

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirsevimab (Beyfortus[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Zur besseren Lesbarkeit wird in dem vorliegenden Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ig	Immunglobulin
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch
TLR	Toll-Like-Rezeptor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirsevimab
Handelsname:	Beyfortus®
ATC-Code:	J06BD08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18425763	EU/1/22/1689/001	50 mg	1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch
19483248 ¹	EU/1/22/1689/002	50 mg	1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit 2 Nadeln (FR)
Keine geplante Markteinführung	EU/1/22/1689/003	50 mg	5 Fertigspritzen für den Einmalgebrauch
18425786	EU/1/22/1689/004	100 mg	1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch
19482823 ¹	EU/1/22/1689/004	100 mg	1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch (ES)
19468272	EU/1/22/1689/005	100 mg	1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit 2 Nadeln (FR)
19468326 ^{1, 2}	EU/1/22/1689/006	100 mg	5 Fertigspritzen für den Einmalgebrauch (US)
¹ Diese Packungen sind aufgrund des Lieferengpasses von Nirsevimab vorübergehend erhältlich (gewesen). ² Der Inhalt dieser aus den USA importierten Packung entspricht der Beschreibung einer Packung mit der europäischen Zulassungsnummer EU/1/22/1689/006. Die US-amerikanische Zulassungsnummer für diese Packung lautet 761328.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hintergrund

Nirsevimab ist sowohl zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ als auch zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ zugelassen [1]. Bezüglich der ersten RSV-Saison lag aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bis zum Sommer 2024 eine Erstattungsfähigkeit für Nirsevimab in Deutschland nach § 23 Sozialgesetzbuch (SGB) V nur bei Kindern¹ vor, für die eine sogenannte Sekundärprophylaxe als Schutz vor einer schweren RSV-Infektion angezeigt ist. Gemäß G-BA weisen Kinder mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie, die begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison erforderte, oder Frühgeborene mit einem Gestationsalter bis 35 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison nicht älter als sechs Monate sind, eine Indikation zur Sekundärprophylaxe auf [2]. Für diese Kinder führte der G-BA im Jahr 2024

¹ Vereinfachend wird in dem vorliegenden Dossier für Neugeborene (bis zum 28. Lebenstag) und Säuglinge (29. Lebenstag bis zum vollendeten 12. Lebensmonat), die die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers darstellen, der Oberbegriff „Kinder“ verwendet.

ein Bewertungsverfahren durch und veröffentlichte am 15. August 2024 den Beschluss zur Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison [3]. Parallel zur Nutzenbewertung von Nirsevimab durch den G-BA beschäftigte sich ebenfalls die Ständige Impfkommission mit Nirsevimab und empfahl im Juni 2024 den Einsatz von Nirsevimab bei allen Kindern vor bzw. während ihrer ersten RSV-Saison [4]. Diese Empfehlung wurde durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit umgesetzt, wodurch Nirsevimab mit Inkrafttreten der Verordnung für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig wurde [5]. Aufgrund der neuen Erstattungssituation sieht der G-BA eine weitere Nutzenbewertung von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe während der ersten RSV-Saison – diesmal bei allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe – als notwendig an [6].

Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025 soll der Einsatz von Nirsevimab bei Säuglingen, die zwischen April und September geboren sind, möglichst im Herbst vor Beginn ihrer ersten RSV-Saison und bei Neugeborenen, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, zeitnah nach der Geburt erfolgen. Sollte die Nirsevimab-Gabe im vorgesehenen Zeitraum versäumt werden, ist dies schnellstmöglich innerhalb der ersten RSV-Saison und spätestens bis zum ersten Geburtstag des Kindes nachzuholen. Dementsprechend empfiehlt die Ständige Impfkommission die RSV-Prophylaxe bei allen Neugeborenen und Säuglingen unter einem Jahr in ihrer ersten RSV-Saison [7].

Mithilfe einer einzigen intramuskulären Injektion schützt Nirsevimab die Kinder während ihrer gesamten ersten RSV-Saison (in Deutschland üblicherweise ca. fünf Monate von November bis März) vor schweren RSV-Infektionen, sodass weniger infizierte Kinder ärztlich behandelt oder hospitalisiert werden müssen. Während für Kinder mit einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie oder bei Frühgeborenen im Alter von unter sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison mit einem Gestationsalter ≤ 35 Wochen seit 1999 der Antikörper Palivizumab zur RSV-Prophylaxe im Rahmen der ersten RSV-Saison zugelassen ist [8], bestand vor der Zulassung von Nirsevimab für alle anderen Kinder ohne diese Risikofaktoren keine Möglichkeit zum Schutz vor einer schweren RSV-bedingten Erkrankung im Rahmen der ersten RSV-Saison.

Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus

Beim RSV handelt es sich um das bedeutendste Atemwegspathogen bei Kindern: Nahezu jedes Kind infiziert sich in seinen ersten zwei Lebensjahren mit dem RSV [9]. Bei einem milden Verlauf können die Kinder an einer Infektion der oberen Atemwege oder einer Mittelohrentzündung erkranken. Das RSV kann allerdings ebenfalls zu einer schweren und potenziell lebensgefährlichen Infektion der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI) führen [9]. Zur RSV-bedingten LRTI, an der bis zu 20 % der erstmals mit dem RSV infizierten Kinder erkranken, gehören Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobronchitis und ein keuchhustenähnliches Krankheitsbild [10]. Die Bronchiolitis ist dabei mit 58 % die häufigste Ursache für eine RSV-bedingte Hospitalisierung. Außerdem weisen bei Kindern unter einem Jahr 58 % der Hospitalisierungen aufgrund einer schweren akuten Atemwegsinfektion eine RSV-Diagnose

auf. Bei Hospitalisierungen mit einer Bronchiolitis-Diagnose sind sogar 91 % RSV-bedingt [11].

Nach Schätzungen waren 2015 weltweit ca. 33 Millionen Kinder unter fünf Jahren an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt, von denen etwa 3,2 Millionen hospitalisiert werden mussten [12]. RSV ist weltweit jährlich für 66.000 bis 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich [13]. Die Bedeutung des RSV für die Gesundheit der Kinder und für das deutsche Gesundheitssystem zeigt sich vor allem in der RSV-bedingten Hospitalisierungsrate: Bei Kindern im Alter von bis zu drei Jahren lag die Hospitalisierungsrate zwischen 1999 und 2001 in Deutschland verglichen zu Parainfluenza viermal bzw. gegenüber Influenza sogar neunmal höher [14]. Insgesamt mussten zwischen 2019 und 2022 trotz der zwischenzeitlichen Corona-Schutzmaßnahmen, die eine verminderte RSV-Zirkulation zur Folge hatten, 73.178 Kinder unter einem Jahr in Deutschland aufgrund einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt werden [11].

Besonders in der Saison 2022 / 2023 wurde die Belastung des deutschen Gesundheitssystems durch RSV-Infektionen bei Kindern deutlich: Aufgrund einer hohen Anzahl an RSV-bedingten Hospitalisierungen befanden sich die Kinderkliniken am Rande der Überlastung. Kinder mussten aufgrund fehlender freier Betten in weit entfernte Kliniken verlegt oder auf der Normalstation behandelt werden, obwohl eine Intensivbetreuung erforderlich gewesen wäre. Auch tagelange Aufenthalte in der Notaufnahme waren eine Konsequenz dieser durch das RSV verursachten Notsituation [15].

Aufbau und Replikation des Respiratorischen Synzytial-Virus

Das RSV gehört zur Familie der Pneumoviridae. Das virale Genom besteht aus einer einzelsträngigen, negativorientierten, unsegmentierten Ribonukleinsäure (RNA) und kodiert für elf Proteine: Zwei Nichtstrukturproteine (NS1 und NS2), zwei Nukleokapsidproteine (N und P), einem inneren Membranhüllenprotein (M1), den Matrixproteinen M2.1 und M2.2, der L-Polymerase sowie den drei Oberflächenproteinen SH (klein hydrophobisch), G (Bindung) und F (Fusion) [16]. Aufgrund von Unterschieden in der Sequenz des G-Proteins kann das RSV in die beiden Subtypen A und B unterteilt werden, wobei beide Subtypen in einer RSV-Saison parallel zirkulieren [16]. In den meisten Jahren dominiert der Subtyp A, der mit einer höheren Pathogenität als der Subtyp B einhergeht [4, 17].

Das RSV wird mittels Tröpfcheninfektion übertragen, wobei zuerst die oberen Atemwege (Nasen-Rachen-Schleimhaut oder konjunktivale Mucosa) infiziert werden. Von dort kann sich das Virus in die unteren Atemwege ausbreiten [16]. Die Adhäsion des RSV an die Zellen erfolgt über die Bindung des viralen G-Proteins an die Glykosaminoglykane der Wirtszelle, wobei primär polarisierte, zilienträgende Epithelzellen der Atemwege und Pneumozyten vom Typ I befallen werden [18]. Daraufhin fusionieren die Membranen des Virus und der Wirtszelle mithilfe einer Konformitätsänderung des viralen F-Proteins. Ob der Zelleintritt des Virus über die Fusion mit der Plasmamembran und / oder über endozytotische Vesikel verläuft, konnte noch nicht abschließend geklärt werden [18]. Nachdem das Virus in die Wirtszelle eingedrungen ist, formt sich der Virusreplikationskomplex an innerzellulären Membranen.

Dieser Replikationskomplex besteht neben Proteinen der Wirtszelle aus der L-Polymerase, P-, M2.1-, N-Proteinen und der RNA des Virus [19]. Die synthetisierten Virusproteine sowie das umgeschriebene RNA-Genom werden zur apikalen Oberfläche der Wirtszelle transportiert. Anschließend bilden sich die Virusfilamente mithilfe des F-Proteins, die vor der Trennung von der Wirtszelle zu Viruspartikeln reifen [20]. Somit ist das F-Protein des RSV nicht nur für die Infektion der Wirtszelle von essenzieller Bedeutung, da es die Fusion mit der Zelle initiiert, sondern ebenfalls für die Reifung und Freisetzung neuer Viruspartikel verantwortlich. Zudem ist das F-Protein neben dem G-Protein der wesentliche antigene Bestandteil des RSV [16].

Immunreaktion auf das Respiratorisches Synzytial-Virus

Die Rekrutierung von Neutrophilen zählt zur ersten Antwort des angeborenen Immunsystems auf eine RSV-Infektion, ist aber auch mit einer verstärkten Schädigung des Epithels assoziiert [16]. Neutrophile exprimieren den Toll-Like-Rezeptor(TLR)-4, der an das F-Protein des RSV bindet. Die Bindung des F-Proteins an den TLR-4 beeinflusst die Immunreaktion des infizierten Kindes auf zwei Weisen: Zum einen induziert diese Bindung einen positiven Feedbackloop via Interleukin 8, der weitere Neutrophile in die Lunge und Atemwege rekrutiert. Zum anderen wird die sogenannte Netose (eine Sonderform des Zelltods von Neutrophilen) ausgelöst. Bei der Netose werden dekondensiertes Chromatin sowie granuläre Inhalte in den extrazellulären Raum freigesetzt [16]. Diese Neutrophil Extracellular Traps (NETs) binden Viruspartikel und haben daher prinzipiell antivirale Eigenschaften. Beim RSV begünstigen NETs jedoch Atemwegsobstruktionen, sodass eine vermehrte Netose bei RSV eher schädlich ist [21].

Während das angeborene Immunsystem die schnelle, aber unspezifische Antwort des Körpers auf das RSV darstellt, bekämpft das adaptive Immunsystem das Virus gezielt, aber verzögert erst wenige Tage nach der Infektion. Neben zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen geht die antivirale Antwort vor allen Dingen von Antikörper-produzierende B-Zellen aus. Dabei sind die meisten RSV-neutralisierenden Antikörper, die in dem Serum von Infizierten nachgewiesen werden können, gegen das F-Protein gerichtet [22]. Allerdings schwächt das RSV diese Antikörperabwehr, indem es beispielsweise die Interferonantwort modifiziert und somit die Funktion der B-Zellen bei Neugeborenen hemmt [16]. Ein funktionierendes Immunsystem ist zur Bekämpfung des Virus und der Verhinderung eines schweren Verlaufs mit einer LRTI essenziell. Allerdings entwickelt sich das Immunsystem bei Neugeborenen und Säuglingen noch und der mütterliche Nestschutz schützt nur teilweise in den ersten vier bis sechs Lebenswochen [4]. Daher sind besonders Kinder während der ersten sechs Lebensmonate von schweren Verläufen einer RSV-Infektion betroffen [4]. Bei einigen Kindern kommen neben dem Alter noch weitere Risikofaktoren wie eine bronchopulmonale Dysplasie dazu, doch stellen mit 80 % zuvor gesunde Kinder die Mehrheit bei den Fällen von schweren Verläufen einer RSV-Infektion [4]. Damit alle Kinder unabhängig von vorliegenden Risikofaktoren besser vor einer durch RSV hervorgerufenen LRTI und den möglichen Folgen geschützt werden können, wurde Nirsevimab entwickelt.

Wirkmechanismus von Nirsevimab

Nirsevimab ist ein neuer in-vitro-optimierter, humaner, monoklonaler Antikörper (Immunglobulin (Ig)G), der spezifisch an das F-Protein bindet und somit das RSV neutralisiert [23].

Daher ist der Schutz durch Nirsevimab vor schweren RSV-Infektionen unabhängig von der Funktionalität des Immunsystems (Immunkompatibilität) und nicht anfällig für die möglichen Fluchtmechanismen des RSV gegen die Immunantwort.

Nirsevimab bindet spezifisch und damit ausschließlich an die F-Proteinstruktur vor der Fusion des Virus mit der Zellmembran. Die Struktur des Epitops ändert sich bei der Konformitätsänderung des F-Proteins, sodass der Antikörper nicht mehr an das F-Protein nach der Fusion mit der Wirtszelle binden kann [22, 23]. Da das F-Protein durch die Bindung von Nirsevimab in der Präfusionskonformität gehalten wird, kann das Virus nicht mit der Wirtszelle fusionieren und dessen Replikation wird verhindert. Antikörper, deren Epitop spezifisch für die Präfusionsform des F-Proteins ist, weisen einen stärkeren neutralisierenden Effekt als konformitätsunabhängige Antikörper auf [22, 23]. Nirsevimab neutralisiert sowohl RSV-Subtyp A als auch Subtyp B, da das Epitop des F-Proteins hochkonserviert ist [23].

Nirsevimab zeichnet sich besonders durch eine gegenüber anderen Antikörpern deutlich verlängerte Halbwertszeit aus, die durch eine dreifache Aminosäuresubstitution in der Fc-Region von Nirsevimab erreicht wird. Dadurch ist der Serumspiegel von Nirsevimab auch nach sechs Monaten noch ausreichend hoch, um das RSV zu neutralisieren und die immunisierten Kinder vor einer LRTI zu schützen [23]. Die verlängerte Halbwertszeit von Nirsevimab wird durch eine verbesserte Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor aufgrund der modifizierten Fc-Region des IgG Nirsevimab erreicht. Der neonatale Fc-Rezeptor verlängert die Halbwertszeit von IgG verglichen mit den anderen Ig-Klassen, da IgG aufgrund der Rezeptorbindung vor dem lysosomalen Abbau geschützt wird [24]: Die Bindung des neonatalen Fc-Rezeptors an IgG erfolgt nur im leicht sauren Milieu (pH-Wert 5 bis 6), sodass die Antikörper im Serum aufgrund des physiologischen pH-Werts von 7,4 nicht gebunden werden. Gelangt IgG durch Pinozytose in die Endothelzelle, bindet der neonatale Fc-Rezeptor aufgrund der Ansäuerung in den Endosomen spezifisch Antikörper der Klasse IgG. Während ungebundene Proteine und Antikörper abgebaut werden, wird der neonatale Fc-Rezeptor mit dem gebundenen IgG mittels Exozytose aus der Zelle heraustransportiert. Aufgrund des erneut physiologischen pH-Werts werden die Antikörper wieder ins Serum freigesetzt [24]. Die Modifikation in der Fc-Region von Nirsevimab und die damit verbundene verbesserte Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor erhöht die Anzahl der recycelten Antikörper und somit deren serologische Halbwertszeit.

Fazit

Der Wirkmechanismus von Nirsevimab ist spezifisch und unabhängig von der Immunkompatibilität des Kindes. Zudem zeichnet sich Nirsevimab durch eine lange Halbwertszeit aus, wodurch eine einzige Injektion zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der gesamten RSV-Saison ausreicht. Die Bedeutung des RSV bei Kindern unter einem Jahr und die damit verbundene Belastung der pädiatrischen Gesundheits- und Krankenhausversorgung (z. B. in der schweren RSV-Saison 2022 / 2023) zeigen den Bedarf an einem verbesserten Schutz von Kindern vor schweren RSV-Infektionen. Nirsevimab bietet mit einer einzigen Injektion einen wirksamen Schutz vor einer LRTI bei einer guten Verträglichkeit. Die Deckung des Bedarfs einer einfachen und wirksamen RSV-Prophylaxe bei

allen Kindern im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison durch Nirsevimab wird durch die 2024 veröffentlichte Mitteilung der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts verdeutlicht, in der sich die Ständige Impfkommission dafür ausspricht „Nirsevimab für alle Neugeborenen und Säuglinge unabhängig von möglichen Risikofaktoren in ihrer 1. Respiratorischen Synzytial-Viren-(RSV-)Saison zu empfehlen“ [4]. Dieser Empfehlung folgt das Bundesministerium für Gesundheit, sodass seit September 2024 alle Versicherten unter einem Jahr Anspruch auf eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab haben [5].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ [1] ¹	nein	31.10.2022	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ¹ Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst alle Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Für alle Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während der ersten RSV-Saison erfolgte bereits 2024 eine Nutzenbewertung (Verfahrensnummer D-1044) mit Beschlussfassung am 15.08.2024. Bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe handelt es sich um Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, Trisomie 21 oder um Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 35 Wochen im Alter von unter sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison. Diese Kinder sind dementsprechend von dem vorliegenden Anwendungsgebiet ausgenommen. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Beyfortus[®] [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ [1]	01.08.2024
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 stammen aus der Fachinformation von Beyfortus® [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Modul 2 angegebenen Informationen wurden der Fachinformation von Beyfortus® und Synagis®, den Studienunterlagen von Beyfortus® und der referenzierten Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 08.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Information zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-042.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison). [Zugriff: 06.12.2024]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6773/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_BAnz.pdf.
4. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Epidemiologisches Bulletin, STIKO: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen. [Zugriff: 04.10.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/26_24.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
 5. Bundesamt für Justiz (2024): Bundesgesetzblatt Teil 1, Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren (RSV-Prophylaxeverordnung). [Zugriff: 04.10.2024]. URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/278/VO.html>.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nirsevimab - Prophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison (abweichend dem Therapiehinweis in Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV) 2024-09-A-013.
 7. Robert Koch-Institut (RKI) (2025): Epidemiologisches Bulletin: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025. [Zugriff: 28.01.2025]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
 8. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 08.01.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 9. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ (2013): Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol; 45(3):331-79.
 10. Meissner HC (2003): Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J; 22(2):S40-5.
 11. Wick M, Poshtiban A, Kramer R, Bangert M, Lange M, Wetzke M, et al. (2023): Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019-2022. Influenza Other Respir Viruses; 17(11):e13211.
 12. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. (2017): Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. Lancet; 390(10098):946-58.
 13. Van Royen T, Rossey I, Sedeyn K, Schepens B, Saelens X (2022): How RSV Proteins Join Forces to Overcome the Host Innate Immune Response. Viruses; 14(2):419.
 14. Forster J, Ihorst G, Rieger CH, Stephan V, Frank HD, Gurth H, et al. (2004): Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). Eur J Pediatr; 163(12):709-16.
 15. Sticht C, Klemm M (2022): Oberarzt über RSV-Welle: „Kinder sterben, weil wir sie nicht mehr versorgen können“. [Zugriff: 29.12.2024]. URL: <https://www.merkur.de/deutschland/kinderkliniken-notlage-kinder-sterben-oberarzt-rsv-virus-deutschland-intensivbetten-zr-91951022.html>.
 16. Bergeron HC, Tripp RA (2021): Immunopathology of RSV: An Updated Review. Viruses; 13(12):2478.
 17. Panning M, Forster J (2013): Respiratory-syncytial-Virus und Norovirus. Monatsschrift Kinderheilkunde; 161(12):1163-8.

18. Battles MB, McLellan JS (2019): Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*; 17(4):233-45.
19. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ (2017): Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev*; 30(1):277-319.
20. Shahriari S, Gordon J, Ghildyal R (2016): Host cytoskeleton in respiratory syncytial virus assembly and budding. *Virology*; 13(1):161.
21. Cortjens B, de Boer OJ, de Jong R, Antonis AF, Sabogal Pineros YS, Lutter R, et al. (2016): Neutrophil extracellular traps cause airway obstruction during respiratory syncytial virus disease. *J Pathol*; 238(3):401-11.
22. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. (2013): Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*; 340(6136):1113-7.
23. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. (2017): A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med*; 9(388):eaaj1928.
24. Patel DD, Bussell JB (2020): Neonatal Fc receptor in human immunity: Function and role in therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*; 146(3):467-78.