhindert, aber das Risiko von Symptomen verringert (wie Palivizumab) und das Risiko eines Krankenhausaufenthalts verringert.</p>	<p>Griffin et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1913556</p>
<p>Für die maternale Impfung wurde angenommen, dass eine Infektion nicht verhindert wird, aber das Risiko von Symptomen und eines Krankenhausaufenthalts verringert werden.</p>	<p>Walsh et al. <i>N Engl J Med.</i> 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2213836.</p> <p>Kampmann et al. <i>N Engl J Med.</i> 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2216480.</p>
<p>Für die Senioren Impfung wurde angenommen, dass eine Infektion nicht verhindert wird, aber das Risiko von Symptomen und eines Krankenhausaufenthalts verringert werden. Die Seniorenimpfung erfolgte im Model als eine Einmalgabe, d.h. ohne eine jährliche Auffrischungsimpfung.</p>	<p>Papi et al. <i>N Engl J Med.</i> 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2209604.</p>
<p>Die Infektionsrate (force of infection), mit welcher sich susceptible Individuen infizieren, hängt von der Anzahl der Kontakte ab, die zu anderen Individuen in jeder Altersgruppe</p>	<p>Kummer et al. <i>medRxiv.</i> 2022. doi: 10.1101/2022.02.22.22271357</p>

bestehen, sowie davon, ob diese Kontaktperson symptomatisch oder asymptomatisch infiziert ist. Letzteres reduziert die Infektiosität. Zudem wurde angenommen, dass die Übertragungsratesaisonal schwankt, und die Anzahl der Kontakte mit der Temperatur negativ korreliert. Hierfür wurden die täglichen Temperaturdaten von acht zufällig ausgewählten Wetterstationen in Deutschland verwendet.

Deutsche Wetterdienst. Tageswerte. https://opendata.dwd.de/climate_environment/CDC/observations_germany/climate/daily/kl/historical/

Für die Kontakthäufigkeit wurden die Daten aus der veröffentlichten POLYMOD-Studie verwendet. Da POLYMOD keine Kontaktdaten für monatliche Altersgruppen angibt, wurden die verfügbaren Daten für 0-1-Jährige gleichmäßig auf die 12 monatlichen Altersgruppen verteilt. Anschließend wurden die Kontakte zur Herstellung der Reziprozität neu skaliert. Die resultierende Kontaktmatrix ist in der Abbildung dargestellt.

Mossong et al. *PLOS Medicine* 2008. doi: 10.1371/journal.pmed.0050074

