

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirsevimab (Beyfortus®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4A

*Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von
Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das
Respiratorische Synzytial-Virus während ihrer ersten
RSV-Saison*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	44
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	109

4.3.1.3.1	Mortalität – RCT	117
4.3.1.3.2	Morbidität – RCT	117
4.3.1.3.2.1	Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege	117
4.3.1.3.2.2	Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung	124
4.3.1.3.2.3	Sehr schwere Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege	131
4.3.1.3.2.4	Healthcare Resource Utilization	134
4.3.1.3.3	Ergänzende Informationen zu den Fragestellungen	137
4.3.1.3.4	Sicherheit – RCT	141
4.3.1.3.4.1	Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	145
4.3.1.3.4.2	Unerwünschte Ereignisse	148
4.3.1.3.4.3	Schwere unerwünschte Ereignisse	175
4.3.1.3.4.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	179
4.3.1.3.4.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	184
4.3.1.3.4.6	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	193
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	194
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	212
4.3.2	Weitere Unterlagen	213
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	213
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	213
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	213
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	214
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	214
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	216
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	216
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	216
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	216
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	217
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	218
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	219
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	219
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	220
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	220
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	221
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	222
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	222
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	224

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	238
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	239
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	239
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	239
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	239
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	239
4.6	Referenzliste.....	241
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		245
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		249
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		251
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		252
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		259
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		310
Anhang 4-G : Ergebnisse der Subgruppenanalysen		340
Anhang 4-H : Ergebnisse der meta-analytischen Auswertung		374

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 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab ...	15
Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung	17
Tabelle 4-3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung.....	20
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab ...	32
Tabelle 4-5: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte für die Studien MEDLEY und D5290C00003	44
Tabelle 4-6: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studie HARMONIE	45
Tabelle 4-7: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	61
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (MEDLEY) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (D5290C00003) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-17: Charakterisierung der (Studien-)Behandlung (D5290C00003) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (HARMONIE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-19: Charakterisierung der (Studien-)Behandlung (HARMONIE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-20: Beschreibung der (Teil-)Populationen der Studie MEDLEY	96
Tabelle 4-21: Beschreibung der (Teil-)Populationen der Studie D5290C00003.....	101

Tabelle 4-22: Beschreibung der Dossierpopulation der Studie HARMONIE	105
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT MEDLEY und D5290C00003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT HARMONIE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-26: Übersicht der im Dossier dargestellten Analyse-Populationen der berücksichtigten Studien	112
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden Endpunkt mit dargestellten Effektschätzern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-28: Operationalisierung der Mortalität.....	117
Tabelle 4-29: Operationalisierung der RSV-bedingten LRTI.....	118
Tabelle 4-30: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI (Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-31: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI (Sensitivitätsanalyse – lokales Labor) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-32: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI (stratifiziert mit multipler Imputation bzw. stratifiziert as observed) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-33: Operationalisierung der RSV-bedingten Hospitalisierung	124
Tabelle 4-34: Ergebnisse für RSV-bedingte Hospitalisierung (Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-35: Ergebnisse für RSV-bedingte Hospitalisierung (stratifiziert mit multipler Imputation bzw. stratifiziert as observed) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	128
Tabelle 4-36: Operationalisierung der sehr schweren RSV-bedingten LRTI.....	131
Tabelle 4-37: Ergebnisse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-38: Operationalisierung der HRU	134
Tabelle 4-39: Ergebnisse für HRU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-40: Operationalisierung der Sicherheit	141
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-42: Auflistung der UE mit Todesfolge nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-44: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Gesamtraten der schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175

Tabelle 4-46: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Gesamtraten der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-48: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Gesamtraten der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-50: Auflistung der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Gesamtrate der AESI basierend auf MedDRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-52: Auflistung des AESI basierend auf MedDRA nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-54: Auflistung der Therapieabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-55: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei den Studien MEDLEY und D5290C00003	196
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie HARMONIE	197
Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie meta-analytischen Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation).....	198
Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien MEDLEY und D5290C00003	199
Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HARMONIE	203
Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation)	205
Tabelle 4-61: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen $< 0,05$	206
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	214
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	214
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	215

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	217
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	218
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	218
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	220
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	220
Tabelle 4-73: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung	226
Tabelle 4-74: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung.....	229
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	238
Tabelle 4-76 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	246
Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE.....	247
Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane	247
Tabelle 4-79 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern	249
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MEDLEY.....	260
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie D5290C00003.....	277
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HARMONIE.....	290
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEDLEY	311
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5290C00003	319
Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONIE	326

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für RSV-bedingte Hospitalisierung in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	131
Abbildung 4-3: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentrationen von Nirsevimab (MEDI8897) und Palivizumab an Baseline, Tag 8, Tag 31, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population der MEDLEY – Teilpopulation.....	138
Abbildung 4-4: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentrationen von Nirsevimab (MEDI8897) und Palivizumab an Baseline, Tag 8, Tag 31, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population der MEDLEY – Gesamtpopulation.....	139
Abbildung 4-5: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentration von Nirsevimab (MEDI8897) an Baseline, Tag 91, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population des Nirsevimab-Arms der D5290C00003 – Teilpopulation	140
Abbildung 4-6: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentration von Nirsevimab (MEDI8897) an Baseline, Tag 91, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population des Nirsevimab-Arms der D5290C00003 – Gesamtpopulation	140
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Gesamtraten der UE in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	169
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	169
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT („Fieber“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	170
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	170
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Husten“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	171
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Nasenverstopfung“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	171

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Rhinorrhö“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	172
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)	172
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)	173
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchiolitis“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)	173
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Nasopharyngitis“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	174
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Rhinitis“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)	174
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Gesamtraten der schweren UE in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	179
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Gesamtraten der SUE in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE).....	183
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für das AESI „Hypersensibilität inklusive Anaphylaktischer Schock“ in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)	192
Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie MEDLEY der ersten RSV-Saison nach [32]	307
Abbildung 4-23: Patientenfluss der Studie D5290C00003 – Finale Analyse nach [17].....	308
Abbildung 4-24: Patientenfluss der Studie HARMONIE – Primäre Analyse nach [35]	309

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Antidrug-Antikörper
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CHD	Angeborener Herzfehler
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
GA	Gestationsalter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRU	Healthcare Resource Utilization
Ig	Immunglobulin
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention To Treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
m	Anzahl aller Kinder mit Imputation
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis
N	Anzahl aller berücksichtigten Kinder
NOCD	Neuauf tretende, chronische Erkrankung
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risk Difference
RR	Rate Ratio oder Risk Ratio
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SSW	Schwangerschaftswoche
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Beim Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) handelt es sich um das bedeutendste Atemwegspathogen bei Kindern¹: Nahezu jedes Kind infiziert sich in seinen ersten zwei Lebensjahren mit dem RSV [1]. Das RSV kann zu einer schweren und potenziell lebensgefährlichen Infektion der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI) führen [1]. 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 [2]. Bestimmte Kinder haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI als schwere Ausprägung der Infektion zu erkranken und sind daher besonders vulnerabel. Zu dieser Gruppe mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion gehören z. B. Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) ≤ 35 Wochen sowie Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Defect, CHD), Trisomie 21 oder einer Immunschwäche (siehe Modul 3A).

Nirsevimab ist zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“ zugelassen [3]. Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV (siehe Modul 2). Somit wird durch Nirsevimab eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 Sozialgesetzbuch (SGB) V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben. Nirsevimab stellt daher nur bei Kindern mit einem erhöhten Risiko eine sogenannte Sekundärprophylaxe dar, sodass ein Zusatznutzen nicht für das gesamte Anwendungsgebiet, sondern nur für die Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe abgeleitet wird. Daraus ergibt sich folgende übergeordnete Fragestellung dieses Dossiers:

Was ist der Nutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison?

In der Behandlungssituation bis September 2023 (dem Zeitpunkt des Markteintritts von Nirsevimab) war für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe zugelassen [4]. Allerdings kommt die Prophylaxe mit Palivizumab nicht für alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion infrage, sodass sich zwei Fragestellungen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) abhängig von der Eignung für eine Prophylaxe mit Palivizumab ergeben (siehe Modul 3A):

¹ Vereinfachend wird in dem vorliegenden Dossier für Neugeborene (bis zum 28. Lebensstag), Säuglinge (29. Lebensstag bis zum vollendeten 12. Lebensmonat) und Kleinkinder (2. bis zum vollendeten 3. Lebensjahr) der Oberbegriff „Kinder“ verwendet. Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst aufgrund des Einsatzes von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe im Rahmen der ersten RSV-Saison nur Neugeborene und Säuglinge.

Fragestellung 1A: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, für die eine Prophylaxe mit Palivizumab die geeignete zVT darstellt?

Fragestellung 2A: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, für die beobachtendes Abwarten die geeignete zVT darstellt?

In Modul 3A wurden bereits die Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion beschrieben und die Anzahl der Kinder in den jeweiligen Zielpopulationen auf Basis der aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von Nirsevimab und Palivizumab quantifiziert. Für Modul 4A ist diese Betrachtung nicht geeignet, da in Anlehnung an die Arzneimittel-Nutzenverordnung eine Betrachtung der Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel angebracht ist. Wie in Modul 3A aufgeführt entsprechen die Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe durch die im Herbst 2023 aktualisierte Leitlinie und den geänderten Therapiehinweis dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Palivizumab [4-6]. Die Empfehlung für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab oder Nirsevimab und somit eine Palivizumab-Eignung bei allen Frühgeborenen im Alter von bis zu sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison und einem GA von 34 Wochen plus sechs Tagen erfolgte erst durch eine Neubewertung der Versorgungslage nach der Zulassung von Nirsevimab. Daher ist es nicht sachgerecht, bei der Bewertung des Zusatznutzens und der Definition einer Palivizumab-Eignung Bezug auf Empfehlungen zu nehmen, die bereits durch die für Nirsevimab vorliegende Evidenz angepasst wurden.

Daher sind im Rahmen von Modul 4A die Empfehlungen des früheren Therapiehinweises und der Leitlinie zum Zeitpunkt der Zulassung von Nirsevimab zur Zuordnung der Palivizumab-Eignung zu berücksichtigen.

Entsprechend sind aufgrund der Zulassung von Palivizumab und der Empfehlungen des Therapiehinweises aus dem Jahr 2008 und der deutschen S2k-Leitlinie mit der letzten Aktualisierung im Jahre 2018 Kinder mit einem hämodynamisch relevanten CHD, einer BPD oder Frühgeborene im Alter von unter sechs Monaten mit einem GA von unter 29 Wochen für Palivizumab geeignet und der Fragestellung 1A zugehörig [7, 8].

Frühgeborene mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen sind dagegen genauso wie Kinder mit den anderen Risikofaktoren neuromuskuläre Grunderkrankung, schwere chronische Lungenerkrankung wie zystische Fibrose, Trisomie 21 oder Immunschwäche der Fragestellung 2A zuzuordnen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgegebenen und anerkannten Nutzendimensionen auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials, RCT).

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nirsevimab erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Mit den Studien MEDLEY (Fragestellung 1A) sowie D5290C00003 und HARMONIE (Fragestellung 2A) wurden für die beiden Fragestellungen jeweils RCT identifiziert. Als Datenquellen werden die Studienberichte sowie Zusatzauswertungen zu den im Dossier dargestellten Endpunkten herangezogen. Zusätzlich erfolgt für die Beantwortung der Fragestellung 2A für Endpunkte, die sowohl in der Studie D5290C00003 als auch in der Studie HARMONIE erhoben wurde, eine meta-analytische Auswertung der beiden Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Studienausswahl werden die in Tabelle 4-1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab

	E	Einschlusskriterien ¹	A	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	1	Kinder im ersten Lebensjahr mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	2	Behandlung mit Nirsevimab: Dosierungsschema laut Fachinformation von Beyfortus® [3]	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Endpunkte	3	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) berichtet	3	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientypen	4	RCT	4	Es handelt sich nicht um eine RCT
Studiendauer	5	Eine RSV-Saison	5	Die Studiendauer entspricht nicht den Einschlusskriterien
Publikationstypen	6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	6	Kein Studienbericht, keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern

¹ Das Einschlusskriterium Komparator wurde zur Identifizierung relevanter Studien im vorliegenden Dossier nicht verwendet, da vom G-BA mit Palivizumab und beobachtendes Abwarten zwei unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien abhängig von der Palivizumab-Eignung der Kinder festgelegt wurden. In einem nachfolgenden Schritt wird stattdessen überprüft, welcher Fragestellung (1A: Palivizumab-Eignung, 2A: Keine Palivizumab-Eignung) sich die Studienpopulation zuordnen lässt und ob die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Fragestellung korrekt umgesetzt wurde (1A: Palivizumab, 2A: beobachtendes Abwarten).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Auf Basis dieser Kriterien wurde die Studie MEDLEY identifiziert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab bei Frühgeborenen mit einem GA \leq 35 Wochen sowie Kindern mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD im Rahmen der ersten RSV-Saison

gegenüber Palivizumab verglichen wird. Entsprechend ist diese Studie Fragestellung 1A zuzuordnen. Für Fragestellung 2A konnten mit den Studien D5290C00003 und HARMONIE zwei RCT identifiziert werden, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab bei Frühgeborenen mit einem GA von 29 bis 34 Wochen plus sechs Tage (D5290C00003) bzw. bei Kindern mit einem GA ab 29 Wochen (HARMONIE) gegenüber Placebo (D5290C00003) bzw. keiner Intervention (HARMONIE) verglichen wird.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Darstellungen der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE erfolgt entsprechend dem Standard des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (siehe Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Wenn auf Basis dieser Bewertung eine Verzerrung der Daten ausgeschlossen werden kann, wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Das Design und die Methodik der drei Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2 und in Anhang 4-E beschrieben. In der Studie MEDLEY wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht, während bei der Studie D5290C00003 Nirsevimab gegenüber Placebo und bei der Studie HARMONIE gegenüber keiner Intervention verglichen wurde. Durch eine angemessene Versorgung der Studienteilnehmer im Falle einer Infektion, die mittels einer bedarfsgerechten Begleitbehandlung gewährleistet wurde, ist die zVT beobachtendes Abwarten mit dem Studienkomparator Placebo in der Studie D5290C00003 bzw. mit dem Studienkomparator keine Intervention bei der Studie HARMONIE adäquat umgesetzt. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Studien erfolgte eine meta-analytische Auswertung für die Fragestellung 2A der Studien D5290C00003 und HARMONIE. Die in den Studien und in der Meta-Analyse untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität jeweils als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Zur Beantwortung der Fragestellung 1A wurde im vorliegenden Dossier neben der gesamten MEDLEY-Studienpopulation ebenfalls eine Teilpopulation dargestellt. Diese Teilpopulation umfasst die Kinder, die gemäß den damaligen deutschen Empfehlungen [7, 8] eindeutig für Palivizumab geeignet waren und somit mit hoher Sicherheit der Fragestellung 1A mit Palivizumab als zVT zuzuordnen sind (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Dies gewährleistet eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDLEY auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Fragestellung 2A wurden die gesamte Studienpopulation sowie eine Teilpopulation der Studie D5290C00003 dargestellt. Die Kinder der Teilpopulation kennzeichnet ein Gewicht unter fünf Kilogramm zu Beginn der Studie, sodass diese Kinder mit 50 mg die korrekte Dosierung von Nirsevimab erhalten haben. Bei der Gesamtpopulation wurden die Kinder mit einem Gewicht ab fünf Kilogramm unterdosiert, da sie anstelle der zulassungskonformen 100 mg ebenfalls 50 mg Nirsevimab injiziert bekamen. Die Studie D5290C00003 schloss

gesunde Frühgeborene mit einem GA von 29 Wochen bis 34 Wochen plus sechs Tage ein, die somit trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht für Palivizumab geeignet waren und daher der Fragestellung 2A zuzuordnen sind. Außerdem wurde für die Fragestellung 2A die Dossierpopulation der Studie HARMONIE dargestellt. Bei der Dossierpopulation handelt es sich um die Kinder mit einem GA von ≤ 35 Wochen, die aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aber keine Palivizumab-Eignung aufweisen. Die übrige Studienpopulation (gesunde Kinder mit einem GA ab 36 Wochen) der Studie HARMONIE wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt, da Nirsevimab aufgrund des fehlenden erhöhten Risikos bei diesen Kindern keine Sekundärprophylaxe darstellt und nicht erstattungsfähig ist.

Da das Design der Studien D5290C00003 und HARMONIE z. B. hinsichtlich der Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte sowie die Charakteristika der eingeschlossenen Kinder der Teilpopulation bzw. Dossierpopulation ausreichend vergleichbar waren (siehe Abschnitt 4.2.5.3), konnte eine aggregierte meta-analytische Auswertung für die Fragestellung 2A durchgeführt werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Fragestellung 1A

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, die für Palivizumab geeignet sind, wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studie MEDLEY abgeleitet. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY können vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
MEDLEY – Teilpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,48 [0,07; 3,38] 0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4622 0,4624 0,5057	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,48 [0,07; 3,38] 0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4622 0,4624 0,5057	

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	1,42 [0,15; 13,50] 1,43 [0,15; 13,85] 0,4 [-1,8; 2,6]	0,7604 0,7602 0,7442	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	0,99 [0,87; 1,12] 0,96 [0,57; 1,61] -0,8 [-10,3; 8,8]	0,8767 0,8773 0,8769	
Schwere UE	0,92 [0,55; 1,55] 0,91 [0,49; 1,68] -1,2 [-9,2; 6,7]	0,7555 0,7561 0,7589	
SUE	0,88 [0,58; 1,32] 0,84 [0,50; 1,44] -2,9 [-12,2; 6,4]	0,5304 0,5329 0,5393	
AESI: Hypersensibilität ^{1,2}	-	-	
AESI: Thrombozytopenie ²	2,38 [0,12; 49,12] 2,39 [0,11; 50,21] 0,6 [-1,1; 2,3]	0,5752 0,5746 0,5031	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ^{1,2}	-	-	
AESI: NOCD	1,43 [0,06; 34,74] 1,43 [0,06; 35,34] 0,2 [-1,4; 1,7]	0,8275 0,8274 0,8156	
Therapieabbruch aufgrund von UE ¹	-	-	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Herzerkrankungen; PT: Jeglicher	0,38 [0,15; 0,93] 0,36 [0,14; 0,93] -5,4 [-11,0; 0,2]	0,0350 0,0353 0,0594	Kein größerer oder geringerer Schaden
MEDLEY – Gesamtpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,67 [0,15; 2,97] 0,67 [0,15; 3,00] -0,3 [-1,6; -0,9]	0,5969 0,5970 0,6181	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,50 [0,07; 3,54] 0,50 [0,07; 3,57] -0,3 [-1,3; 0,7]	0,4892 0,4893 0,5275	

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	2,48 [0,29; 21,10]	0,4070	Kein größerer oder geringerer Schaden
	2,49 [0,29; 21,39]	0,4064	
	0,5 [-0,5; 1,4]	0,3212	
UE	1,02 [0,94; 1,12]	0,6180	
	1,08 [0,80; 1,46]	0,6147	
	1,6 [-4,6; 7,8]	0,6166	
Schwere UE	0,99 [0,63; 1,57]	0,9666	
	0,99 [0,60; 1,63]	0,9666	
	-0,1 [-3,9; 3,7]	0,9667	
SUE	1,04 [0,73; 1,50]	0,8218	
	1,05 [0,69; 1,59]	0,8216	
	0,5 [-4,0; 5,1]	0,8205	
AESI: Hypersensibilität ²	1,49 [0,06; 36,41]	0,8076	
	1,49 [0,06; 36,66]	0,8076	
	0,1 [-0,5; 0,7]	0,7934	
AESI: Thrombozytopenie ²	2,48 [0,12; 51,49]	0,5573	
	2,49 [0,12; 51,94]	0,5571	
	0,2 [-0,4; 0,9]	0,4828	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ^{1,2}	-	-	
AESI: NOCD	2,48 [0,12; 51,49]	0,5573	
	2,49 [0,12; 51,94]	0,5571	
	0,2 [-0,4; 0,9]	0,4828	
Therapieabbruch aufgrund von UE	1,49 [0,06; 36,41]	0,8076	
	1,49 [0,06; 36,66]	0,8076	
	0,1 [-0,5; 0,7]	0,7934	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,36 [0,18; 0,72]	0,0040	Kein größerer oder geringerer Schaden
	0,34 [0,17; 0,71]	0,0040	
	-3,8 [-6,7; -0,9]	0,0098	
¹ Es traten keine Ereignisse auf. ² Es werden Ergebnisse der Erhebung der AESI basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes dargestellt. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio (Morbidität) bzw. Risk Ratio (Sicherheit); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität

Nirsevimab schützt die Kinder in der Studie MEDLEY hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI und einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Beide Ereignisse traten nur bei zwei Kindern

(0,8 %) des Nirsevimab-Arms der MEDLEY – Teilpopulation auf; bei der MEDLEY – Gesamtpopulation wurden vier (0,6 %) RSV-bedingte LRTI und zwei (0,3 %) RSV-bedingte Hospitalisierungen verzeichnet. Dadurch werden z. B. auch Aufenthalte auf der Intensivstation vermieden. Unterschiede zwischen Nirsevimab und Palivizumab zeigen sich nicht, sodass kein Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie abgeleitet wird.

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

Hinsichtlich der erhobenen Endpunkte zur Sicherheit unterscheidet sich Nirsevimab nicht von Palivizumab als Vergleichstherapie. Es besteht kein geringerer oder höherer Schaden von Nirsevimab gegenüber Palivizumab hinsichtlich der Kategorie Sicherheit. Bei Nirsevimab handelt es sich um einen gut verträglichen Antikörper, der zudem durch die nur einmalige Injektion die Behandlungsbelastung für die Kinder minimiert und dabei gleichzeitig über die gesamte Saison vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion schützt.

Fragestellung 2A

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht für Palivizumab geeignet sind, wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studien D5290C00003 und HARMONIE abgeleitet. Die Studienergebnisse können vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Verabreichung eines Placebos bzw. keiner Intervention gilt als adäquate Umsetzung der zVT beobachtendes Abwarten, da die Kinder im Krankheitsfall aufgrund der fehlenden Einschränkungen bei der Begleittherapie bestmöglich behandelt werden konnten. Zusätzlich wurde für die Ableitung des Zusatznutzens bei der Fragestellung 2A eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) vorgenommen.

Tabelle 4-3: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
D5290C00003 – Teilpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,14 [0,06; 0,31] 0,13 [0,05; 0,29] -7,7 [-11,1; -4,3]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,12 [0,03; 0,41] 0,11 [0,03; 0,40] -4,0 [-6,4; -1,5]	0,0008 0,0007 0,0016	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	0,34 [0,06; 2,00] 0,33 [0,06; 2,01] -0,7 [-2,0; 0,6]	0,2303 0,2303 0,2849	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,00 [0,94; 1,06] 0,98 [0,66; 1,45] -0,3 [-5,3; 4,8]	0,9138 0,9141 0,9139	
Schwere UE	0,48 [0,32; 0,72] 0,44 [0,28; 0,69] -7,8 [-12,4; -3,1]	0,0004 0,0004 0,0010	
SUE	0,58 [0,42; 0,79] 0,52 [0,36; 0,76] -8,9 [-14,4; -3,5]	0,0006 0,0007 0,0012	
AESI: Hypersensibilität	2,52 [0,12; 52,35] 2,53 [0,12; 52,84] 0,3 [-0,5; 1,0]	0,5500 0,5498 0,4746	
AESI: Thrombozytopenie ¹	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes	-	-	
AESI: NOCD	0,10 [0,00; 2,09] 0,10 [0,00; 2,09] -0,8 [-1,9; 0,3]	0,1383 0,1378 0,1637	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums; PT: Nasenverstopfung	2,32 [1,19; 4,52] 2,43 [1,21; 4,89] 4,6 [1,5; 7,6]	0,0139 0,0128 0,0036	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Abdominalschmerz	0,31 [0,10; 0,95] 0,31 [0,10; 0,95] -1,9 [-3,9; 0,1]	0,0409 0,0408 0,0681	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Leistenbruch	0,13 [0,03; 0,59] 0,12 [0,03; 0,58] -2,4 [-4,4; -0,5]	0,0085 0,0083 0,0151	
<i>Häufige schwere UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,40 [0,26; 0,63] 0,37 [0,23; 0,60] -8,3 [-12,7; -3,9]	< 0,0001 < 0,0001 0,0002	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,25 [0,09; 0,73] 0,25 [0,08; 0,72] -2,6 [-4,8; -0,4]	0,0111 0,0110 0,0235	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Infektion der unteren Atemwege	0,37 [0,15; 0,90] 0,36 [0,14; 0,90] -2,4 [-4,8; -0,0]	0,0286 0,0286 0,0493	
<i>Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,50 [0,35; 0,72] 0,45 [0,30; 0,69] -9,0 [-14,0; -3,9]	0,0002 0,0002 0,0005	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,31 [0,14; 0,68] 0,30 [0,14; 0,68] -3,8 [-6,7; -1,0]	0,0036 0,0035 0,0090	
D5290C00003 – Gesamtpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,27 [0,17; 0,44] 0,25 [0,15; 0,42] -6,9 [-9,7; -4,1]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,20 [0,09; 0,45] 0,19 [0,08; 0,44] -3,3 [-5,5; -1,4]	0,0001 < 0,0001 0,0005	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	0,33 [0,06; 1,97] 0,33 [0,05; 1,97] -0,4 [-1,2; 0,3]	0,2236 0,2235 0,2805	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	0,99 [0,95; 1,04] 0,94 [0,68; 1,30] -0,7 [-4,4; 3,0]	0,7162 0,7185 0,7165	
Schwere UE	0,64 [0,46; 0,87] 0,60 [0,42; 0,86] -4,6 [-8,0; -1,2]	0,0053 0,0056 0,0088	
SUE	0,66 [0,51; 0,86] 0,62 [0,45; 0,84] -5,8 [-9,7; -1,9]	0,0022 0,0024 0,0038	
AESI: Hypersensibilität	0,82 [0,20; 3,44] 0,82 [0,20; 3,46] -0,1 [-0,9; 0,7]	0,7913 0,7913 0,7975	
AESI: Thrombozytopenie ¹	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ¹	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
AESI: NOCD	0,49 [0,12; 1,97] 0,49 [0,12; 1,98] -0,4 [-1,3; 0,5]	0,3182 0,3184 0,3634	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Abdominalschmerz	0,30 [0,11; 0,81] 0,29 [0,11; 0,81] -1,5 [-2,8; -0,1]	0,0180 0,0180 0,0361	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Leistenbruch	0,12 [0,03; 0,58] 0,12 [0,03; 0,58] -1,5 [-2,6; -0,3]	0,0080 0,0079 0,0153	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankung; PT: Durch Pilze verursachte Hautinfektion	0,31 [0,10; 0,94] 0,31 [0,10; 0,94] -1,2 [-2,4; 0,1]	0,0386 0,0386 0,0667	
<i>Häufige schwere UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,59 [0,42; 0,83] 0,56 [0,38; 0,81] -4,7 [-7,9; -1,4]	0,0024 0,0026 0,0047	Kein größerer oder geringerer Schaden
<i>Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,61 [0,45; 0,81] 0,57 [0,41; 0,79] -5,8 [-9,5; -2,2]	0,0008 0,0009 0,0018	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,47 [0,26; 0,86] 0,46 [0,25; 0,86] -2,3 [-4,4; -0,3]	0,0144 0,0145 0,0260	
HARMONIE – Dossierpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,16 [0,03; 0,70] 0,15 [0,03; 0,68] -3,05 [-5,36; -0,74]	0,0157 0,0141 0,0098	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,12 [0,02; 1,00] 0,12 [0,01; 0,98] -2,03 [-3,85; -0,20]	0,0503 0,0480 0,0297	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge ¹	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,08 [0,87; 1,33] 1,12 [0,81; 1,56] 2,68 [-4,92; 10,28]	0,4905 0,5445 0,4897	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Schwere UE	1,90 [0,58; 6,24] 1,92 [0,57; 6,45] 1,20 [-0,97; 3,37]	0,2910 0,4354 0,2779	Kein größerer oder geringerer Schaden
SUE	1,19 [0,57; 2,49] 1,20 [0,55; 2,60] 0,75 [-2,49; 3,99]	0,6516 0,8002 0,6504	
AESI: Hypersensibilität	4,75 [0,23; 98,47] 4,78 [0,23; 99,91] 0,63 [-0,24; 1,51]	0,3141 0,2658 0,1560	
AESI: Thrombozytopenie ¹	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ¹	-	-	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; PT: Rhinorrhö	0,30 [0,11; 0,80] 0,29 [0,10; 0,79] -3,76 [-6,66; -0,86]	0,0163 0,0175 0,0110	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,35 [1,02; 1,80] 1,49 [1,02; 2,17] 7,22 [0,49; 13,94]	0,0383 0,0456 0,0355	
Meta-Analyse: D5290C0003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation)			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,13 [0,05; 0,37] 0,12 [0,05; 0,34] -3,63 [-5,54; -1,72]	< 0,0001 < 0,0001 0,0002	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE	1,01 [0,95; 1,07] 1,06 [0,82; 1,36] 0,61 [-3,59; 4,82]	0,8465 0,6480 0,7752	Kein größerer oder geringerer Schaden
Schwere UE	0,55 [0,38; 0,81] 0,53 [0,34; 0,80] -0,41 [-2,38; 1,56]	0,0026 0,0029 0,6832	
SUE	0,65 [0,49; 0,87] 0,61 [0,43; 0,85] -1,77 [-4,55; 1,02]	0,0035 0,0038 0,2129	
AESI: Hypersensibilität	3,46 [0,41; 29,60] 3,48 [0,41; 29,87] 0,44 [-0,13; 1,01]	0,2565 0,2556 0,1301	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; PT: Nasenverstopfung	1,84 [1,07; 3,15] 1,89 [1,08; 3,32] 2,27 [0,27; 4,28]	0,0267 0,0264 0,0264	Kein größerer oder geringerer Schaden
¹ Es traten keine Ereignisse auf. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio (Morbidität) bzw. Risk Ratio (Sicherheit); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil von Nirsevimab. Ein Zusatznutzen einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten ergibt sich für die Vermeidung RSV-bedingter LRTI und RSV-bedingter Hospitalisierungen – beides Kennzeichen eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion. Ein bedeutsamer Anteil an Kindern weist ein erhöhtes Risiko für diesen schweren Verlauf auf, war aber vor der Zulassung von Nirsevimab nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2). Für diese Kinder besteht außer einer unspezifischen, rein symptomatischen Behandlung der LRTI keine andere Therapieoption. Bei der Studie D5290C00003 sind 9 % der Kinder in der Teilpopulation, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt. Mit 9,5 % ist der Anteil in der Gesamtpopulation vergleichbar. Dem gegenüber stehen die Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab als RSV-Prophylaxe injiziert bekommen haben. Der Anteil an RSV-bedingten LRTI beträgt im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (Rate Ratio (RR): 0,14 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,06; 0,31], p-Wert: < 0,0001). Auch unter Berücksichtigung der mit Nirsevimab unterdosierten Kinder in der Gesamtpopulation (50 mg Nirsevimab anstelle von 100 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm an Tag 1) besteht der signifikante Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo bezüglich der RSV-bedingten LRTI ebenfalls in der Gesamtpopulation (RR: 0,27 [95%-KI: 0,17; 0,44], p-Wert: < 0,0001). Ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung besteht ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist sowohl für die Teilpopulation (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41], p-Wert: 0,0008) als auch für die Gesamtpopulation (RR: 0,20 [95%-KI: 0,09; 0,45], p-Wert: 0,0001) vorhanden. Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur drei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,5 % entspricht.

Die Studie HARMONIE bestätigt die Ergebnisse der Studie D5290C00003; es zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention, da signifikant weniger

RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95%-KI: 0,03; 0,70], p-Wert: 0,0157). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Dossierpopulation nur zwei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,6 % entspricht.

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) zeigt analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienbene einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung gegenüber beobachtendem Abwarten um 87 % reduziert wird (RR: 0,13 [95%-KI: 0,05; 0,37], p-Wert: < 0,0001).

Aufgrund der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen als schwerwiegende Symptome einer RSV-Infektion wird für die Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

Dem Zusatznutzen von Nirsevimab aus dem Endpunkt Morbidität stehen keine Nachteile bei allen Kategorien der Sicherheit gegenüber. Folgende Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit ergaben sich sowohl für die Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003, der Dossierpopulation der Studie HARMONIE und, sofern durchgeführt, die meta-analytische Auswertung dieser beiden Studien: Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schweren UE und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie deren nähere Betrachtung auf System Organ Class (SOC)- und Preferred Term (PT)-Ebene ergeben eine mit Placebo bzw. keiner Intervention vergleichbare gute Verträglichkeit von Nirsevimab. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab ist sowohl unmittelbar nach der Injektion als auch bezogen auf die jeweilige Beobachtungsdauer (bei der Studie D5290C00003 360 Tage) mit dem Sicherheitsprofil von Placebo bzw. keiner Intervention vergleichbar. Die beobachteten Ereignisse entsprechen jeweils dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie eingeschlossenen Kinder. Auch die nur in Einzelfällen auftretenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) verdeutlichen die gute Verträglichkeit ebenfalls bei den Ereignissen, die in einem direkten Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen (könnten). Todesfälle, die nach Meinung des Prüfarztes nicht mit dem Prüfpräparat zusammenhingen, wurden nur in Einzelfällen und nur in der Studie D5290C00003 in beiden Behandlungsarmen beobachtet.

Bei Nirsevimab handelt es sich um einen gut verträglichen Antikörper, dessen Sicherheitsprofil mit beobachtendem Abwarten vergleichbar ist. Dabei muss Nirsevimab nur einmalig verabreicht werden, minimiert somit die Behandlungsbelastung für die Kinder und schützt die Kinder gleichzeitig über die gesamte Saison vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Fragestellung 1A

Nirsevimab schützt Kinder mit einem erhöhten Risiko effektiv vor RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei gut verträglich. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie MEDLEY und somit für Kinder mit einer Eignung für Palivizumab nachgewiesen. Eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist bezüglich der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion und der Sicherheit mit Palivizumab als zVT vergleichbar. Damit der Schutz von Palivizumab während der gesamten RSV-Saison besteht, muss der Antikörper allerdings jeden Monat verabreicht werden, wohingegen bei Nirsevimab eine einmalige Gabe zu Beginn der RSV-Saison ausreicht. Dieser Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab kann im Kontext einer durch das Studienpersonal begleiteten RCT nicht abgebildet werden. Die gute Compliance innerhalb der Studie MEDLEY stellt eine ausreichend protektive Palivizumab-Konzentration im Serum sicher und reduziert die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund von verpassten oder verspäteten Palivizumab-Gaben. Im Versorgungsalltag sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund verpasster und / oder verspäteter Palivizumab-Gaben zu erwarten [9, 10], die bei Nirsevimab durch die einmalige Injektion nicht auftreten. Daher sind im Praxisalltag häufiger schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei einem Einsatz von Palivizumab als bei einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab zu erwarten. Aufgrund der guten Compliance innerhalb einer Studie und der Größe der Studienpopulation sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege bei der Studie MEDLEY im Palivizumab-Arm unwahrscheinlich – ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bezüglich der realen Wirksamkeit kann nicht quantifiziert werden.

Daher ergibt sich für die Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

Fragestellung 2A

Nirsevimab schützt Kinder mit einem erhöhten Risiko effektiv vor RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei genauso gut verträglich wie Placebo bzw. keine Intervention. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 – und somit unabhängig von der Dosierung – sowie für die Dossierpopulation der Studie HARMONIE nachgewiesen. Bestätigt wurden die Ergebnisse durch eine meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation). Das Ziel der Prophylaxe mit Nirsevimab ist die Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion, die durch LRTI und Hospitalisierungen gekennzeichnet sind. Sowohl die Anzahl an RSV-bedingten LRTI als auch an RSV-bedingten Hospitalisierungen wird durch Nirsevimab verglichen mit Placebo bzw. keiner Intervention signifikant reduziert. Für Kinder, die ein erhöhtes Risiko für diese schweren Verläufe aufweisen, aber nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet sind, ergibt sich

daher durch eine Prophylaxe mit Nirsevimab ein beträchtlicher Zusatznutzen. Diesem Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität steht kein höherer oder geringerer Schaden von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit gegenüber. Für Nirsevimab wird daher gegenüber beobachtendem Abwarten ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Fazit zum Zusatznutzen von Nirsevimab

Nirsevimab ist ein Antikörper, der mit einer einzigen Gabe alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI schützt. Sowohl bei der Studie MEDLEY als auch bei der Studie D5290C00003 traten RSV-bedingte LRTI nur in Einzelfällen auf: Unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studie MEDLEY und lediglich 1,2 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 erkrankten an einer RSV-bedingten LRTI. Nirsevimab zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie Palivizumab und ist für Kinder, die für Palivizumab geeignet sind, eine hochwirksame Therapieoption. Dabei hat Nirsevimab gegenüber dem monatlich zu injizierenden Palivizumab den Vorteil, die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal weniger zu belasten und potenzielle Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege zu verhindern, da die RSV-Prophylaxe unabhängig von der Compliance ist. Für Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne Palivizumab-Eignung bietet eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab den einzigen Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI. Die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 hatten dadurch ein um 86 % geringeres Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,14 [95%-KI: 0,06; 0,31]).

Nirsevimab schützt ebenfalls alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Bei den Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE traten RSV-bedingte Hospitalisierungen nur in Einzelfällen auf: Jeweils unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studien MEDLEY und D5290C00003 sowie der Dossierpopulation der Studie HARMONIE mussten aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden. Bei der Studie D5290C00003 hatten die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation ein um 88 % geringeres Risiko aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41]), bei der Dossierpopulation der Studie HARMONIE war das Risiko um 84 % reduziert (RR: 0,16 [95%-KI: 0,03; 0,70], p-Wert: 0,0157). Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) ergab ein 87 % geringeres Risiko gegenüber beobachtendem Abwarten (RR: 0,13 [95%-KI: 0,05; 0,37], p-Wert: < 0,0001), sodass der beträchtliche Zusatznutzen von Nirsevimab als belegt gilt.

Sofern doch eine RSV-bedingte LRTI auftrat bzw. die Kinder aufgrund einer RSV-LRTI hospitalisiert werden mussten, benötigten die mit Nirsevimab behandelten Kinder lediglich in einem Fall eine Behandlung auf der Intensivstation und nur in Einzelfällen wurde eine Beatmung erforderlich. Dagegen war bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen

schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne eine Prophylaxe häufiger eine intensivmedizinische Betreuung notwendig, wodurch Betten auf der Intensivstation und Beatmungsgeräte benötigt werden und ein höherer Aufwand für das medizinische Personal besteht. Dies wird durch Nirsevimab vermieden.

Neben dem Zusatznutzen bezüglich der Morbidität bietet Nirsevimab eine sehr gute Verträglichkeit. Nirsevimab zeigt sowohl gegenüber Palivizumab als auch gegenüber beobachtendem Abwarten eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von UE, schweren UE und SUE. Dies trifft sowohl auf den Zeitraum unmittelbar nach einer (Schein-)Injektion als auch auf die jeweilige gesamte Beobachtungsdauer (bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 360 Tage) zu. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

Ergänzend zu den im vorliegenden Dossier dargestellten RCT MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE, die die Risikofaktoren BPD, hämodynamisch relevantem CHD und Frühgeburtlichkeit berücksichtigen, liegt mit der einarmigen Studie MUSIC Evidenz für immunsupprimierte oder immundefiziente Kinder, die aufgrund ihres Immunstatus ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufweisen, vor [11]. In der Studie MUSIC wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei Kindern im Rahmen ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison untersucht, die aufgrund einer Immundefizienz, einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), einer vorherigen Organ- / Knochenmarkstransplantation oder einer immunsupprimierenden Therapie vulnerabel für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion waren. Die Kinder wiesen dabei keine weiteren Risikofaktoren wie BPD, hämodynamisch relevanter CHD oder Frühgeburtlichkeit (GA \leq 28 Wochen und jünger als ein Jahr oder GA zwischen 29 und 35 Wochen und jünger als ein halbes Jahr) auf. Bei der Studie MUSIC erhielten 48 der 100 teilnehmenden Kinder mit 50 bis 100 mg Nirsevimab die zulassungskonforme Dosierung für die erste RSV-Saison, wobei zwei dieser Kinder bereits vor ihrer zweiten RSV-Saison waren. Die Gabe von Nirsevimab schützte alle Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion – innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung traten keine RSV-bedingten LRTI auf. Dabei ist Nirsevimab auch bei immunkomprimierten Kindern gut verträglich: Nur bei zwei der 48 Kinder trat innerhalb eines Tages nach der Verabreichung von Nirsevimab ein UE auf, das aber nicht als schwer eingestuft wurde. Auch innerhalb der ersten Woche wurde nur bei elf Kindern ein UE dokumentiert [11].

Zusammenfassend schützt Nirsevimab mit einer einmaligen Gabe alle Kinder mit einem erhöhten Risiko hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der ersten RSV-Saison und ist dabei sehr gut verträglich. Für die **übergeordnete Fragestellung** des Dossiers besteht daher ein **Zusatznutzen von Nirsevimab** aufgrund der geringeren Belastung, der Vermeidung von potenziellen Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit unabhängig von der Palivizumab-Eignung für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison. Bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion, die für Palivizumab geeignet sind, und somit für die **Fragestellung 1A** besteht für Nirsevimab ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Bei Kindern, die trotz vorliegender Risikofaktoren nicht für

Palivizumab geeignet sind, und somit für die **Fragestellung 2A** wird aufgrund der Vorteile in der Kategorie Morbidität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“ [3].

Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV (siehe Modul 2). Somit wird durch Nirsevimab eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 SGB V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben. Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet stellt Nirsevimab nur bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion eine sogenannte Sekundärprophylaxe dar und ist erstattungsfähig [12]. Daraus ergibt sich folgende übergeordnete Fragestellung dieses Dossiers:

Was ist der Nutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison?

In der Behandlungssituation bis September 2023 (dem Zeitpunkt des Markteintritts von Nirsevimab) war für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe zugelassen [4]. Allerdings kommt die Prophylaxe mit Palivizumab nicht für alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion infrage, sodass sich zwei Fragestellungen mit unterschiedlichen zVT abhängig von der Eignung für eine Prophylaxe mit Palivizumab ergeben (siehe Modul 3A):

Fragestellung 1A: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, für die eine Prophylaxe mit Palivizumab die geeignete zVT darstellt?

Fragestellung 2A: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, für die beobachtendes Abwarten die geeignete zVT darstellt?

Die Bewertung des Zusatznutzen von Nirsevimab erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den vom G-BA vorgegebenen und anerkannten Nutzendimensionen auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab

	E	Einschlusskriterien ¹	A	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	1	Kinder im ersten Lebensjahr mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	2	Behandlung mit Nirsevimab: Dosierungsschema laut Fachinformation von Beyfortus® [3]	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien

	E	Einschlusskriterien ¹	A	Ausschlusskriterien
Endpunkte	3	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) berichtet	3	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientypen	4	RCT	4	Es handelt sich nicht um eine RCT
Studiendauer	5	Eine RSV-Saison	5	Die Studiendauer entspricht nicht den Einschlusskriterien
Publikationstypen	6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	6	Kein Studienbericht, keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern

¹ Das Einschlusskriterium Komparator wurde zur Identifizierung relevanter Studien im vorliegenden Dossier nicht verwendet, da vom G-BA mit Palivizumab und beobachtendes Abwarten zwei unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien abhängig von der Palivizumab-Eignung der Kinder festgelegt wurden. In einem nachfolgenden Schritt wird stattdessen überprüft, welcher Fragestellung (1A: Palivizumab-Eignung, 2A: Keine Palivizumab-Eignung) sich die Studienpopulation zuordnen lässt und ob die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Fragestellung korrekt umgesetzt wurde (1A: Palivizumab, 2A: beobachtendes Abwarten).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Begründung der gewählten Einschlusskriterien

Studienpopulation

Das gewählte Einschlusskriterium weicht von der Fachinformation für Beyfortus[®] ab, nach der alle Kinder während ihrer ersten RSV-Saison für eine Prophylaxe mit Nirsevimab infrage kommen [3]. Der G-BA sieht gemäß § 23 und § 35a Absatz 1 SGB V eine Erstattungsfähigkeit lediglich bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und somit einem Einsatz von Nirsevimab als Sekundärprophylaxe als gegeben an [12], weshalb sich die im Rahmen des Dossiers untersuchten Fragestellungen auf diese Kinder beziehen. Ein erhöhtes Risiko weisen z. B. Kinder mit einem hämodynamisch relevanten CHD, einer BPD, anderen schweren chronischen Lungenerkrankungen wie einer zystischen Fibrose und Frühgeborene mit einem GA \leq 35 Wochen auf (siehe Modul 3A) und werden daher für das vorliegende Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Nirsevimab eingeschlossen. In einem nachfolgenden Schritt wird überprüft, ob die Kinder für Palivizumab geeignet sind und somit welcher Fragestellung sie zuzuordnen sind.

In Modul 3A wurden bereits die Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion beschrieben und die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Zielpopulationen auf Basis der aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von Nirsevimab und Palivizumab quantifiziert. Für Modul 4A ist diese Betrachtung nicht geeignet, da in Anlehnung an die Arzneimittel-Nutzenverordnung eine Betrachtung der Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel angebracht ist. Wie in Modul 3A aufgeführt entsprechen die Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe durch die im Herbst 2023 aktualisierte Leitlinie und den geänderten Therapiehinweis dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Palivizumab [4-6]. Die Empfehlung für eine RSV-Prophylaxe mit

Palivizumab oder Nirsevimab und somit eine Palivizumab-Eignung bei allen Frühgeborenen im Alter von bis zu sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison und einem GA von 34 Wochen plus sechs Tagen erfolgte erst durch eine Neubewertung der Versorgungslage nach der Zulassung von Nirsevimab. Daher ist es nicht sachgerecht, bei der Bewertung des Zusatznutzens und der Definition einer Palivizumab-Eignung Bezug auf Empfehlungen zu nehmen, die bereits durch die für Nirsevimab vorliegende Evidenz angepasst wurden.

Daher sind im Rahmen von Modul 4A die Empfehlungen des früheren Therapiehinweises und der Leitlinie zum Zeitpunkt der Zulassung von Nirsevimab zur Zuordnung der Palivizumab-Eignung zu berücksichtigen.

Entsprechend sind aufgrund der Zulassung von Palivizumab und der Empfehlungen des Therapiehinweises aus dem Jahr 2008 und der deutschen S2k-Leitlinie mit der letzten Aktualisierung im Jahre 2018 Kinder mit einem hämodynamisch relevanten CHD, einer BPD oder Frühgeborene im Alter von unter sechs Monaten mit einem GA von unter 29 Wochen für Palivizumab geeignet und der Fragestellung 1A zugehörig [7, 8].

Frühgeborene mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen sind dagegen genauso wie Kinder mit den anderen Risikofaktoren neuromuskuläre Grunderkrankung, schwere chronische Lungenerkrankung wie zystische Fibrose, Trisomie 21 oder Immunschwäche der Fragestellung 2A zuzuordnen.

Intervention

Anhand der Fachinformation für Beyfortus[®] ergibt sich als Einschlusskriterium für die Intervention eine einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht unter fünf Kilogramm und von 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm [3].

Komparator

Das Einschlusskriterium Komparator wurde zur Identifizierung relevanter Studien im vorliegenden Dossier nicht verwendet, da vom G-BA zwei separate zweckmäßige Vergleichstherapien in Abhängigkeit von der Palivizumab-Eignung festgelegt wurden [12]. In einem nachfolgenden Schritt wird stattdessen überprüft, ob mit Palivizumab (Fragestellung 1A) bzw. beobachtendem Abwarten (Fragestellung 2A) der Komparator zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung in der identifizierten Studie korrekt umgesetzt ist.

Endpunkte

Die frühe Nutzenbewertung basiert auf patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder Sicherheit.

Studientyp

RCT stellen Studien mit der höchsten Evidenzstufe dar. Da RCT bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet methodisch und ethisch vertretbar sind, wurde das Einschlusskriterium dementsprechend gewählt.

Studiendauer

Nirsevimab ist indiziert zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison [3]. Daher ist ein Zusatznutzen von Nirsevimab im Rahmen einer RSV-Saison nachzuweisen, die im Normalfall fünf Monate im Winter andauert (in Deutschland häufig von November bis März).

Publikationstyp

Eine valide Bewertung des Zusatznutzens basiert auf Informationen zur Methodik und detaillierten Daten und Auswertungen, die lediglich in ausführlichen Berichten enthalten sind. Daher sind ausschließlich Studienberichte, ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister und Volltextpublikationen zu berücksichtigen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche zu Nirsevimab wurde in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 verwendet [13]. Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde dieser für die Suche in MEDLINE so abgewandt, dass sowohl die britische als auch die amerikanische Schreibweise von „randomised / randomized“ erfasst werden.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter Studien wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und das EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach Studien zu Nirsevimab durchsucht. Generelle Einschränkungen z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum wurden nicht vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Für in den anderen Suchschritten identifizierte Studien wurde zusätzlich eine Suche in den Datenbanken AMIS und EMA Clinical Data durchgeführt. Entsprechend der Dossievorlage wird hierfür keine Suchstrategie dokumentiert.

Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde über die allgemeine Suchfunktion durchgeführt. Als Suchbegriff wurde dabei „Nirsevimab“ verwendet, um verfügbare Informationen zu RCT mit Nirsevimab zu identifizieren. Die Ergebnisse der Suche auf der Webseite des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektierten zwei Personen unabhängig voneinander die in der bibliografischen und in der Registersuche identifizierten Treffer. Dabei wurden Endpunkte erst auf Volltextebene berücksichtigt.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregister-einträge wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei stets die in Tabelle 4-4 dargestellten Kriterien.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnistgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch wird in der Bewertung berücksichtigt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements. Im Sinne der Dossievorlage wurden für alle eingeschlossenen Studien Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit den Patienten-Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In den für die Bewertung des Zusatznutzen von Nirsevimab als relevant identifizierten Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE wurden folgende Patientencharakteristika erhoben:

- Alter
- Alterskategorie
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Gewichtskategorie
- Gestationsalter
- Gestationsalter-Kategorie

Zusätzlich wurden in den Studien MEDLEY und D5290C00003 folgende Patientencharakteristika erfasst:

- Abstammung
- Ethnie
- Geburtsgewicht
- Geburtsgewichtskategorie
- Mehrlingsgeburt
- Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen

Für die Studie HARMONIE liegen des Weiteren folgende Patientencharakteristika vor:

- Region
- Neugeborenes
- Zeitpunkt der Geburt
- Zeitpunkt der Randomisierung / Immunisierung

Außerdem wurden in der Studie MEDLEY folgende vorliegende Erkrankungen zu Studienbeginn erfasst:

- Bestehende Lungenerkrankung
- Angeborener Herzfehler
- Bronchopulmonale Dysplasie
- Trisomie 21
- Zystische Fibrose

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten gemäß 5. Kapitel § 3 Absatz 1 und 2 der Verfahrensordnung des G-BA. Im Folgenden werden die in den Studien MEDLEY und D5290C00003 (siehe Tabelle 4-5) sowie in der Studie HARMONIE (siehe Tabelle 4-6) erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit beschrieben.

Tabelle 4-5: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte für die Studien MEDLEY und D5290C00003

Kategorie	Endpunkt
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (innerhalb der Sicherheit erhoben)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege¹ • RSV-bedingte Hospitalisierung • Healthcare Resource Utilization²
Sicherheit ³	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse⁴
<p>¹ Es werden alle RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege erfasst, die ambulant oder stationär behandelt wurden. Im vorliegenden Dossier setzt die RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege immer eine ärztliche Behandlung voraus.</p> <p>² Der Endpunkt Healthcare Resource Utilization beschreibt in dem vorliegenden Dossier die Einzelkomponenten „Anzahl der Intensivstationsaufenthalten“, „Anzahl der Beatmungen“ und „Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren“.</p> <p>³ Gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgt die Darstellung der einzelnen Endpunkte zur Sicherheit jeweils als Gesamtrate der Ereignisse und aufgeschlüsselt nach System Organ Class und Preferred Term.</p> <p>⁴ Da bei der Studie D5290C00003 die Studienbehandlung einmalig an Tag 1 verabreicht wurde, erfolgt die Darstellung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ lediglich bei der Studie MEDLEY.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>	

Tabelle 4-6: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studie HARMONIE

Kategorie	Endpunkt
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (innerhalb der Sicherheit erhoben)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • RSV-bedingte Hospitalisierung • Sehr schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege • Healthcare Resource Utilization¹
Sicherheit ^{2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
<p>¹ Der Endpunkt Healthcare Resource Utilization beschreibt in dem vorliegenden Dossier die Einzelkomponenten „Anzahl der Intensivstationsaufenthalten“, „Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren“ und „Anzahl an intravenösen Flüssigkeitszufuhren“.</p> <p>² Gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgt die Darstellung der einzelnen Endpunkte zur Sicherheit jeweils als Gesamtrate der Ereignisse und aufgeschlüsselt nach Organsystemen und Einzelereignissen.</p> <p>³ Da einzig im Interventionsarm an Tag 1 eine Dosis von Nirsevimab verabreicht wurde, erfolgt im Dossier keine Darstellung bzgl. Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>	

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Die Auswertung aller im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte erfolgt aufgrund vergleichbarer Beobachtungszeiten innerhalb der Studienarme in Form von Responder-Analysen. Die Analysen zu den nachfolgend gelisteten Endpunkten umfassen daher Angaben zu:

- Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis (n) / Anzahl aller berücksichtigten Kinder (N) [%]
- Risk Ratio oder Rate Ratio⁶ (RR) inklusive 95%-KI
- Odds Ratio (OR) inklusive 95%-KI
- Risk Difference (RD) inklusive 95%-KI
- p-Wert des RR, des OR und der RD

Während die Analysen in der Endpunktkategorie Morbidität auf der Intention-To-Treat-(ITT-)Population beruht, erfolgt die Auswertung für die Sicherheitspunkte anhand der As-

⁶ Mithilfe des Poisson-Regressionsmodells wird ein Rate Ratio als Effektschätzer berechnet. Dieses ist analog zum Risk Ratio zu interpretieren, sodass für beide Ratios die identische Abkürzung verwendet wird.

Treated-Population (siehe Tabelle 4-26). Alle Auswertungen erfolgen bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 jeweils für eine Teilpopulation sowie die Gesamtpopulation der Studie (siehe Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21). Bei der Studie HARMONIE werden einzig die Ergebnisse der Dossierpopulation dargestellt (siehe Tabelle 4-22). Der Auswertungszeitraum der dargestellten Endpunkte richtet sich bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 nach den präspezifizierten Angaben des jeweiligen Studienprotokolls. Bei den abgeschlossenen Studien MEDLEY und D5290C00003 werden für die Sicherheitsendpunkte alle Ereignisse, die innerhalb des gesamten Behandlungs- und Beobachtungszeitraums und somit bis Tag 361 aufgetreten sind, berücksichtigt. Die Auswertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität erfolgt nur während der RSV-Saison und somit bis Tag 151. Da es sich bei der Studie HARMONIE um eine laufende Studie handelt, werden nur die Daten, die bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023) gleichbedeutend mit dem Ende der RSV-Saison erhoben wurden, sowohl in den Sicherheits- als auch in den Morbiditätspunkten berücksichtigt. Aufgrund des festgelegten Endzeitpunkts des Beobachtungszeitraums und eines möglichen Studieneinschlusses der Kinder vor und während der RSV-Saison, ergeben sich unterschiedliche Beobachtungsdauern bei der Studie HARMONIE.

Mortalität

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Patientenrelevanz und Validität

Eine RSV-Infektion kann in schweren Fällen tödlich verlaufen. Das RSV ist weltweit jährlich für 66.000 bis 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich [14]. In einer britischen Studie starben ca. 1,7 % der hospitalisierten Kinder mit einer nachgewiesenen RSV-Infektion trotz der Beatmung und der unterstützenden Therapie im Krankenhaus [15]. Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge sind uneingeschränkt patientenrelevant und valide.

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der UE erfasst. Es werden alle Studienteilnehmer mit einem tödlich verlaufenden UE von Tag 1 bis Tag 361 bzw. bei der Studie MEDLEY gegebenenfalls nur bis zum Tag vor Verabreichung der ersten Dosis für die zweite RSV-Saison (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 zur Beschreibung des Studiendesigns) gezählt. Bei der Studie HARMONIE werden alle Kinder mit einem Ereignis von Tag 1 bis zum Data Cut-Off am 28.02.2023 gezählt.

Darstellung im Dossier

- Gesamtrate der UE mit Todesfolge

Morbidität

Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Patientenrelevanz und Validität

Im Anwendungsgebiet von Nirsevimab ist das Ziel die Prävention von RSV-bedingten Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern [3]. Eine RSV-bedingte LRTI kennzeichnet einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion, die eine intensivmedizinische Betreuung erfordern kann und im schlimmsten Fall tödlich verläuft. Zahlreiche Symptome wie Atemgeräusche (Knistern, Keuchen oder Rasseln), Sauerstoffmangel (Hypoxämie) und / oder eine erhöhte Atemfrequenz charakterisieren die RSV-bedingte LRTI und sind sehr belastend für die erkrankten Kinder und ihre Eltern oder andere betreuende Personen (siehe Modul 3A). Der G-BA sieht die ärztlich behandelte RSV-Infektion als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität an [16]. Aufgrund klar definierter, objektiver und dokumentierter Kriterien zur Diagnose einer LRTI und eines Nachweises des RSV per Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) handelt es sich bei der RSV-bedingten LRTI um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung

In den Studien MEDLEY und D5290C00003 wurden alle RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 361 (Ende der Beobachtungsphase) erfasst. Die Ärzte überprüften bei allen Kindern, die aufgrund einer Atemwegserkrankung ambulant oder stationär vorstellig wurden, ob die unteren Atemwege betroffen sind und somit eine LRTI vorliegt. Bei einer LRTI mussten Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) sowie mindestens eines der folgenden Symptome bei der Untersuchung der Kinder ohne vorliegende BPD oder einem CHD dokumentiert worden sein:

- Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: ≥ 40 Atemzüge/min).
- Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: ≤ 1800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von $< 95\%$, > 1800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von $< 92\%$).
- Klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen, inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war.

Für Kinder mit einer BPD oder einem CHD waren in der Studie MEDLEY aufgrund einer bereits vorliegenden Schädigung der Atemwege leicht modifizierte Kriterien zur Charakterisierung einer RSV-bedingten LRTI definiert. Neben mindestens einem neu auftretenden oder verschlimmerten Atemgeräusch (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) musste mindestens eines der folgenden Symptome dokumentiert worden sein:

- Eine um mindestens 20 % erhöhte Baseline-Atemfrequenz im Ruhezustand, wobei die Atemfrequenz ebenfalls höher als die altersspezifischen Grenzwerte bei Kindern ohne eine vorliegende Lungenerkrankung sein muss (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: ≥ 40 Atemzüge/min).
- Hypoxämie
 1. Ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: eine Sauerstoffsättigung von < 95 % oder eine Abnahme der Sättigung um 5 % verglichen mit Baseline bei Kindern mit einer Baseline-Sauerstoffsättigung von < 95 % oder
 2. Akuter dokumentierter Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff oder
 3. Erhöhter Bedarf an Sauerstoff verglichen mit Baseline.
- Klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen, inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war.
- Verschreibung neuer oder verglichen mit Baseline eine höhere Dosis bestehender Medikamente (z. B. Bronchodilatoren, Steroide, Diuretika, kardiale Medikation).

Bei allen Kindern mit einer LRTI wurde ein Nasenabstrich innerhalb von zwei Tagen nach der ärztlichen Untersuchung / Diagnose vorgenommen und das Kind per RT-PCR auf eine RSV-Infektion getestet. Nur Kinder mit einem positiven Nachweis auf RSV wurden bei dem Endpunkt RSV-bedingte LRTI berücksichtigt.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 151⁷

Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung

Patientenrelevanz und Validität

Hospitalisierungen werden notwendig, wenn Krankheitssymptome durch eine ambulante Behandlung nicht mehr ausreichend versorgt werden können. Bei einer RSV-bedingten LRTI kann z. B. eine zu niedrige Sauerstoffsättigung aufgrund der Atemnot eine Beatmung erfordern oder die Kinder benötigen eine stetige intravenöse Flüssigkeitsversorgung, da sie die orale Aufnahme verweigern (siehe Modul 3A). Der G-BA sieht die Hospitalisierung bei einer RSV-

⁷ Da sich die Fragestellung des Dossiers auf den Zeitraum innerhalb der RSV-Saison bezieht und Infektionen außerhalb dieses Zeitraums eher die Ausnahme darstellen, wird im Rahmen der Auswertung für den Endpunkt RSV-bedingte LRTI nur der Zeitraum innerhalb der Saison und somit Tag 1 bis Tag 151 betrachtet.

Infektion als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität an [16]. Aufgrund klar definierter, objektiver und dokumentierter Kriterien für eine RSV-bedingte Hospitalisierung und eines Nachweises von RSV handelt es sich um einen validen Endpunkt.

MEDLEY und D5290C00003

Operationalisierung

In den Studien MEDLEY und D5290C00003 wurden alle RSV-bedingten Hospitalisierungen von Tag 1 bis Tag 361 (Ende der Beobachtungsphase) erfasst. Eine RSV-bedingte Hospitalisierung war definiert als Hospitalisierung aufgrund einer Atemwegserkrankung mit einem positiven RSV-Test innerhalb von zwei Tagen vor oder nach der Krankenhauseinweisung (primäre Hospitalisierung) oder als neues Auftreten von respiratorischen Symptomen bei einem bereits hospitalisierten Kind, wobei eine objektive Bestimmung der Verschlechterung des respiratorischen Status und ein RSV-Nachweis nötig waren (nosokomiale Hospitalisierung).

Primäre Hospitalisierung

Bei allen Kindern, die aufgrund einer respiratorischen Infektion (obere oder untere Atemwege) stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden, musste innerhalb von zwei Tagen vor oder nach der Hospitalisierung per RT-PCR auf eine RSV-Infektion getestet werden. Bei einem RSV-Nachweis zählte dieses Ereignis als RSV-bedingte Hospitalisierung. RSV-bedingte Todesfälle (Nachweis mittels einer Autopsie oder aufgrund der Krankheitsgeschichte und der virologischen Evidenz) wurden ebenfalls im Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung erfasst.

Nosokomiale Hospitalisierung

Kinder, die aufgrund einer (nicht-)respiratorischen Erkrankung stationär behandelt wurden und deren RSV-Test negativ war, könnten sich nosokomial und somit während ihres Krankenhausaufenthalts mit dem RSV infiziert haben. Anzeichen einer neu auftretenden LRTI (z. B. Retraktionen oder Atemgeräusche) während der Hospitalisierung und eine objektive Dokumentation der Verschlechterung des respiratorischen Status (neuer Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff, erhöhter Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff bei einer bereits bestehenden Sauerstoffzufuhr aufgrund der neuen Symptome oder Bedarf an einer mechanischen Beatmung) waren die Voraussetzungen für einen Test auf RSV, der innerhalb von etwa zwei Tagen nach der dokumentierten Verschlechterung des respiratorischen Status erfolgen musste. Wurde bei diesen Kindern RSV nachgewiesen, lag eine nosokomiale RSV-bedingte Hospitalisierung vor. Bei Kindern mit einer Hospitalisierung aufgrund einer Infektion der oberen oder unteren Atemwege musste das Kind zum respiratorischen Baseline-Status zurückkehren oder die vorher bestehende respiratorische Erkrankung ausgestanden sein, bevor eine nachfolgende respiratorische Verschlechterung aufgrund der nosokomialen RSV-bedingten Hospitalisierung bestimmt werden konnte. Bei einem RSV-Nachweis mittels RT-PCR wurden die Tage ab Beginn der respiratorischen Verschlechterung im Krankenhaus der nosokomialen Hospitalisierung zugeordnet.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis Tag 151⁸

HARMONIE

Operationalisierung

Alle Hospitalisierungen der Kinder werden während der Studiendauer von einem Jahr in Frankreich und Deutschland bzw. zwei Jahren im Vereinigten Königreich über ein eDiary an das Studienpersonal übermittelt. Daraufhin überprüft der Prüfarzt, ob es sich um eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-bedingten LRTI handelt. Das Testen auf RSV wird als Routineuntersuchung im Krankenhaus erwartet. Zudem erinnert die Studienteilnahme-Karte an die Testung. Eine LRTI liegt bei diesen dokumentierten Symptomen vor:

- Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen)
- Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: ≥ 40 Atemzüge/min)
- Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: eine Sauerstoffsättigung von < 95 %)

Darstellung im Dossier

- Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023)

Sehr schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Patientenrelevanz und Validität

Eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI liegt bei hospitalisierten Kindern mit einer sehr niedrigen Sauerstoffsättigung vor, die daher zusätzlichen Sauerstoff benötigen. Der G-BA sieht generell die Hospitalisierung bei einer RSV-Infektion als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität an [16]. Aufgrund klar definierter, objektiver und dokumentierter Kriterien für eine RSV-bedingte Hospitalisierung, die Sauerstoffsättigung und -gabe sowie eines Nachweises von RSV handelt es sich um einen validen Endpunkt.

Operationalisierung

Der Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte LRTI wird bei der Studie HARMONIE erhoben und die Operationalisierung erfolgt analog zu der RSV-bedingten Hospitalisierung. Zusätzlich muss

⁸ Da sich die Fragestellung des Dossiers auf den Zeitraum innerhalb der RSV-Saison bezieht und Infektionen und somit RSV-bedingte Hospitalisierungen außerhalb dieses Zeitraums eher die Ausnahme darstellen, wird im Rahmen der Auswertung für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung nur der Zeitraum innerhalb der Saison und somit Tag 1 bis Tag 151 betrachtet.

allerdings eine Sauerstoffsättigung $< 90\%$ zu irgendeinem Zeitpunkt während der Hospitalisierung vorliegen und zusätzlicher Sauerstoff verabreicht werden.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Kinder mit einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023)

Healthcare Resource Utilization

Patientenrelevanz und Validität

Die Healthcare Resource Utilization (HRU) stellt einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation dar. Dies wurde durch den G-BA bestätigt, der die Komponenten der HRU wie die Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung und der Intensivbehandlung der Endpunktkategorie Morbidität zuordnete [16].

MEDLEY und D5290C00003

Operationalisierung

In den Studien MEDLEY und D5290C00003 wurden die HRU von allen RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 361 und somit dem Ende der Beobachtungsphase erfasst. Nach Protokoll wurden innerhalb der HRU die Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen und ambulanten Versorgungen einer RSV-bedingten LRTI, die Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation sowie die Anzahl und Dauer der Beatmungen und zusätzlichen Sauerstoffzufuhren erhoben. Zusätzlich wurde noch unterschieden, ob die Behandlungen initial begonnen wurden oder ob sie intensiviert werden mussten. Von Tag 1 bis Tag 151 wurden außerdem die Anzahl und die Dauer der Einnahme von verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Medikamenten erfasst. Aufgrund der geringen Anzahl der RSV-bedingten LRTI werden im vorliegenden Dossier die folgenden Parameter zur HRU dargestellt:

- Anzahl der Intensivstationsaufenthalte
- Anzahl der Beatmungen (mechanische Beatmung oder Continuous Positive Airway Pressure (CPAP))
- Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren

Darstellung im Dossier

- Anteil der einzelnen HRU an allen dokumentierten RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 151

HARMONIE

Operationalisierung

Die HRU wird von allen RSV-bedingten Hospitalisierungen während der gesamten Studiendauer von einem Jahr in Frankreich und Deutschland bzw. zwei Jahren im Vereinigten

Königreich erfasst. Nach Protokoll werden innerhalb der HRU die Dauer der Hospitalisierungen, die Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation sowie die Anzahl der zusätzlichen Sauerstoffzufuhren und die Anzahl an intravenösen Flüssigkeitsgaben erhoben. Aufgrund der geringen Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen werden im vorliegenden Dossier die folgenden Parameter zur HRU dargestellt:

- Anzahl der Intensivstationsaufenthalte
- Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren
- Anzahl an intravenösen Flüssigkeitsgaben

Darstellung im Dossier

- Anteil der einzelnen HRU an allen dokumentierten RSV-bedingten Hospitalisierungen von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023)

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz und Validität

Die Endpunktkategorie Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung der UE dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt die Endpunktkategorie Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Kindes und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.

MEDLEY und D5290C00003

Operationalisierung

In den Studien MEDLEY und D5290C00003 wurden die UE einschließlich der schweren UE und SUE von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (maximal 30 Tage vor der Randomisierung an Tag 1) bis zum Ende der Beobachtungsphase (Tag 361) bzw. bei der Studie MEDLEY gegebenenfalls nur bis zum Tag vor Verabreichung der ersten Dosis für die zweite RSV-Saison (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 zur Beschreibung des Studiendesigns) erfasst. Abweichend dazu wurden die AESI im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 361 bzw. bei der Studie MEDLEY gegebenenfalls nur bis zum Tag vor Verabreichung der ersten Dosis für die zweite RSV-Saison dokumentiert. Im vorliegenden Dossier werden bei allen Endpunkten zur Sicherheit und somit alle UE erst nach Verabreichung der Studienmedikation (ab Tag 1) berücksichtigt. Die Bewertung des Schweregrads der UE basierte auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 galt als schweres UE.

Als SUE wurden Ereignisse definiert, die

- zum Tod führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten,
- mit einer relevanten oder anhaltenden Behinderung / Beeinträchtigung endeten,
- einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie bei den Nachkommen zur Folge hatten oder
- ein medizinisch wichtiges Ereignis waren, die das Kind gefährden konnten oder einen medizinischen Eingriff erforderten (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern).

Zur Klassifikation von UE wurde das Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in der Version 21.0 (D5290C00003) und ab Version 22.0 (MEDLEY) herangezogen. Zusätzlich wurden in den Studienprotokollen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert.

Darstellung im Dossier

- Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund UE⁹
- Gründe für UE-bedingte Therapieabbrüche auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)
- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind
- AESI

HARMONIE

Operationalisierung

In der Studie HARMONIE werden die UE bis Tag 366 dokumentiert. Die SUE werden im Vereinigten Königreich bis Tag 731 erhoben. Ein UE kann einen Schweregrad von I bis III aufweisen, wobei schwere UE durch einen Schweregrad III gekennzeichnet sind. Die Schweregrade zur Bewertung der Intensität der UE basieren auf der „FDA Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in

⁹ Da bei der Studie D5290C00003 die Studienbehandlung einmalig an Tag 1 verabreicht wurde, erfolgt die Darstellung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ lediglich bei der Studie MEDLEY.

Preventive Vaccine Clinical Trials, September 2007“ und für die vorliegende Studie angepasst. Die Definition der einzelnen Schweregrade lautet folgendermaßen:

- Schweregrad I: Ein kurzzeitiges UE, das höchstens eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention benötigt. Das Ereignis schränkt grundsätzlich die alltäglichen Aktivitäten nicht ein.
- Schweregrad II: Ein UE, das üblicherweise durch eine entsprechende Behandlung gelindert werden kann. Das Ereignis führt zu Unwohlsein und beeinflusst daher die alltäglichen Aktivitäten, stellt dabei aber weder eine relevante noch eine dauerhafte Gefahr für das Kind dar.
- Schweregrad III: Ein UE, das die alltäglichen Aktivitäten unterbricht, den klinischen Zustand erheblich beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Intervention erfordern kann.

Zur Klassifikation von UE wurde das MedDRA in der Version 25.0 herangezogen. Zusätzlich wurden im Studienprotokoll unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert.

Darstellung im Dossier

- Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE
- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind
- AESI

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung¹⁰ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

¹⁰ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹¹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{12, 10} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, das die Ergebnisse mehrerer Einzelstudien, die die gleiche Fragestellung bearbeiten, quantitativ zusammenfasst. Dies erhöht die Aussagekraft der Ergebnisse.

Fragestellung 1A

Mit der Studie MEDLEY liegt nur eine RCT zur Beantwortung der Fragestellung 1A vor. Daher wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

¹¹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Fragestellung 2A

Mit den Studien D5290C00003 und HARMONIE liegen zwei Studien zur Beantwortung der Fragestellung 2A vor, deren jeweilige Teilpopulation, Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte vergleichbar ist. Hinsichtlich der im Dossier dargestellten Teilpopulationen der beiden Studien gilt, dass sowohl in der Studie D5290C00003 als auch in der Studie HARMONIE die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab, zulassungskonform dosiert, bei gesunden Frühgeborenen mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen untersucht wurde. Die für eine Meta-Analyse notwendige Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen zeigt sich bei einer näheren Betrachtung der Charakteristika der eingeschlossenen Kinder (siehe Tabelle 4-16 und Tabelle 4-18): Das durchschnittliche GA beträgt bei den nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulationen der Studien HARMONIE und D5290C00003 jeweils etwa 33 Wochen. Bei Studienbeginn sind die Kinder etwa drei (D5290C00003) bzw. vier (HARMONIE) Kilogramm schwer und etwa zwei (D5290C00003) bzw. vier (HARMONIE) Monate alt. Mit Placebo bzw. keiner Intervention wird Nirsevimab bei beiden Studien nicht gegen eine pharmakologisch wirksame Substanz verglichen. Mit der RSV-bedingten Hospitalisierung und der Erfassung von unerwünschten Ereignissen liegen vergleichbar erhobene Endpunkte vor. Aus diesen Gründen ist grundsätzlich eine meta-analytische Auswertung der Studien HARMONIE und D5290C00003 sachgerecht.

Bei genauerer Betrachtung fallen einige Unterschiede in den Charakteristika bzw. dem Design der beiden Studien auf, die im Hinblick auf die Meta-Analyse zu berücksichtigen sind. Während es sich bei der Studie D5290C00003 um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie handelt, kennzeichnet die Studie HARMONIE das offene Studiendesign, wobei der Kontroll-Arm keine Intervention erhielt. Ein weiterer Unterschied besteht in dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Gabe der Studienmedikation. Während bei der Studie D5290C00003 alle Kinder zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab bzw. Placebo verabreicht bekommen haben, konnten die Kinder bei der Studie HARMONIE auch während der RSV-Saison eingeschlossen und mit Nirsevimab behandelt werden. Dieses unterschiedliche Studiendesign sowie die Tatsache, dass es sich bei der Studie HARMONIE um eine laufende Studie handelt, resultiert in unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studien. Die Beobachtungsdauer bei der Studie D5290C00003 beträgt bei beiden Behandlungsarmen im Median 350 Tage (siehe Tabelle 4-17), während bei der Studie HARMONIE die Kinder im Median nur etwa 2,4 Monate beobachtet wurden (siehe Tabelle 4-19). Folglich werden bei den Sicherheitsendpunkten der Studie D5290C00003 die Ereignisse, die nahezu in einem kompletten Jahr auftreten, berücksichtigt, wie es im Studienprotokoll präspezifiziert war. Dagegen nehmen bei der Studie HARMONIE die Kinder maximal seit sechs Monaten seit der Studie teil. Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten haben konsequenterweise Auswirkungen auf die Anzahl an dokumentierten Ereignissen zwischen den beiden Studien. Zusätzlich liegt für die Studie HARMONIE aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Sicherheit vor, während dieses in der Studie D5290C00003 als niedrig einzuschätzen ist.

Beim Morbiditätsendpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung sind die abweichenden Beobachtungsdauern ebenfalls von Bedeutung. Während bei der Studie D5290C00003 mit

150 Tagen mutmaßlich die gesamte RSV-Saison bei jedem Kind berücksichtigt wird, da die Kinder zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab bzw. Placebo erhalten haben, ist bei der Studie HARMONIE aufgrund des Studieneinschlusses sowohl vor als auch während der RSV-Saison keine Betrachtung der kompletten RSV-Saison bei jedem Kind möglich. Die daraus resultierenden Abweichungen der Beobachtungsdauern innerhalb der Studienarmen von HARMONIE mit jeweils einem Minimum von 0 Monaten und einem Maximum von etwa sechs Monaten wird durch ein Offset bei der Berechnung der Morbiditätsendpunkte Rechnung getragen.

In beiden Studien ist hinsichtlich des Endpunkts RSV-bedingte Hospitalisierung von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da die objektiv messbaren Ereignisse nicht von einem offenen bzw. verblindeten Studiendesign beeinflusst werden.

Bei den schweren UE ist die abweichende Operationalisierung bei den Studien D5290C00003 und HARMONIE anzumerken. Während bei der Studie D5290C00003 ein schweres UE einen CTCAE-Grad von ≥ 3 aufweist, werden die UE bei der Studie HARMONIE in die Schweregrade I bis III eingestuft und gelten bei einem Schweregrad von III als schwer. Da ein UE bei einem Schweregrad III als „Ein UE, das die alltäglichen Aktivitäten unterbricht, den klinischen Zustand erheblich beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Intervention erfordern kann“ definiert ist, ist von einer Vergleichbarkeit der schweren UE bei den beiden Studien trotz der abweichenden Operationalisierung auszugehen.

Abschließend sind die beschriebenen Unterschiede als sehr gering einzustufen; sie stehen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) nicht entgegen.

Insgesamt erachtet es Sanofi daher als angemessen, die folgenden Endpunkte der Studien D5290C00003 und HARMONIE im Rahmen einer Meta-Analyse zusammenzufassen und für die Betrachtung des Zusatznutzens von Nirsevimab heranzuziehen¹³:

- RSV-bedingte Hospitalisierung
- UE mit Todesfolge
- Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE
- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien bei beiden Studien erfüllt sind¹⁴
- AESI

¹³ Eine meta-analytische Auswertung für die Subgruppen, die mit den gleichen Subgruppenmerkmalen bei den Studien D5290C00003 und HARMONIE präspezifiziert waren (Geschlecht, Alter bei Randomisierung und Gestationsalter), erfolgt, sofern die Vorgaben der Modulvorlage in beiden Einzelstudien erfüllt waren.

¹⁴ Dies ist in den unterschiedlichen Beobachtungszeiten und Verzerrungspotenzialen begründet.

Aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen und Erfordernisse für die Auswertung der Studien sowie die ggf. abweichenden Verzerrungspotentiale (siehe oben) erscheint es zielführend, die Effekte zunächst für jede Studie separat zu berechnen und dann erst im Rahmen einer aggregierten Meta-Analyse zusammenzufassen.

Die Meta-Analyse wird für die in den Einzelstudien ermittelten Effektschätzer (RR, OR und RD) und dem entsprechenden Standardfehler durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien ($n = 2$) wird die Berechnung des Gesamteffektes mittels eines gemischten linearen Modelles mit festen Effekten unter Verwendung der gewichteten inversen-Varianz (inverse-variance weighted method) durchgeführt. Der Heterogenitätsparameter τ^2 wird mit der Paule-Mandel-Methode berechnet; zusätzlich wird als Heterogenitätsmaß Cochran's Q und der dazugehörige p-Wert berechnet. Weiterhin wurde das Heterogenitätsmaß I^2 ermittelt und die Ergebnisse als Forest Plot visualisiert.

Die Ergebnisse der meta-analytischen Auswertung für die Effektschätzer OR und RD werden in Anhang 4-H dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

MEDLEY und D5290C00003

Damit eine LRTI als RSV-bedingt galt, musste das RSV im Zentrallabor mittels RT-PCR nachgewiesen werden. Das Studienprotokoll der Studie D5290C00003 sah eine zusätzliche Analyse der RSV-bedingten LRTI vor, bei der die RSV-Infektion im lokalen oder zentralen Labor bestätigt wurde. Im vorliegenden Dossier werden als RSV-bedingte LRTI primär im Zentrallabor nachgewiesene RSV-Infektionen berücksichtigt. Als Sensitivitätsanalyse werden zudem die RSV-bedingten LRTI, deren Nachweis im lokalen Labor erfolgte, dargestellt.

Bei der Studie D5290C00003 war als Hauptanalyse für die Responder-Analysen der Endpunkte RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierung ein Poisson-Regressionsmodell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter bei Randomisierung und der Hemisphäre und einer multiplen Imputation fehlender Daten mithilfe der Ereignisrate im Placebo-Arm vorgesehen. Zusätzlich waren zahlreiche Sensitivitätsanalysen wie verschiedene Imputationsmethoden oder alternative

statistische Auswertungen (z. B. eine Time-To-Event-Analyse anstelle einer Responder-Analyse) für die Endpunkte RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierung präspezifiziert, die gemäß des Studienberichts vergleichbare Ergebnisse bezüglich der gesamten Studienpopulation zeigen [17].

Aufgrund der wenigen Ereignisse und der geringen Anzahl an Patienten, bei denen die RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierung nicht für die gesamten 150 Tage dokumentiert werden konnten und bei denen Ergebnisse für die fehlende Beobachtungszeit imputiert werden mussten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1 und Abschnitt 4.3.1.3.2.2), wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung der zahlreichen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen und somit z. B. der Verwendung verschiedener Imputationsmethoden verzichtet. Im Dossier wird für die RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierung die präspezifizierte Hauptanalyse (Poisson-Regressionsmodell mit Stratifizierung und multipler Imputation) präsentiert. Zusätzlich erfolgte eine Analyse mithilfe eines stratifizierten Poisson-Regressionsmodells, worin die vorliegenden Daten aller Kinder wie beobachtet (as observed) eingingen. Eine weitere Analyse basierte auf einem Poisson-Regressionsmodell (as observed) ohne Stratifizierung.

Die Analyse der RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierung bei der Studie MEDLEY erfolgt aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.) und aufgrund einer fehlenden präspezifizierten Analyse zur Berechnung von Effektschätzern einzig mittels eines Poisson-Regressionsmodells (as observed) ohne Stratifizierung. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wird auch die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse, bei der nur die Kinder berücksichtigt werden, die die richtige Studienmedikation zum vorgesehenen Zeitpunkt (innerhalb eines Siebentagefensters) erhielten, nicht dargestellt.

HARMONIE

Für den primären Endpunkt „RSV-bedingte Hospitalisierung“ sowie den sekundären Endpunkt „sehr schwere RSV-bedingte LRTI“ der Studie HARMONIE waren als Sensitivitätsanalyse neben der Berechnung des RR der Inzidenz die Auswertung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells sowie eine Tipping-Point-Analyse vorgesehen. Im vorliegenden Dossier stellt das Poisson-Regressionsmodell die Hauptanalyse für die beiden Morbiditäts-Endpunkte dar, da hiermit die RR als geforderter Effektschätzer berechnet werden kann. Die Tipping-Point-Analyse war zur Bewertung der Auswirkungen der Imputation fehlender Daten unter Verwendung verschiedener Hypothesen als Sensitivitätsanalyse vorgesehen. Bei keinem Kind der Dossierpopulation war aufgrund fehlender Daten eine Imputation notwendig. Aus diesem Grund wird auf die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse bei der Studie HARMONIE im vorliegenden Dossier verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In den Studienprotokollen der Studien MEDLEY (Statistical Analysis Plan v1.0), D5290C00003 und HARMONIE wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit a priori definiert. Diese werden gemäß der Dossiervorlage im vorliegenden Dossier dargestellt. Bei der Studie MEDLEY wurde mit der Subgruppe „Studien-einschlusskriterium“ eine weitere Analyse post hoc definiert. Tabelle 4-7 führt die im Dossier dargestellten Subgruppen auf.

Tabelle 4-7: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppe	Subgruppenmerkmal		
	Studie MEDLEY	Studie D5290C00003	Studie HARMONIE
Geschlecht			
Geschlecht	Weiblich Männlich		
Alter			
Alter bei Randomisierung	≤ 3 Monate > 3 bis ≤ 6 Monate > 6 Monate		
Zentrums- und Ländereffekte			
Region	Nördliche Hemisphäre Südliche Hemisphäre	Deutschland Frankreich Vereinigtes Königreich	
Herkunft	Kaukasisch Nichtkaukasisch	Nicht zutreffend	
Risikofaktoren¹			
Gestationsalter	≤ 29 Wochen > 29 bis ≤ 32 Wochen > 32 Wochen bis ≤ 35 Wochen > 35 Wochen	≥ 29 bis ≤ 32 Wochen > 32 Wochen ²	
Studieneinschlusskriterium	BPD / CHD Frühgeburtlichkeit	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Sonstige Subgruppen			
Geburtsgewicht	≤ 2,5 kg > 2,5 kg	Nicht zutreffend	
Körpergewicht an Tag 1	< 2,5 kg ≥ 2,5 kg bis < 5 kg ≥ 5 kg ³	≤ 2,5 kg > 2,5 kg bis ≤ 5kg > 5 kg ⁴	< 2,5 kg ≥ 2,5 kg bis < 5 kg ≥ 5 kg ³
Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen	Ja Nein		Nicht zutreffend
Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1)	Nicht zutreffend		Vor der RSV-Saison Während der RSV-Saison
<p>¹ Da Nirsevimab zur Prophylaxe und nicht zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt wird, bestehen keine Subgruppen zu Krankheitsschwere bzw. -stadium. Stattdessen können die untersuchten Subgruppen das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion erhöhen.</p> <p>² Präspezifiziert für die Subgruppe „Gestationsalter“ sind bei der Studie HARMONIE die Subgruppenmerkmale < 37 Wochen und ≥ 37 Wochen. Da die im Dossier dargestellt Dossierpopulation der Studie nur die Kinder mit einem GA von ≤ 35 Wochen umfasst, wurden die Subgruppenmerkmale entsprechend angepasst.</p> <p>³ Für die Wirksamkeitseindpunkte wurden die Kategorien der Subgruppe Körpergewicht an Tag 1 mit < 5 kg vs. ≥ 5 kg angegeben. Im vorliegenden Dossier wird allerdings die spezifischere Subgruppe < 2,5 kg vs. ≥ 2,5 kg bis < 5 kg vs. ≥ 5 kg untersucht, die bei der Studie MEDLEY für die Analysen zur Sicherheit präspezifiziert waren.</p>			

Subgruppe	Subgruppenmerkmal		
	Studie MEDLEY	Studie D5290C00003	Studie HARMONIE
⁴ Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der Studie D5290C00003 ist definiert durch ein Körpergewicht < 5 kg der Kinder an Tag 1. Daher lauten für diese Teilpopulation die Subgruppenmerkmale $\leq 2,5$ kg und $> 2,5$ kg (siehe Abschnitt zur Einschränkung der Studienpopulation, Seite 100). BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus			

Gemäß der Dossiervorlage werden Subgruppen analysiert, die jeweils mindestens zehn Patienten umfassen. Bei den vorliegenden binären Analysen mussten zudem mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppe auftreten.

Zur Bewertung einer möglichen Interaktion wurde ein Interaktions-p-Wert mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz und der Interaktion von Subgruppe und Behandlungsarm bei den Endpunkten zur Morbidität ermittelt. Für die Sicherheitsendpunkte bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 wurde zur Berechnung der Interaktions-p-Werte des Heterogenitätsmaßes Cochrane's Q basierend auf der Analyse des RR verwendet. Liegt der Interaktions-p-Wert unter dem Signifikanzniveau von 0,05, gilt dies als Hinweis auf eine Interaktion. In einem zweiten Bewertungsschritt wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft. Hierzu wurde zum einen untersucht, ob die Effekte über mehrere Endpunkte hinweg in konsistenter Weise auftreten und ob sie medizinisch plausibel sind. Die entsprechende Diskussion der Subgruppenergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.5. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt [18]. Bei einem p-Wert von 0,05, wie er für die Subgruppenanalysen angenommen wurde, würde dies rein mathematisch zu einem falsch positiven Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen, in denen de facto keine Effektmodifikation vorliegt, führen. Aus diesem Grund und aufgrund des Umstands, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls confirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁵. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten

¹⁵ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁶ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁷ und Rücker (2012)¹⁸ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁹.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{20, 21, 22}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

¹⁶ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁸ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁹ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²⁰ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenn AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

²¹ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

²² Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es liegen RCT für beide Fragestellungen vor, sodass im vorliegenden Dossier kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D5290C00003 (NCT02878330, „Ph2b“)	ja	nein ¹	abgeschlossen	360 Tage Studienbeginn: 03.11.2016 Studienende: 06.12.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (50 mg) • Placebo
MEDLEY (D5290C00005, NCT03959488)	ja	nein ¹	abgeschlossen	Erste RSV-Saison: 360 Tage Zweite RSV-Saison: 360 Tage Studienbeginn: 30.07.2019 Studienende: 20.01.2023 Datenschnitt primäre Analyse: 03.05.2021 Datenschnitt sekundäre Analyse ² : 30.04.2022	<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (Erste RSV-Saison: 50 bzw. 100 mg Zweite RSV-Saison: 200 mg) • Palivizumab (15 mg/kg)
MELODY (D5290C00004, NCT03979313)	ja	nein ¹	abgeschlossen	510 Tage Studienbeginn: 23.07.2019 Studienende: 21.03.2023 Datenschnitt primäre Analyse bis Tag 361: 11.03.2021 Datenschnitt primäre Analyse bis Tag 511: 09.08.2021 Datenschnitt Sicherheitsanalyse: 31.03.2022	<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (50 bzw. 100 mg) • Placebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)	nein	ja	laufend	365 Tage (Frankreich und Deutschland) bzw. 730 Tage (Verinigtes Königreich) Studienbeginn: 08.08.2022 Datenschnitt primäre Analyse: 28.02.2023	<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (50 bzw. 100 mg) • Keine Intervention
D5290C00002 (NCT02290340, „Ph1b“)	nein	nein ¹	abgeschlossen	360 Tage Studienbeginn: 19.01.2015 Studienende: 28.09.2016	<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (10 mg) • Nirsevimab (25 mg) • Nirsevimab (50 mg) • Placebo
CHIMES (D5290C00006, NCT05110261)	nein	nein ¹	laufend	Studienbeginn: 24.11.2021	<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (50 bzw. 100 mg) • Placebo

¹ AstraZeneca PLC war der ursprüngliche Zulassungsinhaber von Nirsevimab (Beyfortus®) und hat die gekennzeichneten Studien durchgeführt. Sanofi Winthrop Industrie hat die Zulassung zum 1.12.2023 übernommen.

² Die offizielle Bezeichnung der sekundären Analyse lautet Saison-2-Analyse. Da diese Analyse ebenfalls Daten zur ersten RSV-Saison enthält, wird für das vorliegende Dossier die Bezeichnung sekundäre Analyse gewählt.
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 19.12.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
D5290C00002	Die Nichtberücksichtigung der Studie wird im folgenden Abschnitt ausführlich erläutert und begründet.
MELODY	
CHIMES	A6

Ausschluss der Studie D5290C00002

Bei der Studie D5290C00002 handelt es sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-Ib/IIa-Studie mit Dosiseskulation von Nirsevimab. Die 89 teilnehmenden gesunden Frühgeborenen ($GA \geq 32$ bis > 35 Wochen) erhielten entweder Placebo oder Nirsevimab in einer Dosis von 10 mg, 25 mg oder 50 mg. Eine zulassungskonforme Dosierung stellt einzig eine Dosis von 50 mg bei Kindern < 5 kg dar [3], sodass sich die potenziell nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation auf 32 (Nirsevimab) vs. 18 (Placebo) Kinder im Studienarm mit der Dosis von 50 mg für die Beantwortung der Fragestellung 2A beschränkt [19]. Das Durchschnittsgewicht von sieben Kilogramm dieses Studienarms legt jedoch ein Gewicht > 5 kg und somit eine Unterdosierung bei einem Großteil der 32 Kinder im Nirsevimab-Arm nahe, die aufgrund dessen in der Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen sind. Die im Vergleich zu der im vorliegenden Dossier innerhalb der Fragestellung 2A berücksichtigten Studie D5290C00003 (nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation $n = 860$, siehe Tabelle 4-21) geringe Anzahl der Kinder, die Nirsevimab in der zulassungskonformen Dosierung erhalten haben bzw. dem vergleichenden Placebo-Arm angehörten, führt zum Ausschluss der Studie D5290C00002. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA und vom IQWiG bereits bei vorherigen Verfahren akzeptiert [20, 21].

Ausschluss der Studie MELODY

Bei der Studie MELODY handelt es sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie. In die Studie wurden gesunde Kinder mit einem $GA \geq 35$ Wochen vor ihrer ersten RSV-Saison eingeschlossen. Kinder, die vor der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wurden, haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und sind grundsätzlich der Fragestellung 2A des vorliegenden Dokuments zuzuordnen (siehe Modul 3A). Alle Kinder in der Studie MELODY mit einem GA von 35 Wochen könnten daher theoretisch zur Fragestellung 2A gezählt werden. Jedoch betrifft dies insgesamt nur 77 Kinder, wobei 50 Kinder dem Nirsevimab-Arm und 27 Kinder dem Placebo-Arm zugeordnet werden können. Mit der Studie D5290C00003 liegt eine deutlich größere Studie mit Evidenz für diese Kinder vor (nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation $n = 860$, siehe Tabelle 4-21), weshalb die Studie MELODY ausgeschlossen wird. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA und vom IQWiG bereits bei vorherigen Verfahren akzeptiert [20, 21].

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

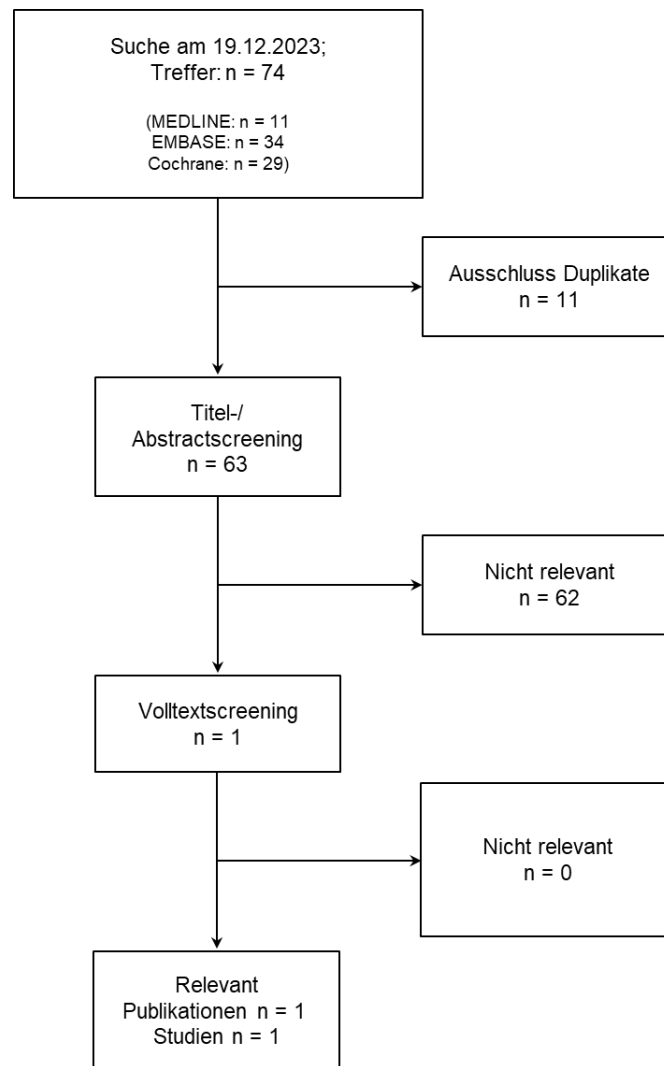


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 19.12.2023 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 63 Treffer für das Titel- / Abstractscreening. Hierbei wurden 62 Treffer als nicht relevant eingestuft, während eine Publikation im Volltext geprüft wurde. Im Ergebnis wurde eine Publikation identifiziert, die sich auf die im Dossier dargestellte Studie D5290C00003 bezieht.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturreche rche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abgebrochen/ laufend)
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
MEDLEY	NCT03959488 [22] EUCTR2019-000201-69 [23] WHO ICTRP NCT03959488 [24]	ja	ja	abgeschlossen
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
D5290C00003	NCT02878330 [25] EUCTR2016-001677-33 [26] WHO ICTRP NCT02878330 [27]	ja	ja	abgeschlossen
HARMONIE	NCT05437510 [28] EUCTR2022-000099-20 [29] WHO-ICTRP NCT05437510 [30]	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuche wurde am 19.12.2023 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
MEDLEY	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab [6] ¹	ja	ja	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ¹ Der Beschluss zum Therapiehinweis bezüglich „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper“ beinhaltet keine Ergebnisse bzw. Studien zu Nirsevimab, die nicht bereits in den vorherigen Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert wurden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde am 19.12.2023 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 0, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung						
MEDLEY (D5290C00005, NCT03959488)	ja	nein ¹	nein	ja [31-33]	ja [22-24]	nein
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung						
D5290C00003 (NCT02878330)	ja	nein ¹	nein	ja [17]	ja [25-27]	ja [34]
HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)	nein	ja	nein	ja [35]	ja [28-30]	ja [36]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>¹ AstraZeneca PLC war der ursprüngliche Zulassungsinhaber von Nirsevimab (Beyfortus[®]) und hat die gekennzeichneten Studien durchgeführt. Sanofi Winthrop Industrie hat die Zulassung zum 1.12.2023 übernommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MEDLEY (D5290C00005, NCT03959488)	RCT, doppelblind, parallel	Frühgeborene mit GA ≤ 35 Wochen, Kinder mit einem hämodynamisch relevanten CHD oder einer BPD vor ihrer ersten RSV-Saison	<p>Nirsevimab (n = 616) Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht • 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht • Anschließend vier intramuskuläre Placebo-Injektionen monatlich (Tag 31, 61, 91 und 121) <p>Palivizumab n = 309) Fünf monatliche intramuskuläre Injektionen von Palivizumab (Tag 1, 31, 61, 91 und 121)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 15 mg/kg Körpergewicht 	<p>Behandlungsdauer: bis einschließlich Tag 121 (± 2 Tage) Beobachtungsdauer: bis Tag 361 (± 7 Tage) Studiendauer: 360 Tage Datenschnitt der primären Analyse: 03.05.2021 Datenschnitt der sekundären Analyse: 30.04.2022 Studienende: 20.01.2023</p>	Weltweit in 126 Studienzentren in 25 Ländern 07/2019–01/2023	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RSV-bedingte LRTI • RSV-bedingte Hospitalisierung <p>Explorativer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRU

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D5290C00003 (NCT02878330)	RCT, doppelblind, parallel	Gesunde Frühgeborene (GA 29 Wochen bis 34 Wochen + 6 Tage) vor ihrer ersten RSV-Saison	Nirsevimab (n = 969) Einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab an Tag 1 Placebo (n = 484) Einmalige intramuskuläre Injektion von Placebo an Tag 1	Behandlungsdauer: 1 Tag Beobachtungsdauer: bis Tag 361 (± 7 Tage) Studiendauer: 360 Tage Studienende: 06.12.2018	Weltweit in 164 Studienzentren in 23 Ländern 11/2016–12/2018	Primärer Endpunkt: • RSV-bedingte LRTI Sekundäre Endpunkte: • RSV-bedingte Hospitalisierung • Sicherheit Explorativer Endpunkt: • HRU
HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)	RCT, offen, parallel	Gesunde Kinder im ersten Lebensjahr mit einem GA ≥ 29 Wochen	Nirsevimab (n = 4.037) Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1: • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht • 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht Keine Intervention (n = 4.021)	Behandlungsdauer: 1 Tag Beobachtungsdauer: bis Tag 366 (+ 14 Tage) Studiendauer: 365 Tage (Frankreich und Deutschland) bzw. 730 Tage (Vereinigtes Königreich) Datenschnitt der primären Analyse: 28.02.2023	In 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und Vereinigtes Königreich 08/2022–laufend	Primärer Endpunkt: • RSV-bedingte Hospitalisierung Sekundäre Endpunkte: • Sehr schwere RSV-bedingte LRTI • Sicherheit Explorativer Endpunkt: • HRU
Die Angaben bei der Studie MEDLEY zur Population, zu den Interventionen und zur Studiendauer beziehen sich ausschließlich auf die erste RSV-Saison der Studie. BPD: Bronchopulmonale Dyplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; GA: Gestationsalter; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; HRU: Healthcare Resource Utilization; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle
MEDLEY ¹ (D5290C00005, NCT03959488)	<p>Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht • 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht • Anschließend vier intramuskuläre Placebo-Injektionen monatlich (Tag 31, 61, 91 und 121) <p>Sollte ein Kind nach der Gabe von Nirsevimab (Tag 1) und vor der letzten Gabe von Placebo am Herzen mit einem kardiopulmonalen Bypass operiert werden, ist eine erneute Nirsevimab-Gabe unmittelbar nach dem Eingriff möglich, sofern das Kind für eine intramuskuläre Injektion stabil genug ist.</p>	<p>Fünf monatliche intramuskuläre Injektionen von Palivizumab (Tag 1, 31, 61, 91 und 121):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 15 mg/kg Körpergewicht <p>Sollte ein Kind im Zeitraum zwischen der ersten und der fünften Injektion von Palivizumab am Herzen mit einem kardiopulmonalen Bypass operiert werden, ist eine erneute Palivizumab-Gabe unmittelbar nach dem Eingriff möglich, sofern das Kind für eine intramuskuläre Injektion stabil genug ist.</p>
D5290C00003 ¹ (NCT02878330)	Einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab an Tag 1	Einmalige intramuskuläre Injektion von Placebo an Tag 1
HARMONIE ² (VAS00006, NCT05437510)	<p>Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht • 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht 	Keine Intervention
<p>¹ Bei beiden Studien wurden keine Vorgaben zur Therapie von RSV-bedingten LRTI gemacht, sodass eine bestmögliche Behandlung der Symptome der Infektion gewährleistet war.</p> <p>² Das Studienprotokoll erlaubte mit Ausnahme der in den Ausschlusskriterien genannten Therapien jegliche Begleitbehandlung und Therapie.</p> <p>LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (MEDLEY) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MEDLEY – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab	Palivizumab
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	616	309	245	118
Alter [Monate] bei Randomisierung; N*	616	309	245	118
Mittelwert (SD)	3,947 (2,551)	3,840 (2,461)	4,638 (2,551)	4,364 (2,368)
Median (min; max)	3,462 (0,07; 11,14)	3,483 (0,07; 12,25)	4,238 (0,20; 11,14)	4,140 (0,33; 12,25)
Alterskategorie; n (%)				
≤ 3 Monate	274 (44,5)	144 (46,6)	75 (30,6)	40 (33,9)
> 3 bis ≤ 6 Monate	210 (34,1)	101 (32,7)	105 (42,9)	50 (42,4)
> 6 Monate	132 (21,4)	64 (20,7)	65 (26,5)	28 (23,7)
Geschlecht; n (%)				
Männlich	297 (48,2)	133 (43,0)	113 (46,1)	45 (38,1)
Weiblich	319 (51,8)	176 (57,0)	132 (53,9)	73 (61,9)
Abstammung; n (%)				
Indigen (Amerika / Alaska)	11 (1,8)	5 (1,6)	1 (0,4)	0 (0,0)
Asiatisch	36 (5,8)	14 (4,5)	12 (4,9)	6 (5,1)
Schwarz / Afroamerikanisch	59 (9,6)	29 (9,4)	12 (4,9)	7 (5,9)
Indigen (Hawaii / Pazifische Inseln)	4 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,8)	0 (0,0)
Weiß	483 (78,4)	249 (80,8)	206 (84,1)	100 (84,7)
Andere	17 (2,8)	6 (1,9)	9 (3,7)	3 (2,5)
Divers	6 (1,0)	4 (1,3)	3 (1,2)	2 (1,7)
Ethnie; n (%)				
Hispanisch / Latino	99 (16,1)	41 (13,3)	23 (9,4)	7 (5,9)
Nichthispanisch / Nichtlatino	517 (83,9)	267 (86,7)	222 (90,6)	111 (94,1)
Körpergewicht [kg] an Tag 1; N*	613	304	242	115
Mittelwert (SD)	4,74 (1,86)	4,64 (1,79)	4,90 (1,89)	4,73 (1,56)
Median (min; max)	4,60 (1,8; 12,2)	4,50 (1,7; 9,5)	4,80 (1,8; 11,4)	4,50 (2,3; 9,3)
Gewichtskategorie an Tag 1; n (%)				
< 5 kg	344 (56,1)	174 (57,2)	131 (54,1)	65 (56,5)
≥ 5 kg	269 (43,9)	130 (42,8)	111 (45,9)	50 (43,5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie MEDLEY – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab	Palivizumab
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	616	309	245	118
Geburtsgewicht [kg]; N*	616	309	245	118
Mittelwert (SD)	1,77 (0,72)	1,74 (0,75)	1,64 (0,93)	1,74 (1,04)
Median (min; max)	1,70 (0,4; 6,4)	1,70 (0,4; 5,0)	1,30 (0,4; 4,1)	1,35 (0,4; 4,6)
Geburtsgewichtskategorie; n (%)				
≤ 2,5 kg	534 (86,7)	274 (88,7)	195 (79,6)	88 (74,6)
> 2,5 kg	82 (13,3)	35 (11,3)	50 (20,4)	30 (25,4)
GA [Wochen]; N*	616	309	245	118
Mittelwert (SD)	31,7 (3,7)	31,4 (3,7)	30,7 (5,2)	30,6 (5,3)
Median (min; max)	32,0 (22; 41)	32,0 (23; 40)	29,0 (22; 41)	28,5 (23; 40)
GA-Kategorie; n (%)				
< 29 Wochen	130 (21,1)	70 (22,7)	117 (47,8)	59 (50,0)
≥ 29 bis < 32 Wochen	128 (20,8)	71 (23,0)	37 (15,1)	12 (10,2)
≥ 32 bis < 35 Wochen	262 (42,5)	126 (40,8)	27 (11,0)	12 (10,2)
≥ 35 Wochen	96 (15,6)	42 (13,6)	64 (26,1)	35 (29,7)
Mehrlingsgeburt; n (%)				
Ja	189 (30,7)	107 (34,6)	47 (19,2)	23 (19,5)
Nein	427 (69,3)	202 (65,4)	198 (80,8)	95 (80,5)
Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen; n (%)				
Ja	169 (27,4)	95 (30,7)	35 (14,3)	18 (15,3)
Nein	447 (72,6)	214 (69,3)	210 (85,7)	100 (84,7)
Bestehende Lungenerkrankung; n (%)				
Ja	147 (23,9)	70 (22,7)	147 (60,0)	70 (59,3)
Nein	469 (76,1)	239 (77,3)	98 (40,0)	48 (40,7)
CHD; n (%)				
Ja	70 (11,4)	34 (11,0)	70 (28,6)	34 (28,8)
Nein	546 (88,6)	275 (89,0)	175 (71,4)	84 (71,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie MEDLEY – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab	Palivizumab
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	616	309	245	118
BPD; n (%)				
Ja	147 (23,9)	70 (22,7)	147 (60,0)	70 (59,3)
Nein	469 (76,1)	239 (77,3)	98 (40,0)	48 (40,7)
Trisomie 21; n (%)				
Ja	9 (1,5)	3 (1,0)	7 (2,9)	3 (2,5)
Nein	607 (98,5)	306 (99,0)	238 (97,1)	115 (97,5)
Zystische Fibrose; n (%)				
Ja	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	614 (99,7)	309 (100,0)	245 (100,0)	118 (100,0)
Medizinische Vorgeschichte²				
Kinder mit einem dokumentierten, medizinischen Ereignis; n (%)	496 (80,5)	248 (80,3)	239 (97,6)	115 (97,5)
Augenerkrankungen; n (%)	86 (14,0)	47 (15,2)	70 (28,6)	31 (26,3)
PT: Netzhauterkrankung bei Frühgeburt; n (%)	54 (8,8)	40 (12,9)	46 (18,8)	26 (22,0)
Chirurgische und medizinische Eingriffe; n (%)	59 (9,6)	29 (9,4)	52 (21,2)	20 (16,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; n (%)	341 (55,4)	175 (56,6)	186 (75,9)	89 (75,4)
PT: Atemnotsyndrom Neugeborenes; n (%)	203 (33,0)	105 (34,0)	97 (39,6)	45 (38,1)
PT: Bronchopulmonale Dysplasie; n (%)	148 (24,0)	72 (23,3)	146 (59,6)	70 (59,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; n (%)	154 (25,0)	81 (26,2)	101 (41,2)	49 (41,5)
PT: Anämie; n (%)	69 (11,2)	48 (15,5)	46 (18,8)	30 (25,4)
PT: Anämie Neugeborenes; n (%)	66 (10,7)	31 (10,0)	46 (18,8)	17 (14,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; n (%)	124 (20,1)	60 (19,4)	75 (30,6)	36 (30,5)
PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung; n (%)	49 (8,0)	24 (7,8)	28 (11,4)	18 (15,3)
Erkrankungen des Nervensystems; n (%)	91 (14,8)	49 (15,9)	68 (27,8)	31 (26,3)
PT: Intraventrikuläre Blutung Neugeborenes	22 (3,6)	19 (6,1)	20 (8,2)	14 (11,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie MEDLEY – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab	Palivizumab
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	616	309	245	118
Herzerkrankungen; n (%)	43 (7,0)	21 (6,8)	40 (16,3)	16 (13,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%) PT: Erkrankung der Amnionhöhle	124 (20,1) 36 (5,8)	48 (15,5) 20 (6,5)	74 (30,2) 25 (10,2)	27 (22,9) 10 (8,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; n (%) PT: Vorhofseptumdefekt; n (%) PT: Offener Ductus arteriosus; n (%) PT: Ventrikelseptumdefekt	192 (31,2) 87 (14,1) 64 (10,4) 38 (6,2)	114 (36,9) 45 (14,6) 34 (11,0) 18 (5,8)	121 (49,4) 54 (22,0) 41 (16,7) 33 (13,5)	69 (58,5) 20 (16,9) 22 (18,6) 16 (14,4)
Leber- und Gallenerkrankungen; n (%)	68 (11,0)	40 (12,9)	28 (11,4)	14 (11,9)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen; n (%) PT: Gelbsucht Neugeborenes; n (%) PT: Frühgeborenes Baby; n (%)	147 (23,9) 92 (14,9) 47 (7,6)	67 (21,7) 45 (14,6) 22 (7,1)	62 (25,3) 24 (9,8) 35 (14,3)	27 (22,9) 16 (13,6) 11 (9,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; n (%)	49 (8,0)	19 (6,1)	29 (11,8)	10 (8,5)
Studiendauer – As-Treated-Population				
Beobachtungsdauer [Tagen]; N	614	304	243	115
Mittelwert (SD)	347 (59)	346 (59)	351 (48)	351 (45)
Min; max	13; 361	15; 361	15; 361	80; 361
<p>Die Definition der ITT- und As-Treated-Population ist dem Abschnitt 4.3.1.3 ab Seite 110 zu entnehmen.</p> <p>¹ Die Teilpopulation umfasst nur Kinder, die vor der Zulassung von Nirsevimab eindeutig in Deutschland für Palivizumab geeignet waren (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Frühgeborene ohne eine BPD oder einen hämodynamisch relevanten CHD mit einem GA \geq 29 Wochen und / oder älter als sechs Monate wurden daher in der Teilpopulation nicht berücksichtigt. Details zu der Gesamt- und Teilpopulation sind im Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (ab Seite 95) beschrieben.</p> <p>² Dargestellt sind SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Kinder im Nirsevimab- und / oder Palivizumab-Arm in der Gesamt- und / oder Teilpopulation vorgelegen haben.</p> <p>Nicht alle Baseline-Charakteristika liegen für alle Kinder der ITT-Population vor. Bei der Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis beziehen sich die Prozentangaben daher auf die Anzahl an Kindern, bei denen dieser Parameter erhoben wurde und nicht auf die Anzahl in der ITT-Population.</p> <p>Die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beziehen sich auf alle Kinder der jeweiligen ITT-Population.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie MEDLEY – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab	Palivizumab
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	616	309	245	118
BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; GA: Gestationsalter; ITT: Intention To Treat; kg: Kilogramm; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; N*: Anzahl aller Kinder mit einem Messwert bzw. einer Angabe zu Baseline; n: Anzahl aller Kinder für die dieses Kriterium bzw. dieser Umstand zutrifft; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class				

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (D5290C00003) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D5290C00003 – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	969	484	570	290
Alter [Monate] bei Randomisierung; N*	969	484	570	290
Mittelwert (SD)	3,29 (2,22)	3,28 (2,31)	1,84 (1,10)	1,79 (1,17)
Median (min; max)	2,90 (0,1; 11,9)	2,80 (0,1; 11,3)	1,70 (0,1; 5,7)	1,55 (0,1; 6,4)
Alterskategorie; n (%)				
≤ 3 Monate	516 (53,3)	257 (53,1)	489 (85,8)	246 (84,8)
> 3 bis ≤ 6 Monate	320 (33,0)	153 (31,6)	81 (14,2)	42 (14,5)
> 6 Monate	133 (13,7)	74 (15,3)	0 (0,0)	2 (0,7)
Geschlecht; n (%)				
Männlich	501 (51,7)	260 (53,7)	298 (52,3)	150 (51,7)
Weiblich	468 (48,3)	224 (46,3)	272 (47,7)	140 (48,3)
Abstammung; n (%)				
Indigen (Amerika / Alaska)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	5 (0,5)	10 (2,1)	3 (0,5)	6 (2,1)
Schwarz / Afroamerikanisch	189 (19,5)	67 (13,8)	120 (21,1)	40 (13,8)
Indigen (Hawaii / Pazifische Inseln)	8 (0,8)	3 (0,6)	6 (1,1)	3 (1,0)
Weiß	693 (71,6)	355 (73,3)	395 (69,4)	206 (71,0)
Andere	61 (6,3)	43 (8,9)	39 (6,9)	32 (11,0)
Divers	12 (1,2)	5 (1,0)	6 (1,1)	3 (1,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie D5290C00003 – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	969	484	570	290
Ethnie; n (%)				
Hispanisch / Latino	225 (23,2)	91 (18,8)	118 (20,7)	44 (15,2)
Nichthispanisch / Nichtlatino	743 (76,8)	393 (81,2)	451 (79,3)	246 (84,8)
Körpergewicht [kg] an Tag 1; N*	964	481	570	290
Mittelwert (SD)	4,60 (1,92)	4,51 (1,96)	3,25 (0,97)	3,15 (0,91)
Median (min; max)	4,45 (1,6; 11,1)	4,20 (1,2; 10,2)	3,20 (1,6; 4,9)	2,95 (1,2; 4,9)
Gewichtskategorie an Tag 1; n (%)				
≤ 2,5 kg	186 (19,3)	96 (20,0)	186 (32,6)	96 (33,1)
> 2,5 bis ≤ 5 kg	399 (41,4)	200 (41,6)	384 (67,4)	194 (66,9)
> 5 kg	379 (39,3)	185 (38,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geburtsgewicht [kg]; N*	969	484	570	290
Mittelwert (SD)	1,88 (0,45)	1,90 (0,48)	1,83 (0,45)	1,86 (0,46)
Median (min; max)	1,90 (0,8; 4,0)	1,90 (0,8; 5,0)	1,80 (0,8; 4,0)	1,90 (0,8; 4,3)
Geburtsgewichtskategorie; n (%)				
≤ 2,5 kg	905 (93,4)	454 (93,8)	541 (94,9)	276 (95,2)
> 2,5 kg	64 (6,6)	30 (6,2)	29 (5,1)	14 (4,8)
GA [Wochen]; N*	969	484	570	290
Mittelwert (SD)	32,7 (1,4)	32,7 (1,5)	32,6 (1,5)	32,6 (1,5)
Median (min; max)	33,0 (29; 35)	33,0 (29; 34)	33,0 (29; 35)	33,0 (29; 34)
GA-Kategorie; n (%)				
≥ 29 bis < 32 Wochen	363 (37,5)	185 (38,2)	219 (38,4)	115 (39,7)
≥ 32 Wochen	606 (62,5)	299 (61,8)	351 (61,6)	175 (60,3)
Mehrlingsgeburt; n (%)				
Ja	366 (37,8)	185 (38,2)	213 (37,4)	119 (41,0)
Nein	603 (62,2)	299 (61,8)	357 (62,6)	171 (59,0)
Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen; n (%)				
Ja	336 (34,7)	172 (35,5)	200 (35,1)	112 (38,6)
Nein	633 (65,3)	312 (64,5)	370 (64,9)	178 (61,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie D5290C00003 – ITT-Population	Gesamtpopulation		Teilpopulation ¹	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	969	484	570	290
Medizinische Vorgeschichte²				
Kinder mit einem dokumentierten, medizinischen Ereignis; n (%)	558 (57,6)	264 (54,6)	344 (60,4)	164 (56,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; n (%)	268 (27,6)	131 (27,0)	173 (30,4)	86 (29,6)
PT: Atemnotsyndrom bei Neugeborenen; n (%)	162 (16,8)	93 (19,2)	112 (19,6)	66 (22,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; n (%)	90 (9,2)	42 (8,6)	57 (10)	24 (8,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; n (%)	115 (11,8)	40 (8,2)	76 (13,4)	20 (6,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%)	109 (11,2)	65 (13,4)	70 (12,2)	40 (13,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; n (%)	139 (14,4)	56 (11,6)	92 (16,2)	43 (14,8)
Leber- und Gallenerkrankungen; n (%)	118 (12,2)	48 (10,0)	72 (12,6)	27 (9,4)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen; n (%)	140 (14,4)	75 (15,4)	95 (16,6)	51 (17,6)
PT: Gelbsucht Neugeborenes; n (%)	123 (12,6)	66 (13,6)	86 (15,0)	45 (15,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; n (%)	99 (10,2)	31 (6,4)	60 (10,6)	19 (6,6)
Die Definition der ITT-Population ist dem Abschnitt 4.3.1.3 ab Seite 110 zu entnehmen.				
¹ Die Teilpopulation umfasst nur die Kinder mit einem Körpergewicht unter fünf Kilogramm, da für Kinder mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm 50 mg Nirsevimab nicht die zulassungskonforme Dosierung darstellt [3].				
² Dargestellt sind SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Kinder im Nirsevimab- und / oder Placebo-Arm der Gesamt- und / oder Teilpopulation vorgelegen haben. Nicht alle Baseline-Charakteristika liegen für alle Kinder der ITT-Population vor. Bei der Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis beziehen sich die Prozentangaben daher auf die Anzahl an Kindern, bei denen dieser Parameter erhoben wurde und nicht auf die Anzahl in der ITT-Population. Die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beziehen sich auf alle Kinder der jeweiligen ITT-Population.				
GA: Gestationsalter; ITT: Intention To Treat; kg: Kilogramm; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; N*: Anzahl aller Kinder mit einem Messwert bzw. einer Angabe zu Baseline; n: Anzahl aller Kinder für die dieses Kriterium bzw. dieser Umstand zutrifft; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Charakterisierung der (Studien-)Behandlung (D5290C00003) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D5290C00003	Gesamtpopulation		Teilpopulation	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Studiendauer – As-Treated-Population				
Beobachtungsdauer [Tagen]; N	968	479	572	288
Mittelwert (SD)	351 (44)	353 (38)	352 (41)	353 (39)
Min; max	1; 361	26; 361	1; 361	26; 361
Medikamentöse Behandlung während der RSV-bedingten Hospitalisierungen – ITT-Population				
Anzahl der Kinder, die aufgrund einer nachgewiesenen RSV-bedingten LRTI hospitalisiert wurden; N*	8	20	3	13
Adrenergika in Kombination mit Anticholinergika; n	0	1	0	0
Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Agonisten; n	0	4	0	4
Andere Aminoglykoside; n	0	4	0	3
Andere Arzneimittel gegen Verstopfung; n	0	1	0	1
Andere Blutprodukte; n	0	2	0	2
Andere Hustenstiller; n	0	1	0	1
Andere nasale Zubereitungen; n	2	0	2	0
Andere Produkte für das Atmungssystem; n	0	1	0	1
Andere quaternäre Ammoniumverbindungen; n	0	1	0	1
Andere Wundheilmittel; n	1	0	0	0
Anilide; n	3	10	1	5
Antibiotika; n	0	2	0	0
Anticholinergika; n	1	4	0	3
Antidiarrhoische Mikroorganismen; n	0	2	0	1
Benzodiazepin-Derivate; n	0	1	0	1
Bivalente Eisenpräparate, oral; n	0	1	0	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie D5290C00003	Gesamtpopulation		Teilpopulation	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Blutersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen; n	0	1	0	1
Cephalosporine der zweiten Generation; n	0	1	0	1
Cephalosporine der dritten Generation; n	0	7	0	6
Elektrolytlösungen; n	1	1	0	1
Glukokortikoide; n	7	8	2	4
Glykopeptid-Antibiotika; n	0	1	0	1
H ₂ -Rezeptor-Antagonisten; n	0	1	0	1
Imidazol- und Triazol-Derivate; n	1	0	0	0
Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend; n	0	1	0	1
Lösungen, die das Elektrolytgleichgewicht beeinflussen; n	0	1	0	1
Makrolide; n	1	0	1	0
Mukolytika; n	0	3	0	3
Multivitamine, einfach; n	0	1	0	1
Natürliche Opiumalkaloide; n	0	1	0	1
Opioid-Anästhetika; n	0	1	0	1
Penicillin-Kombinationen einschließlich Beta-Lactamase-Hemmer; n	1	4	1	1
Penicilline mit erweitertem Spektrum; n	0	6	0	5
Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette; n	0	1	0	1
Propionsäure-Derivate; n	0	3	0	0
Protonenpumpen-Inhibitoren; n	0	1	0	0
Selektive Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten; n	5	9	2	7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie D5290C00003	Gesamtpopulation		Teilpopulation	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Sulfonamide, einfach; n	0	1	0	1
Sulfonamid/Trimethoprim-Kombinationen einschließlich Derivate; n	0	2	0	2
Sympathomimetika, einfach; n	1	1	1	1
Verschiedene Produkte des Verdauungstrakts und des Stoffwechsels; n	0	1	0	1
Vitamin D und Analoga; n	1	1	1	1
Xanthin-Derivate; n	0	1	0	1
Medikamentöse Behandlung während einer ambulant behandelten RSV-bedingten LRTI – ITT-Population¹				
Anzahl der Kinder, die aufgrund einer nachgewiesenen RSV-bedingten LRTI ambulant medikamentös behandelt wurden; N*	22	40	4	22
Adrenergika in Kombination ohne Anticholinergika; n	0	1	0	0
Adrenergika in Kombination mit Anticholinergika; n	2	0	0	0
Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Agonisten; n	0	2	0	1
Andere Aminoglykoside; n	0	1	0	0
Andere Antidiarrhoika; n	1	0	0	0
Andere kardiale Zubereitungen; n	0	1	0	1
Andere nasale Zubereitungen; n	1	1	0	0
Andere Produkte für das Atmungssystem; n	0	1	0	1
Andere quaternäre Ammoniumverbindungen; n	0	1	0	1
Andere therapeutische Produkte; n	0	4	0	3
Andere Virostatika; n	0	3	0	3
Anilide; n	14	17	2	10

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie D5290C00003	Gesamtpopulation		Teilpopulation	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Antibiotika; n	0	2	0	1
Anticholinergika; n	0	1	0	1
Antidiarrhoische Mikroorganismen; n	1	1	0	0
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert; n	0	3	0	1
Benzodiazepin-Derivate; n	0	1	0	1
Bivalente Eisenpräparate, oral; n	0	2	0	2
Blutersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen; n	0	1	0	1
Cephalosporine der zweiten Generation; n	0	1	0	0
Cephalosporine der dritten Generation; n	0	2	0	1
Elektrolytlösungen; n	1	2	0	1
Essigsäurederivate und verwandte Substanzen; n	1	1	0	0
Expektorantien; n	0	1	0	0
Fluorchinolone; n	0	1	0	0
Glukokortikoide; n	13	18	1	10
Glykopeptid-Antibiotika; n	0	1	0	1
H ₂ -Rezeptor-Antagonisten; n	0	1	0	1
Hepatitis-Impfstoffe; n	0	2	0	0
Imidazol- und Triazol-Derivate; n	1	2	0	0
Impfstoffe gegen Pneumokokken; n	0	3	0	1
Impfstoffe gegen Poliomyelitis; n	0	2	0	0
Impfstoffe gegen Rota-Virus-Diarrhöe; n	0	1	0	1
Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend; n	0	1	0	1
Kortikosteroide, stark (Gruppe III) ; n	0	1	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie D5290C00003	Gesamtpopulation		Teilpopulation	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
Lösungen, die das Elektrolytgleichgewicht beeinflussen; n	0	1	0	1
Makrolide; n	1	2	0	2
Mukolytika; n	2	6	0	3
Natürliche Opiumalkaloide; n	0	1	0	1
Opioid-Anästhetika; n	0	1	0	1
Opioide Alkaloide and Derivate; n	0	1	0	0
Penicillin-Kombinationen einschließlich Beta-Lactamase-Hemmer; n	0	1	0	1
Penicilline mit erweitertem Spektrum; n	6	11	1	5
Phenothiazin-Derivate; n	1	1	0	0
Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette; n	0	1	0	1
Piperazin-Derivate; n	2	3	0	2
Propionsäure-Derivate; n	1	2	0	1
Selektive Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten; n	15	32	1	14
Substituierte Alkylamine; n	0	2	0	0
Sulfonamide, einfach; n	0	1	0	1
Sympathomimetika, einfach; n	1	1	0	0
Trivalente Eisenpräparate, oral; n	0	1	0	0
Vitamin C, einfach; n	1	0	1	0
Xanthin-Derivate; n	0	1	0	1
Die Definition der ITT- und As-Treated-Population ist dem Abschnitt 4.3.1.3 ab Seite 110 zu entnehmen.				
¹ Es sind alle medikamentösen Behandlungen der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI aufgeführt, die bis zu 5 Tage vor und 14 Tage nach der ambulanten Behandlung beim Arzt dokumentiert wurden.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie D5290C00003	Gesamtpopulation		Teilpopulation	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Placebo
ITT: Intention To Treat; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; N*: Anzahl aller Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung bzw. ambulant versorgten RSV-bedingten LRTI; Messwert bzw. einer Angabe zu Baseline n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (HARMONIE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie HARMONIE – Dossierpopulation – ITT-Population	Nirsevimab	Keine Intervention
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	317	299
Alter [Monate] bei Randomisierung; N*	317	299
Mittelwert (SD)	3,93 (3,07)	3,74 (3,05)
Median (min; max)	3,00 (1,0; 12,0)	3,00 (0,0; 12,0)
Alterskategorie; n (%)		
≤ 3 Monate	183 (57,7)	169 (56,5)
> 3 bis ≤ 6 Monate	67 (21,1)	71 (23,7)
> 6 Monate	67 (21,1)	59 (19,7)
Geschlecht; n (%)		
Männlich	158 (49,8)	171 (57,2)
Weiblich	159 (50,2)	128 (42,8)
Region; n (%)		
Frankreich	95 (30,0)	83 (27,8)
Deutschland	60 (18,9)	62 (20,7)
Vereinigtes Königreich	162 (51,1)	154 (51,5)
Körpergewicht [kg] an Tag 1; N*	317	299
Mittelwert (SD)	4,37 (2,26)	4,28 (2,37)
Median (min; max)	3,80 (1,5; 10,6)	3,30 (1,2; 10,9)
Gewichtskategorie an Tag 1; n (%)		
< 2,5 kg	86 (27,1)	95 (31,8)
≥ 2,5 bis < 5 kg	121 (38,2)	96 (32,1)
≥ 5 kg	110 (34,7)	108 (36,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie HARMONIE – Dossierpopulation – ITT-Population	Nirsevimab	Keine Intervention
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	317	299
GA [Wochen]; N* Mittelwert (SD) Median (min; max)	317 32,9 (1,7) 33,3 (29; 35)	299 32,9 (1,6) 33,3 (29; 35)
GA-Kategorie; n (%) ≥ 29 bis ≤ 32 Wochen < 32 Wochen	95 (30,0) 222 (70,0)	91 (30,4) 208 (69,6)
Neugeborenes¹; n (%) Ja Nein	84 (26,5) 233 (73,5)	95 (31,8) 204 (68,2)
Zeitpunkt der Geburt; n (%) Außerhalb der RSV-Saison ² Innerhalb der RSV-Saison ²	136 (42,9) 181 (57,1)	124 (41,5) 175 (58,5)
Zeitpunkt der Randomisierung / Immunisierung; n (%) Randomisiert / immunisiert vor dem Beginn der RSV-Saison ² Randomisiert / immunisiert während der RSV-Saison ²	0 (0,0) 317 (100,0)	3 (1,0) 296 (99,0)
Medizinische Vorgeschichte³		
Kinder mit einem dokumentierten, medizinischen Ereignis; n (%)	158 (49,8)	151 (50,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; n (%)	62 (19,6)	61 (20,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%)	44 (13,9)	37 (12,4)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen; n (%) PT: Frühgeborenes Baby; n (%)	97 (30,6) 84 (26,5)	74 (24,7) 64 (21,4)
<p>¹ Zu den Neugeborenen zählten alle Kinder, die maximal 28 Tage alt waren.</p> <p>² Die RSV-Saison begann 2022 im Vereinigten Königreich in Kalenderwoche 36, in Frankreich in Kalenderwoche 37 und in Deutschland in Kalenderwoche 41. Das Ende der RSV-Saison stellte bei allen drei Ländern der Data Cut-Off und somit der 28.02.2023 dar.</p> <p>³ Dargestellt sind alle SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Kinder im Nirsevimab- und / oder Keine-Intervention-Arm vorgelegen haben.</p> <p>GA: Gestationsalter; ITT: Intention To Treat; kg: Kilogramm; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; N*: Anzahl aller Kinder mit einem Messwert bzw. einer Angabe zu Baseline; n: Anzahl aller Kinder für die dieses Kriterium bzw. dieser Umstand zutrifft; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class</p>		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der (Studien-)Behandlung (HARMONIE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie HARMONIE – Dossierpopulation	Nirsevimab	Keine Intervention
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	317	299
Studiendauer – ITT-Population		
Beobachtungsdauer [Monate]; N*	317	299
Mittelwert (SD)	2,52 (1,59)	2,29 (1,61)
Median (min; max)	2,46 (0,0; 5,9)	2,40 (0,0; 6,4)
Medikamentöse Behandlung während der RSV-bedingten Hospitalisierungen – ITT-Population		
Anzahl der Kinder, bei denen eine Behandlung innerhalb von 14 Tagen vor und nach der RSV-bedingten Hospitalisierung dokumentiert wurde; n (%)	0 (0,0)	9 (3,0)
Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Agonisten; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere Aminoglykoside; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere herzstärkende Mittel; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere Medikamente gegen Magengeschwüre und gastroösophagealen Reflux; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Anilide; n (%)	0 (0,0)	3 (1,0)
Atemstimulierende Mittel; n (%)	0 (0,0)	2 (0,7)
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Glukokortikoide; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Impfstoffe gegen Pneumokokken; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Impfstoffe gegen Rota-Virus-Diarrhöe; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Mukolytika; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Penicilline mit erweitertem Spektrum; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Protonenpumpeninhibitoren; n (%)	0 (0,0)	2 (0,7)

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie HARMONIE – Dossierpopulation	Nirsevimab	Keine Intervention
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	317	299
Schleimlöser; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Selektive Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
Sympathomimetika, einfach; n (%)	0 (0,0)	1 (0,3)
ITT: Intention To Treat; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; N*: Anzahl aller Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung; Messwert bzw. einer Angabe zu Baseline n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SD: Standardabweichung		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie MEDLEY – Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung

Studiendesign

Die Studie MEDLEY (D5290C00005, NCT03959488) ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-II/III-Studie. Zwischen Juli 2019 und Januar 2023 wurde in 126 Studienzentren verteilt auf 25 Länder die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab bei der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern während ihrer ersten und zweiten RSV-Saison untersucht. In dem vorliegenden Dossier werden zur Beantwortung der Fragestellung 1A nur die Ergebnisse der ersten RSV-Saison berücksichtigt. Die Studie schloss Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ein: Kinder mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD oder Frühgeborene mit einem GA \leq 35 Wochen vor ihrer ersten RSV-Saison, die gemäß den lokalen Richtlinien für eine Behandlung mit Palivizumab geeignet waren. Basierend auf dem Einschlusskriterium wurden die BPD / CHD- und die Frühgeborenen-Kohorte gebildet, in denen die Kinder jeweils im Verhältnis 2:1 in den Nirsevimab- oder Palivizumab-Arm randomisiert wurden. Als Stratifizierungsfaktoren innerhalb der Kohorten diente die Hemisphäre (nördliche und südliche) und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (\leq 3 Monate, $>$ 3 bis \leq 6 Monate, $>$ 6 Monate). Die Kinder der Kohorte mit BPD / CHD wurden ebenfalls vor und während ihrer zweiten RSV-Saison behandelt, während für die Frühgeborenen-Kohorte die Studie nach einer einjährigen Beobachtungsdauer beendet war.

Im vorliegenden Dossier wird die Studienpopulation auf Basis der Palivizumab-Eignung nach Kriterien in Deutschland, die vor der Zulassung von Nirsevimab galten, dargestellt (siehe Abschnitt „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Studienzeitraum

Bis zu 30 Tage vor der Randomisierung und dem Studienbeginn wurden die Kinder untersucht und bei Erfüllung der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Am Tag der Randomisierung (Tag 1) wurden die Baseline-Charakteristika erfasst und die Kinder erhielten ihre zugeordnete Studienmedikation. Neben einer telefonischen Abfrage der begleitenden

Therapie und der UE an Tag 8 sowie alle zwei Wochen erfolgten sechs weitere Untersuchungen bis Tag 151. Zwischen Tag 152 und Tag 361 wurden monatlich die begleitende Therapie und die UE abgefragt und an Tag 361 wurden die Kinder zum Abschluss der ersten RSV-Saison erneut untersucht. An den Behandlungszeitraum Tag 1 bis Tag 121 schließt sich der Beobachtungszeitraum bis Tag 361 bei der ersten RSV-Saison der Studie MEDLEY an.

Die Studie MEDLEY sah eine primäre, sekundäre und finale Analyse vor. Die primäre Analyse beinhaltet alle Ergebnisse für Tag 1 bis Tag 151 der ersten RSV-Saison sowie alle verfügbaren Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Antidrug-Antikörper (ADA) der ersten RSV-Saison bis zum Data Cut-Off am 03.05.2021. Die sekundäre Analyse konnte durchgeführt werden, sobald alle Kinder der Kohorte mit BPD / CHD Tag 151 der zweiten Saison abgeschlossen haben. Sie beinhaltet alle verfügbaren Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und ADA der ersten und zweiten RSV-Saison bis zum Data Cut-Off am 30.04.2022. Die finale Analyse erfolgte, sobald alle Kinder die letzte Studienvisite abgeschlossen haben, und beinhaltet somit alle in der Studie gesammelten Daten. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der sekundären Analyse mit dem Studienbericht vom 31.08.2022 präsentiert, da diese Analyse bereits die abgeschlossene erste RSV-Saison enthält. Alle Kinder haben bei dieser Analyse bereits Tag 361 der ersten RSV-Saison abgeschlossen, sodass die finale Analyse keine weiteren oder neuen Daten oder Ergebnisse inkludiert. Die sekundäre Analyse beinhaltet zudem alle relevanten Ergebnisse der primären Analyse und durch eine separate Darstellung der primären Analyse ist kein Erkenntnisgewinn zu erwarten.

Studienpopulation

Kinder unter einem Jahr und vor ihrer ersten RSV-Saison mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion konnten an der Studie MEDLEY teilnehmen. Als Studieneinschlusskriterium und als Risikofaktor für einen schweren Verlauf galten:

- ein $GA \leq 35$ Wochen und eine Eignung der Kinder für eine Prophylaxe mit Palivizumab gemäß den lokalen Richtlinien,
- Trisomie 21 (exklusiv in Japan),
- eine vorliegende BPD, die innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung eine ärztliche Behandlung oder einen medizinischen Eingriff benötigte,
- ein vorliegender hämodynamisch relevanter CHD, der bislang nicht operiert oder höchstens partiell korrigiert wurde. Bei Kindern mit einer hämodynamisch relevanten, azyanotischen Schädigung musste ein pulmonaler Bluthochdruck (≥ 40 mmHg in der Pulmonalarterie) oder der Bedarf einer täglichen Einnahme von Medikamenten zur Behandlung bestehen.

Insgesamt wurden 960 Kinder auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft. 35 Kinder wurden nach der Eingangsuntersuchung ausgeschlossen, sodass 925 Kinder in den

Palivizumab-Arm (309 Kinder) oder Nirsevimab-Arm (616 Kinder) randomisiert und final 304 Kinder mit Palivizumab und 614 Kinder mit Nirsevimab behandelt wurden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bei Palivizumab handelt es sich um den Komparator der Studie MEDLEY und die Eignung für eine Prophylaxe mit diesem Antikörper bildet ein Einschlusskriterium für die Studie. Die Studie MEDLEY ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens der vom G-BA benannten Population „Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist“ (Fragestellung 1A) geeignet, da mit Palivizumab die festgelegte zVT umgesetzt wurde [12].

Die Eignung der Kinder für eine Prophylaxe mit Palivizumab erfolgte in der Studie MEDLEY gemäß den jeweiligen lokalen Richtlinien und Empfehlungen der 25 teilnehmenden Länder. Da diese von den deutschen Empfehlungen abweichen können, werden im Rahmen dieses Dossiers zwei Populationen aus der Studie MEDLEY für die Fragestellung 1A dargestellt:

1. MEDLEY – Teilpopulation: Diese Population schließt ausschließlich Kinder ein, die auch nach den vor der Zulassung von Nirsevimab in Deutschland gültigen Empfehlungen und Kriterien eindeutig für die Behandlung mit Palivizumab geeignet waren. Damit ist in dieser Population, die vom G-BA festgelegte zVT umgesetzt.
2. MEDLEY – Gesamtpopulation: Diese Population enthält die gesamte MEDLEY-Studienpopulation, die gemäß den jeweiligen lokalen Richtlinien und Empfehlungen der 25 teilnehmenden Länder für Palivizumab geeignet sind.

MEDLEY – Teilpopulation

Bei Kindern mit BPD oder CHD entsprechen die Einschlusskriterien der Studie den deutschen Empfehlungen für den Einsatz von Palivizumab (BPD: Behandlung innerhalb der vorherigen sechs Monate; CHD: hämodynamisch relevant) (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Somit erfolgt keine Einschränkung bei Kindern, die aufgrund einer BPD oder eines CHD in die Studie eingeschlossen worden sind und all diese Kinder werden daher ebenfalls in der Teilpopulation berücksichtigt. Ein Kind wurde in Japan aufgrund einer Trisomie 21 in die Studie eingeschlossen und der Kohorte mit CHD / BPD zugeordnet und in den Palivizumab-Arm randomisiert. Da die BPD / CHD-Kohorte komplett für die Teilpopulation berücksichtigt wurde, umfasst die Teilpopulation ebenfalls dieses Kind trotz fehlender weiterer Risikofaktoren. Bei dem Risikofaktor Frühgeburtlichkeit lag in Deutschland eine eindeutige Empfehlung für eine Prophylaxe mit Palivizumab nur bei Frühgeborenen unter sechs Monaten und mit einem GA < 29 Wochen vor (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). In der Studie MEDLEY werden dagegen auch Frühgeborene mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen ohne einen hämodynamisch relevanten CHD oder eine BPD eingeschlossen, weil z. B. in Italien und Kanada eine Prophylaxe mit Palivizumab gemäß der jeweiligen Richtlinie in Betracht gezogen werden kann [7]. Da in Deutschland keine eindeutige Empfehlung bei diesen Frühgeborenen vorlag, werden diese Kinder in der Teilpopulation nicht berücksichtigt, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu gewährleisten. Zudem ist Palivizumab bei Kindern, die aufgrund ihrer

Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufweisen, nur bis zu einem Alter von sechs Monaten vor Beginn der RSV-Saison zugelassen [4]. In der Teilpopulation werden daher nur die Frühgeborenen ohne einen hämodynamisch relevanten CHD oder eine BPD mit einem GA < 29 Wochen und einem Alter von unter sechs Monaten bei Studienbeginn berücksichtigt (siehe Tabelle 4-20).

MEDLEY – Gesamtpopulation

Alle Kinder, die in die Studie MEDLEY eingeschlossen worden sind, wiesen aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit und / oder Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auf und sie sind gemäß den lokalen Richtlinien und Empfehlungen alle für Palivizumab geeignet. Aufgrund dessen wird in dem vorliegenden Dossier innerhalb der Fragestellung 1A ebenfalls die MEDLEY – Gesamtpopulation dargestellt, um den Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber Palivizumab unabhängig von den deutschen Empfehlungen abzuleiten.

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Populationen

Tabelle 4-20: Beschreibung der (Teil-)Populationen der Studie MEDLEY

Bezeichnung	Einschlusskriterium	Anzahl der Kinder in der ITT-Population
MEDLEY – Teilpopulation ¹	<ul style="list-style-type: none"> • BPD • CHD • Frühgeborene jünger sechs Monate mit einem GA < 29 Wochen 	Nirsevimab, N = 245 Palivizumab, N = 118
MEDLEY – Gesamtpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • BPD • CHD • Trisomie 21 (exklusiv in Japan) • Alle Frühgeborenen (jünger als zwölf Monate mit einem GA ≤ 35 Wochen) 	Nirsevimab, N = 616 Palivizumab, N = 309

¹ Ein Kind im Palivizumab-Arm wies eine Trisomie 21 und keines der aufgeführten Einschlusskriterien für die Teilpopulation auf. Da das Kind der BPD / CHD-Kohorte zugeordnet wurde und diese komplett für die Teilpopulation berücksichtigt wurde, umfasst die MEDLEY – Teilpopulation ebenfalls dieses Kind.
BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; GA: Gestationsalter; ITT: Intention To Treat

Charakteristika der (Teil-)Populationen der Studie MEDLEY

Die Zuordnung und Randomisierung der an der Studie MEDLEY teilnehmenden Kinder führte zu einer Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika und der medizinischen Vorgeschichte zwischen dem Nirsevimab- und Palivizumab-Arm sowohl bei der MEDLEY – Teilpopulation als auch bei der MEDLEY – Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-15). Zusammenfassend sind beide Populationen der Studie MEDLEY aufgrund der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme und der Baseline-Charakteristika dazu geeignet, valide Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber Palivizumab abzuleiten.

MEDLEY – Teilpopulation

Die Kinder waren unabhängig von der Zuteilung zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa 4,5 Monate alt und die Mehrheit (ca. 55 %) wog unter fünf Kilogramm. Ebenfalls hinsichtlich der Abstammung (ca. 85 % weiß) und Ethnie (über 90 % Nichthispanisch / Nichtlatino) waren der Nirsevimab- und Palivizumab-Arm vergleichbar. Einzig die Geschlechtsverteilung unterscheidet sich in den beiden Behandlungsarmen: Während im Nirsevimab-Arm das Verhältnis mit 46,1 % Jungen und 53,9 % Mädchen zwischen den Geschlechtern nahezu ausgewogen war, nahmen im Palivizumab-Arm mehr Mädchen (61,9 %) als Jungen (38,1 %) an der Studie teil. Dieser Unterschied benachteiligt im Zweifel jedoch eher den Nirsevimab-Arm, da Jungen ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion als Mädchen aufweisen [37]. Bezüglich der anerkannten Risikofaktoren BPD, CHD und Frühgeburtlichkeit sind die Behandlungsarme ausgewogen; der Großteil der Kinder wurde aufgrund einer BPD in die Studie eingeschlossen. Im Nirsevimab- und im Palivizumab-Arm wiesen 60 % eine BPD auf, bei etwa 29 % der Kinder lag ein hämodynamisch relevanter CHD vor. Da bei dem Einschlusskriterium Frühgeburtlichkeit nur Kinder mit einem GA von < 29 Wochen berücksichtigt wurden, betrug das mediane GA 29 Wochen. Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt die Studieneinschlusskriterien Frühgeburtlichkeit, BPD und CHD wider. Die aufgeführten SOC und PT, die zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar auftreten, können überwiegend der Frühgeburtlichkeit (z. B. PT „Atemnotsyndrom bei Neugeborenen“ ca. 39 %), Herz- und Atemwegserkrankungen (SOC „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ 49,4 % (Nirsevimab) bzw. 58,5 % (Palivizumab) oder „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ca. 75 %) zugeordnet werden. Insgesamt wurde bereits bei etwa 97 % der Kinder sowohl im Nirsevimab- als auch im Palivizumab-Arm ein medizinisches Ereignis dokumentiert. Somit besteht kein maßgeblicher Einfluss der medizinischen Vorgeschichte auf die Ergebnisse der Studie.

MEDLEY – Gesamtpopulation

Die Kinder waren unabhängig von der Zuteilung zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa vier Monate alt und die Mehrheit (ca. 55 %) wog unter fünf Kilogramm. Ebenfalls hinsichtlich der Abstammung (ca. 80 % weiß) und Ethnie (ca. 85 % Nichthispanisch / Nichtlatino) waren der Nirsevimab- und Palivizumab-Arm vergleichbar. Im Nirsevimab-Arm war das Verhältnis mit 48,2 % Jungen und 51,8 % Mädchen zwischen den Geschlechtern ausgewogen. Im Palivizumab-Arm nahmen etwas mehr Mädchen (57 %) als Jungen (43 %) an der Studie teil. Bezüglich der anerkannten Risikofaktoren BPD, CHD und Frühgeburtlichkeit sind die Behandlungsarme ausgewogen; der Großteil der Kinder wurde aufgrund einer Frühgeburtlichkeit in die Studie eingeschlossen. Im Nirsevimab- und im Palivizumab-Arm wiesen etwa 11 % der Kinder einen hämodynamisch relevanten CHD auf und bei 23 % lag eine BPD vor; das mediane GA betrug 32 Wochen. Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt die Studieneinschlusskriterien Frühgeburtlichkeit, BPD und CHD wider. Die aufgeführten SOC und PT, die zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar auftreten, können überwiegend der Frühgeburtlichkeit (z. B. PT „Gelbsucht Neugeborenes“ ca. 14 % oder „Atemnotsyndrom bei Neugeborenen“ ca. 33 %), Herz- und Atemwegserkrankungen (SOC „Kongenitale, familiäre

und genetische Erkrankungen“ 31,2 % (Nirsevimab) bzw. 36,9 % (Palivizumab) oder „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ca. 55 %) zugeordnet werden. Insgesamt wurde bereits bei etwa 80 % der Kinder sowohl im Nirsevimab- als auch im Palivizumab-Arm ein medizinisches Ereignis dokumentiert, wodurch kein maßgeblicher Einfluss der medizinischen Vorgeschichte auf die Ergebnisse der Studie besteht.

Intervention

An Tag 1 bekamen die Kinder abhängig von der Randomisierung Nirsevimab bzw. Palivizumab intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels injiziert. Palivizumab wurde in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Kinder im Nirsevimab-Arm erhielten bei einem Körpergewicht unter fünf Kilogramm 50 mg Nirsevimab und bei einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm 100 mg Nirsevimab. Im Laufe der Studie wurde den Kindern im Palivizumab-Arm die Studienmedikation an den Tagen 31, 61, 91 und 121 und somit einmal monatlich während der RSV-Saison verabreicht. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns bekamen die Kinder im Nirsevimab-Arm zu den gleichen Zeitpunkten eine isotonische Salzlösung als Placebo injiziert.

Für die MEDLEY – Gesamtpopulation (As-treated-Population) liegen folgende Zahlen bezüglich Protokollverletzungen hinsichtlich der Verabreichung der Studienmedikation vor: Bei drei Kindern wurde irrtümlich auch an Tag 31 Nirsevimab anstelle von Placebo gegeben. Ansonsten bekamen im Nirsevimab-Arm alle Kinder mit Nirsevimab bzw. Placebo die korrekte Studienmedikation injiziert. Allerdings erhielt ein Kind trotz eines Gewichts von 4,97 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung 100 mg Nirsevimab anstelle der zulassungskonformen 50 mg. Im Palivizumab-Arm wurde bei jedem Kind mit Palivizumab die korrekte Studienmedikation verabreicht, aber 31 Kinder und somit etwa 10 % haben mindestens eine der vier monatlichen Auffrisch-Injektionen verpasst. Im Nirsevimab-Arm haben 64 und somit etwa 10 % der Kinder mindestens eine der vier Placebo-Gaben versäumt.

Wurde ein Kind im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Gabe der Studienmedikation (gemäß Protokoll zwischen Tag 1 und Tag 121) am Herzen mit einem kardiopulmonalen Bypass operiert, war eine erneute Gabe von Nirsevimab bzw. Palivizumab unmittelbar nach dem Eingriff möglich, sofern das Kind für eine intramuskuläre Injektion stabil genug war. Bei der MEDLEY – Gesamtpopulation erhielten acht Kinder diese zweite Ersatzgabe von Nirsevimab und zehn Kinder im Palivizumab-Arm bekamen die zusätzliche Dosis der Studienmedikation injiziert. Zusammenfassend kam es während der Studie nur zu wenigen Abweichungen bzgl. der Intervention. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind daher als valide einzuschätzen.

Bezüglich der Begleitmedikation konnte der Prüfarzt Ergänzungspräparate wie Vitamin- oder Eisenpräparate als angemessene supportive Behandlung verschreiben. Während der Studie sollten die Kinder insbesondere eine angemessene, unterstützende und umfassende Behandlung in Übereinstimmung mit den Richtlinien der jeweiligen Einrichtung erhalten, die Transfusionen von Blut und Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika und Schmerzmittel enthalten konnte. Die Einnahme von Begleitmedikamenten einschließlich rezeptfreier

Medikamente (mit Ausnahme von üblichen Vitamin- und Eisenpräparaten) und pflanzlicher Präparate von Tag 1 bis Tag 15 war zu vermeiden. Die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter der Kinder wurden angewiesen, ihrem Kind keine Medikamente einschließlich rezeptfreier Produkte ohne vorherige Rücksprache mit dem Prüfarzt zu geben.

Studienendpunkte

Das primäre Zielkriterium der Studie MEDLEY war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab. Neben den Endpunkten zur Sicherheit wurden während des Studienverlaufs ebenfalls die Wirksamkeitsendpunkte der RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierung, HRU sowie die Serumkonzentrationen verschiedener pharmakokinetischer Parameter erhoben. Die Beobachtungsdauern des Palivizumab- und des Nirsevimab-Arms sind sowohl bei der Teilpopulation als auch bei der gesamten Studienpopulation mit 346 bis 351 Tagen vergleichbar (siehe Tabelle 4-15), sodass die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit mittels binärer Analysen erfolgte. Die übereinstimmenden Beobachtungsdauern sowie die präspezifizierten Zeitpunkte der Visiten und telefonischen Abfragen zur Erfassung der endpunktrelevanten Parameter stellen eine valide Erhebung der Endpunkte sicher.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um eine multizentrische Studie, die in 25 Ländern durchgeführt wurde. Neben Deutschland handelt es sich dabei überwiegend um europäische und nordamerikanische Länder, sodass 85 % der Studienzentren in Europa, den USA und Kanada lagen. Die Gesundheitsversorgung und sozialen Strukturen dieser Länder sind mit Deutschland vergleichbar. Die Definition der MEDLEY – Teilpopulation basiert auf der europäischen Zulassung von Palivizumab [4] sowie den deutschen Empfehlungen vor der Zulassung von Nirsevimab (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation auf Seite 33 sowie Modul 3A) und garantiert daher eine Definition der Palivizumab-Eignung anhand deutscher Kriterien. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY können daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Studie D5290C00003 – Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung

Studiendesign

Die Studie D5290C00003 (NCT02878330) ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-IIb-Studie. Zwischen November 2016 und Dezember 2018 wurde in 164 Studienzentren verteilt auf 23 Länder die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Die Studie schloss gesunde Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufgrund von Frühgeburtlichkeit und somit einem GA zwischen 29 Wochen und 34 Wochen plus sechs Tage ein, die nicht für Palivizumab geeignet waren. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 in den Nirsevimab- oder Placebo-Arm randomisiert. Als Stratifizierungsfaktoren diente die Hemisphäre (nördliche und südliche) und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Die in Tabelle 4-16 präsentierten demografischen Charakteristika und

medizinische Vorgeschichte verdeutlichen die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme und somit die erfolgreiche Randomisierung.

Studienzeitraum

Bis zu 30 Tage vor der Randomisierung und dem Studienbeginn wurden die Kinder untersucht und bei Erfüllung der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Am Tag der Randomisierung (Tag 1) – gleichbedeutend mit der Behandlungsphase – wurden die Baseline-Charakteristika erfasst und die Kinder erhielten einmalig ihre zugeordnete Studienmedikation (Nirsevimab oder Placebo). Danach begann die Beobachtungsphase, die durch Untersuchungen an Tag 8, Tag 31, Tag 91 und Tag 151 sowie telefonischem Kontakt alle zwei Wochen zwischen Tag 1 und Tag 151 und monatlich zwischen Tag 151 und Tag 361 gekennzeichnet war. Mit einer Abschlussuntersuchung an Tag 361 endete die Studie D5290C00003.

Die Studie D5290C00003 sah eine primäre und eine finale Analyse vor. Die primäre Analyse erfolgte, sobald alle Kinder die Beobachtungsdauer der fünfmonatigen RSV-Saison und somit Tag 151 abgeschlossen hatten. Die finale Analyse erfolgte, sobald alle Kinder die letzte Studienvsiste und somit Tag 361 abgeschlossen hatten, und beinhaltet somit alle in der Studie gesammelten Daten. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der finalen Analyse mit dem Studienbericht vom 20.05.2019 präsentiert.

Studienpopulation

Gesunde Kinder unter einem Jahr und vor ihrer ersten RSV-Saison mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufgrund von Frühgeburtlichkeit konnten an der Studie D5290C00003 teilnehmen. Als Studieneinschlusskriterium galt ein GA von 29 Wochen bis 34 Wochen plus sechs Tage, während eine Palivizumab-Eignung nach lokalen Richtlinien die Kinder von der Teilnahme an der Studie ausschloss.

Insgesamt wurden 1.540 Kinder auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft. 87 Kinder wurden nach der Eingangsuntersuchung ausgeschlossen, sodass 1.453 Kinder in den Placebo-Arm (484 Kinder) oder Nirsevimab-Arm (969 Kinder) randomisiert und final 479 Kinder mit Placebo und 968 Kinder mit Nirsevimab behandelt wurden.

Einschränkung der Studienpopulation

Laut der Fachinformation von Beyfortus[®] wird Nirsevimab bei Kindern unter fünf Kilogramm in einer Dosierung von 50 mg und ab einem Körpergewicht von fünf Kilogramm in einer Dosierung von 100 mg eingesetzt [3]. In der Studie D5290C00003 haben alle Kinder unabhängig von ihrem Körpergewicht zum Zeitpunkt der Randomisierung 50 mg Nirsevimab erhalten, sodass Kinder ab fünf Kilogramm nicht zulassungskonform behandelt wurden. Daher werden im Rahmen dieses Dossiers zwei Populationen aus der Studie D5290C00003 für die Fragestellung 2A dargestellt:

1. D5290C00003 – Teilpopulation: Diese Population schließt ausschließlich Kinder ein, die zum Zeitpunkt der Randomisierung unter fünf Kilogramm wogen und daher zulassungskonform behandelt wurden. Es handelt sich daher um die nutzenbewertungsrelevante Population für die Fragestellung 2A.

2. D5290C00003 – Gesamtpopulation: Diese Population enthält die gesamte D5290C00003-Studienpopulation und somit ebenfalls die Kinder, die aufgrund ihres Körpergewichts Nirsevimab in einer zu niedrigen Dosierung erhalten haben (50 mg anstelle von 100 mg bei allen Kindern ab fünf Kilogramm Körpergewicht). Die supportive Darstellung der D5290C00003 – Gesamtpopulation in dem vorliegenden Dossier soll verdeutlichen, dass Nirsevimab auch bei einer abweichenden Dosierung wirksam ist.

Tabelle 4-21: Beschreibung der (Teil-)Populationen der Studie D5290C00003

Bezeichnung	Einschlusskriterium	Anzahl der Kinder in der ITT-Population
D5290C00003 – Teilpopulation	Gesunde Frühgeborene mit einem Körpergewicht < 5 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung	Nirsevimab, N = 570 Placebo, N = 290
D5290C00003 – Gesamtpopulation	Gesunde Frühgeborene mit einem Körpergewicht < 5 kg und ≥ 5 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung	Nirsevimab, N = 969 Placebo, N = 484
ITT: Intention To Treat		

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA unterteilte das erstattungsfähige Anwendungsgebiet von Nirsevimab anhand der Palivizumab-Eignung in zwei Populationen und legte für die Kinder, die trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht für Palivizumab geeignet sind, beobachtendes Abwarten als zVT fest [12, 38]. In Deutschland waren vor der Zulassung von Nirsevimab nur gesunde Frühgeborene mit einem GA unter 29 Wochen sicher für Palivizumab geeignet [7, 8]. Die Studie D5290C00003 schloss gesunde Frühgeborene mit einem GA von 29 Wochen bis 34 Wochen plus sechs Tage ein, die somit trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht für Palivizumab geeignet waren (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Der Studienkomparator Placebo gilt als adäquate Umsetzung der zVT beobachtendes Abwarten bei einer doppelblinden Studie, da alle Studienteilnehmer im Falle einer Infektion eine angemessene, zugelassene Versorgung erhalten haben [12]. Die in Tabelle 4-17 aufgeführten Arzneimittel der medikamentösen Behandlung der ambulant versorgten Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI bzw. während der RSV-bedingten Hospitalisierungen stellen durch die Verabreichung von Schmerzmitteln, Substitutionspräparaten, Glukokortikoiden und Antibiotika eine adäquate Therapie sowohl im Nirsevimab- als auch im Placebo-Arm der D5290C00003 – Teilpopulation und der D5290C00003 – Gesamtpopulation dar. Somit ist die zVT beobachtendes Abwarten im Rahmen der Studie D5290C00003 vollumfänglich umgesetzt.

Charakteristika der (Teil-)Populationen der Studie D5290C00003

Die Zuordnung und Randomisierung der an der Studie D5290C00003 teilnehmenden Kinder führte zu einer Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika und der medizinischen Vorgeschichte zwischen dem Nirsevimab- und Placebo-Arm sowohl bei der

D5290C00003 – Teilpopulation als auch bei der D5290C00003 – Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-16). Zusammenfassend sind beide Populationen aufgrund der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme und der beschriebenen Baseline-Charakteristika dazu geeignet, valide Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber Placebo als Umsetzung des beobachtenden Abwartens abzuleiten.

D5290C00003 – Teilpopulation

Die Kinder waren unabhängig von der Zuteilung zum Zeitpunkt der Randomisierung knapp zwei Monate alt und wogen im Durchschnitt etwa drei Kilogramm. Ebenfalls hinsichtlich der Abstammung (ca. 70 % weiß) und Ethnie (ca. 80 % Nichthispanisch / Nichtlatino) waren der Nirsevimab- und Placebo-Arm vergleichbar. Die Geschlechterverteilung war in beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Zudem weisen die Charakteristika der Frühgeburtlichkeit auf ein ähnliches Risiko der Kinder im Nirsevimab- und Placebo-Arm für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion hin: Bei beiden Behandlungsarmen wogen die Kinder durchschnittlich knapp zwei Kilogramm bei der Geburt und ihr GA beträgt im Mittel 32,6 Wochen. Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt das Studieneinschlusskriterium Frühgeburtlichkeit wider. Die aufgeführten SOC und PT, die zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar auftreten, können überwiegend der Frühgeburtlichkeit (z. B. PT „Gelbsucht Neugeborenes“ ca. 15 % oder „Atemnotsyndrom bei Neugeborenen“ ca. 20 %) zugeordnet werden. Insgesamt wurde bereits bei 56,6 % (Placebo) bzw. 60,4 % (Nirsevimab) der Kinder ein medizinisches Ereignis dokumentiert. Dieser vergleichbare Anteil lässt keinen maßgeblichen Einfluss der medizinischen Vorgeschichte auf die Ergebnisse der Studie vermuten.

D5290C00003 – Gesamtpopulation

Die Kinder waren unabhängig von der Zuteilung zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa drei Monate alt und die Mehrheit (ca. 60 %) wog unter fünf Kilogramm. Ebenfalls hinsichtlich der Abstammung (ca. 70 % weiß) und Ethnie (ca. 80 % Nichthispanisch / Nichtlatino) waren der Nirsevimab- und Placebo-Arm vergleichbar. Die Geschlechterverteilung war in beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Zudem weisen die Charakteristika der Frühgeburtlichkeit auf ein ähnliches Risiko der Kinder im Nirsevimab- und Placebo-Arm für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion hin: Bei beiden Behandlungsarmen wogen die Kinder durchschnittlich knapp zwei Kilogramm bei der Geburt und ihr GA beträgt im Mittel 32,7 Wochen. Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt das Studieneinschlusskriterium Frühgeburtlichkeit wider. Die aufgeführten SOC und PT, die zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar auftreten, können überwiegend der Frühgeburtlichkeit (z. B. PT „Gelbsucht Neugeborenes“ ca. 13 % oder „Atemnotsyndrom bei Neugeborenen“ ca. 18 %) zugeordnet werden. Insgesamt wurde bereits bei etwa 55 % der Kinder sowohl im Nirsevimab- als auch im Placebo-Arm ein medizinisches Ereignis dokumentiert, wodurch kein maßgeblicher Einfluss der medizinischen Vorgeschichte auf die Ergebnisse der Studie besteht.

Intervention

Die einmalige Gabe der Studienmedikation erfolgte verblindet an Tag 1, sodass die Kinder 0,5 ml einer farblosen Flüssigkeit intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels injiziert bekommen haben: Bei den Kindern des Nirsevimab-Arms handelte es sich um 50 mg des monoklonalen Antikörpers, während die Kinder im Placebo-Arm Kochsalzlösung als Studienmedikation erhalten haben. Bei der D5290C00003 – Gesamtpopulation haben drei Kinder, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, keine Studienmedikation erhalten und zwei Kindern wurde irrtümlicherweise Nirsevimab anstelle des Placebos injiziert. Im Nirsevimab-Arm wurden ebenfalls drei Kinder nicht behandelt. Außerdem erhielt ein Kind, nachdem es in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurde und Nirsevimab verabreicht bekommen hat, Palivizumab. Insgesamt ergeben sich allerdings keine größeren Abweichungen bezüglich der randomisierten und behandelten Studienpopulation.

Die Prüfarzte konnten die Begleitmedikamente und -behandlungen verschreiben, die sie als angemessene unterstützende Therapie erachteten. Dazu gehörten auch Ergänzungspräparate wie Vitamin- oder Eisenpräparate. Die Einnahme von Begleitmedikamenten einschließlich rezeptfreier Medikamente (mit Ausnahme von üblichen Vitamin- und Eisenpräparaten) und pflanzlicher Präparate von Tag 1 bis Tag 15 war zu vermeiden. Die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter der Kinder wurden angewiesen, ihrem Kind keine Medikamente einschließlich rezeptfreier Produkte ohne vorherige Rücksprache mit dem Prüfarzt zu geben.

Studienendpunkte

Das primäre Zielkriterium der Studie D5290C00003 war die Bewertung der Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo. Bei dem primären Endpunkt handelte es daher um die Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI während der fünfmonatigen RSV-Saison. Neben dem weiteren Wirksamkeitsendpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung wurden während des Studienverlaufs ebenfalls die Sicherheitsendpunkte, die HRU sowie die Serumkonzentrationen verschiedener pharmakokinetischer Parameter erhoben. Die durchschnittlichen Beobachtungsdauern des Placebo- und des Nirsevimab-Arms sind sowohl bei der Teilpopulation als auch bei der gesamten Studienpopulation mit jeweils etwa 350 Tagen vergleichbar (siehe Tabelle 4-17), sodass die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit mittels binärer Analysen erfolgte. Die übereinstimmenden Beobachtungsdauern sowie die präspezifizierten Zeitpunkte der Visiten und telefonischen Abfragen zur Erfassung der endpunktrelevanten Parameter stellen eine valide Erhebung der Endpunkte sicher.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie D5290C00003 handelt es sich um eine multizentrische Studie, die in 23 Ländern durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich überwiegend um europäische und nordamerikanische Länder, sodass 83 % der Studienzentren in Europa, den USA und Kanada lagen. Die Gesundheitsversorgung und sozialen Strukturen dieser Länder sind mit Deutschland vergleichbar. Die Einteilung der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation basierte auf der europäischen Zulassung von Nirsevimab [3], die zur Nichtberücksichtigung der Kinder mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm zum Zeitpunkt der Randomisierung aufgrund der

Unterdosierung des Wirkstoffs führt. Mit einem GA von 29 Wochen bis 34 Wochen plus sechs Tage weisen die gesunden Frühgeborenen zwar ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auf, waren aber gemäß der vor der Zulassung von Nirsevimab geltenden deutschen Empfehlungen (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A) und in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien der Studie nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet. Die Ergebnisse der D5290C00003 – Teilpopulation können daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Studie HARMONIE – Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung

Studiendesign

Die Studie HARMONIE (NCT05437510) ist eine laufende, europäische, randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie. Am 08.08.2022 begann die Studie, die in 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird und die die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu keiner Intervention bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Die Studie schloss gesunde Kinder mit einem GA ab 29 Wochen ein, die nicht für Palivizumab geeignet waren. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Kinder mit einem GA von 29 bis 35 Wochen gleichbedeutend mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und somit eine Teilpopulation dargestellt. Die Kinder wurden im Verhältnis 1:1 in den Nirsevimab- oder Kontroll-Arm randomisiert. Als Stratifizierungsfaktoren diente das Land (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich) und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Die in Tabelle 4-18 präsentierten demografischen Charakteristika und medizinische Vorgeschichte verdeutlichen die Vergleichbarkeit der beiden Studienarmen und somit die erfolgreiche Randomisierung für die Teilpopulation.

Studienzeitraum

An Tag 1 der Studie werden die Kinder untersucht, bei Erfüllung der Einschlusskriterien randomisiert und erhalten entweder Nirsevimab oder keine Behandlung (Kontroll-Arm). An Tag 31, 61, 91, 121, 151, 181 und 366 werden die Informationen des eDiarys überprüft. In Deutschland und Frankreich erfolgt an Tag 366 zum Abschluss der Studie ein Telefonat. Bis zu diesem Zeitpunkt werden die SUE, AESI und ärztlich behandelten UE ebenso wie die Diagnose einer LRTI bei hospitalisierten Kindern berichtet. Im Vereinigten Königreich werden die Kinder für ein weiteres Jahr bezüglich der Hospitalisierungen und SUE beobachtet, sodass zusätzlich an Tag 546 und zum Studienabschluss an Tag 731 ein Telefonat stattfindet.

Für die Studie HARMONIE sind eine primäre und eine finale Analyse geplant. Die primäre Analyse erfolgte, sobald mindestens 61 Ereignisse einer RSV-bedingten Hospitalisierung berichtet wurden. Alle bis zum Data Cut-Off am 28.02.2023 dokumentierten und verfügbaren Daten wurden für die primäre Analyse ausgewertet. Die finale Analyse soll erfolgen, sobald alle Kinder die Studie abgeschlossen haben, und beinhaltet somit alle in der Studie gesammelten Daten. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der primären Analyse mit dem

Studienbericht vom 26.06.2023 präsentiert, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist und die finale Analyse aussteht.

Studienpopulation

Gesunde Kinder unter einem Jahr und vor ihrer ersten RSV-Saison mit einem GA ab 29 Wochen konnten an der Studie HARMONIE teilnehmen. Als Studienausschlusskriterium galt eine Palivizumab-Eignung nach lokalen Richtlinien.

Insgesamt wurden 8.120 Kinder auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft. 60 Kinder wurden nach der Eingangsuntersuchung ausgeschlossen und zwei Kinder trotz erfüllter Einschlusskriterien nicht randomisiert, sodass 8.058 Kinder in den Kontroll-Arm (4.021 Kinder) oder Nirsevimab-Arm (4.037 Kinder) randomisiert und final 4.015 Kinder mit Nirsevimab behandelt wurden.

Einschränkung der Studienpopulation

Nirsevimab ist gemäß Fachinformation von Beyfortus[®] für alle Kinder vor ihrer ersten RSV-Saison zugelassen [3]. Der G-BA sieht eine Erstattungsfähigkeit gemäß § 23 und § 35a Absatz 1 SGB V lediglich bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und somit nur bei einem Einsatz von Nirsevimab als Sekundärprophylaxe als gegeben an [12]. Bei der Studienpopulation der Studie HARMONIE „gesunde Kinder mit einem GA ab 29 Wochen“ besteht dieses erhöhte Risiko einzig bei den Kindern mit einem GA von 29 bis 35 Wochen aufgrund der Frühgeburtlichkeit (siehe Modul 3A). Bei allen Kindern mit einem GA ab 36 Wochen handelt es sich bei Nirsevimab nicht um eine Sekundärprophylaxe, sodass diese Kinder im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt werden. Die Angaben, Charakteristika und Ergebnisse zur Studie HARMONIE beziehen sich daher auf die Teilpopulation „gesunde Kinder mit einem GA von 29 bis 35 Wochen“, die als Dossierpopulation bezeichnet wird.

Tabelle 4-22: Beschreibung der Dossierpopulation der Studie HARMONIE

Bezeichnung	Einschlusskriterium	Anzahl der Kinder in der ITT-Population
HARMONIE - Dossierpopulation	Gesunde Frühgeborene mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen	Nirsevimab, N = 317 Keine Intervention, N = 299
ITT: Intention To Treat		

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA unterteilte das erstattungsfähige Anwendungsgebiet von Nirsevimab anhand der Palivizumab-Eignung in zwei Populationen und legte für die Kinder, die trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht für Palivizumab geeignet sind, beobachtendes Abwarten als zVT fest [12, 38]. Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie HARMONIE nehmen nur gesunde Kinder an der Studie teil, die nach lokalen Empfehlungen nicht für Palivizumab geeignet waren. In Deutschland waren vor der Zulassung von Nirsevimab nur gesunde Frühgeborene mit einem GA unter 29 Wochen sicher für

Palivizumab geeignet [7, 8], entsprechend umfasst die Dossierpopulation der Studie HARMONIE gesunde Frühgeborene mit einem GA von 29 bis 35 Wochen, die somit trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht für Palivizumab geeignet waren. Der Studienkomparator „Keine Intervention“ gilt analog zum Studienkomparator „Placebo“ als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, da alle Studienteilnehmer im Falle einer Infektion eine angemessene, zugelassene Versorgung erhalten [12]. Die in Tabelle 4-19 aufgeführten Arzneimittel der medikamentösen Behandlung während der RSV-bedingten Hospitalisierungen stellen durch die Verabreichung von Glukokortikoiden, Antibiotika, Schleimlösern und atemstimulierenden Mitteln eine adäquate Therapie dar. Somit ist die zVT beobachtendes Abwarten im Rahmen der Studie HARMONIE vollumfänglich umgesetzt.

Charakteristika der Dossierpopulation der Studie HARMONIE

Die Zuordnung und Randomisierung der an der Studie HARMONIE teilnehmenden Kinder führte auch bei der nutzenbewertungsrelevanten Dossierpopulation zu einer Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika und der medizinischen Vorgeschichte zwischen dem Nirsevimab- und dem Kontroll-Arm (siehe Tabelle 4-18). Zusammenfassend ist die Dossierpopulation aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienarme und der beschriebenen Baseline-Charakteristika dazu geeignet, valide Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention als Umsetzung des beobachtenden Abwartens abzuleiten.

Die Kinder, die mit Ausnahme von drei Kindern im Kontroll-Arm alle während der RSV-Saison randomisiert wurden, waren zum Zeitpunkt der Randomisierung im Median drei Monate alt und wogen durchschnittlich etwa 4,3 kg. Ebenfalls hinsichtlich der Verteilung auf die drei Länder waren die beiden Studienarme vergleichbar; etwa die Hälfte der Kinder in der Dossierpopulation wurde im Vereinigten Königreich eingeschlossen und etwa 20 % der Kinder nehmen in Deutschland an der Studie teil. Die Geschlechterverteilung war in beiden Studienarmen ausgewogen. Zudem weist das einheitliche GA von durchschnittlich 32,9 Wochen auf ein ähnliches Risiko der Kinder für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion hin: Zudem ist der Anteil der Neugeborenen, gleichbedeutend mit einem Alter von unter 28 Tagen zum Zeitpunkt der Randomisierung, mit etwa 30 % vergleichbar. Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt das Studieneinschlusskriterium Frühgeburtlichkeit wider, da es sich bei dem häufigsten dokumentierten PT mit jeweils über 20 % in beiden Studienarmen um das PT „Frühgeborenes Baby“ handelt. Insgesamt wurde bereits bei 50,5 % (Keine Intervention) bzw. 49,8 % (Nirsevimab) der Kinder ein medizinisches Ereignis dokumentiert. Dieser vergleichbare Anteil lässt keinen maßgeblichen Einfluss der medizinischen Vorgeschichte auf die Ergebnisse der Studie vermuten.

Intervention

Die Studie HARMONIE weist ein offenes Studiendesign auf, sodass im Kontroll-Arm keine Intervention erfolgt und nur die Kinder im Nirsevimab-Arm behandelt werden. Nirsevimab wird im Anschluss an die Randomisierung an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg Nirsevimab

bei einem Körpergewicht unter fünf Kilogramm und von 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm injiziert. Entgegen der Randomisierung wurden zwei Kinder des Nirsevimab-Arms der Dossierpopulation nicht immunisiert.

Hinsichtlich der Begleitmedikamente und -behandlungen sah das Studienprotokoll nur wenige Einschränkungen vor, die alle innerhalb der Ausschlusskriterien beschrieben wurden. So dürfen die Kinder keine monoklonalen Antikörper, Immunglobuline, Blut, Blutpräparate oder eine immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung oder in den vorherigen drei Monaten, bei der immunsuppressiven Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, erhalten (haben).

Studienendpunkte

Das primäre Zielkriterium der Studie HARMONIE ist die Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention während der RSV-Saison. Neben den sekundären Endpunkten zur Wirksamkeit, zu denen die Inzidenz der sehr schweren RSV-bedingten LRTI gehörte, stellen die HRU und verschiedene Untersuchungen zur Sicherheit die Endpunkte der Studie dar.

Die durchschnittlichen Beobachtungsdauern des Kontroll- und des Nirsevimab-Arms sind mit jeweils etwa 2,4 Monaten vergleichbar (siehe Tabelle 4-19), sodass die Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität und Sicherheit mittels binärer Analysen erfolgte. Die übereinstimmenden Beobachtungsdauern sowie die Endpunkterhebung mittels eDiary bzw. einer sofortigen Kontaktaufnahme bei einer Hospitalisierung, einer ärztlichen Behandlung aufgrund eines UE und des Auftretens eines SUE stellen eine valide Erhebung der Endpunkte bei diesem Studiendesign sicher.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine multizentrische Studie, die in Frankreich, Deutschland und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird. Die Beschränkung auf diese drei Länder garantiert eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, da 20 % der Dossierpopulation in Deutschland in die Studie eingeschlossen wurde und auch bei den anderen 80 % durch ihre Teilnahme im Vereinigten Königreich und in Frankreich eine mit Deutschland vergleichbare Gesundheitsversorgung und mit ähnlichen sozialen Strukturen gewährleistet sind. Die Ergebnisse können daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEDLEY	ja	ja	ja	ja	ja	nein ¹	niedrig
D5290C00003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONIE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig ²

¹ Zum Zeitpunkt der Studie konnte es aufgrund der COVID-19-Pandemie zu Einschränkungen bei der Wahrnehmung der geplanten Visiten und zu Verzögerungen bei der Verabreichung der Studienmedikation kommen. Zudem beeinflussten die Coronaschutzmaßnahmen ebenfalls die RSV-Verbreitung und somit das Risiko einer RSV-Infektion. Aufgrund dessen wurden Änderungen des Studienprotokolls und bei den geplanten Analysen beschlossen (siehe Anhang 4-E). Diese Maßnahmen sowie die vergleichbare Situation für alle teilnehmenden Kinder unabhängig von der Studienmedikation ergeben kein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

² Die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit des Studienpersonals und der betreuenden Personen hat lediglich einen Einfluss bei subjektiv erhobenen Endpunkten, sodass das offene Studiendesign bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 handelt es sich jeweils um randomisierte und doppelblinde Studien. Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte in beiden Studien mithilfe des Interactive Web Response Systems (IWRS). Sowohl das Studienpersonal als auch die Kinder und ihre Eltern / betreuenden Personen waren während der gesamten Studiendauer der Studie MEDLEY und der Studie D5290C00003 verblindet. Darüber hinaus gibt es jeweils keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und bei der Studie D5290C00003 keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Die Studie MEDLEY fand teilweise zum Zeitpunkt der COVID-19-Pandemie statt. Die Pandemie und die nationalen Coronaschutzmaßnahmen konnten zu Verzögerungen bei den geplanten Visiten und Gaben der Studienmedikation oder zu verpassten Untersuchungen und Injektionen der Studienmedikation führen. Allerdings betraf dies die Kinder beider Studienarme gleichermaßen und die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm sind vergleichbar. Von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der COVID-19-Pandemie und den Coronaschutzmaßnahmen ist daher bei der Studie MEDLEY nicht auszugehen. Daher ist das Verzerrungspotenzial der Studien MEDLEY und D5290C00003 als niedrig einzustufen.

Auch bei der Studie HARMONIE ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Die Studie HARMONIE weist zwar ein offenes Studiendesign auf, doch wurden die Kinder unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Land (Vereinigtes

Königreich, Deutschland, Frankreich) und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Durch dieses Vorgehen ist sowohl eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Fehlende Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine weiteren verzerrenden Aspekte sprechen zudem für ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit des Studienpersonals und der betreuenden Personen hat lediglich einen Einfluss bei subjektiv erhobenen Endpunkten, sodass das offene Studiendesign bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT MEDLEY und D5290C00003 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität			Ergänzende Informationen	Sicherheit ¹						
	RSV-bedingte LRTI	RSV-bedingte Hospitalisierung	HRU		Antikörper-Serumkonzentration	UE mit Todesfolge	UE	Schwere UE	SUE	AESI	Therapieabbruch aufgrund UE ²
MEDLEY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D5290C00003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	-

¹ Die einzelnen Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ umfassen sowohl die Gesamtraten als auch häufige Ereignisse aufgeführt nach System Organ Class und Preferred Term.

² Da bei der Studie D5290C00003 die Studienbehandlung einmalig an Tag 1 verabreicht wurde, erfolgt die Darstellung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ lediglich bei der Studie MEDLEY.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; HRU: Healthcare Resource Utilization; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzyial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT HARMONIE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität			Sicherheit ¹				
	RSV-bedingte Hospitalisierung	Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	HRU	UE mit Todesfolge	UE	Schwere UE	SUE	AESI
HARMONIE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

¹ Die einzelnen Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ umfassen sowohl die Gesamtraten als auch häufige Ereignisse aufgeführt nach System Organ Class und Preferred Term.
 AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; HRU: Healthcare Resource Utilization; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Dargestellte (Analyse-)Populationen

Die Gesamtpopulationen der Studien MEDLEY und D5290C00003 können jeweils, wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Seite 95 bzw. 100) erläutert, nicht uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Kinder mit Palivizumab-Eignung (Fragestellung 1A) bzw. Kinder ohne Palivizumab-Eignung (Fragestellung 2A) herangezogen werden. Bei der Studie MEDLEY sind Frühgeborene ohne vorliegende BPD oder einen hämodynamisch relevanten CHD nach den damaligen deutschen Kriterien und Empfehlungen nicht gesichert für Palivizumab geeignet, wenn sie ein GA \geq 29 Wochen und / oder ein Alter bei Randomisierung von über sechs Monaten aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Daher werden diese Kinder in der MEDLEY – Teilpopulation nicht berücksichtigt.

Bei der Studie D5290C00003 haben alle Kinder Nirsevimab in einer Dosierung von 50 mg erhalten, sodass Kinder mit einem Körpergewicht am Tag der Randomisierung ab fünf Kilogramm, bei denen der Arzt laut Fachinformation Nirsevimab in einer Dosis von 100 mg injizieren soll, unterdosiert sind [3]. Somit stellt die D5290C00003 – Teilpopulation, die nur die korrekt dosierten und somit unter fünf Kilogramm schweren Kinder berücksichtigt, die nutzenbewertungsrelevante Population dar.

Die laufende Studie HARMONIE schließt gesunde Kinder mit einem GA ab 29 Wochen ein, sodass Nirsevimab bei einem Teil der Studienpopulation – alle Kinder mit einem GA ab 36 Wochen – aufgrund des fehlenden erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion keine Sekundärprophylaxe darstellt. Diese nichterstattungs-fähige und daher nichtnutzenbewertungsrelevante Studienpopulation wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Die dargestellte Dossierpopulation der Studie HARMONIE umfasst alle Kinder mit einem GA \leq 35 Wochen, die aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Risiko aufweisen.

Die Auswertung der Ergebnisse der Studien MEDLEY und D5290C00003 basiert auf den im jeweiligen Studienprotokoll präspezifizierten Analysepopulationen ITT und As-Treated. Während die Analyse zur Wirksamkeit auf der ITT-Population beruhen, werden die Aussagen zur Sicherheit auf Basis der As-Treated-Population getätigt. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Kinder, wobei ihre jeweilige Zugehörigkeit in den Interventions- bzw. Komparator-Arm allein auf der Zuordnung bei der Randomisierung beruhte. Im Gegensatz dazu werden bei der As-Treated-Population alle Kinder entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung betrachtet.

Die Auswertung der Ergebnisse der Studie HARMONIE basiert auf den im Studienprotokoll präspezifizierten Analysepopulationen Randomized (entspricht der ITT-Population) und dem Safety Analysis Set (entspricht der As-treated-Population). Während die ITT-Population alle Kinder umfasst, die randomisiert wurden und deren Gruppenzuordnung allein von der Randomisierung abhängt, erfolgt die Gruppenzuordnung bei der As-Treated-Population anhand der Intervention (alle Kinder, die Nirsevimab verabreicht bekommen und alle in den Kontrollarm randomisierten Kinder, die nicht versehentlich Nirsevimab erhalten).

Bei der Studie MEDLEY wurden insgesamt 616 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 309 Kinder in den Palivizumab-Arm randomisiert, die somit die ITT-Population der MEDLEY – Gesamtpopulation darstellen. Da fünf Kinder keine Studienmedikation im Palivizumab-Arm und zwei Kinder keine Studienmedikation im Nirsevimab erhielten, zählen bei der As-Treated-Population 614 Kinder zum Nirsevimab-Arm und 304 Kinder zum Palivizumab-Arm. Bei der MEDLEY – Teilpopulation wurden 2 der 245 in den Nirsevimab-Arm und 3 der 118 in den Palivizumab-Arm randomisierten Kinder und somit der ITT-Population nicht behandelt, wodurch in der As-Treated-Population 243 (Nirsevimab) und 115 (Palivizumab) Kinder berücksichtigt werden.

Bei der Studie D5290C00003 wurden insgesamt 969 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 484 Kinder in den Placebo-Arm randomisiert, die somit die ITT-Population der D5290C00003 – Gesamtpopulation darstellen. Da in beiden Behandlungsarmen jeweils drei Kinder nicht behandelt wurden und zwei in den Placebo-Arm randomisierte Kinder Nirsevimab erhalten haben, zählen bei der As-Treated-Population 968 Kinder zum Nirsevimab-Arm und 479 Kinder zum Placebo-Arm. Bei der D5290C00003 – Teilpopulation wurden alle der 570 in den Nirsevimab-Arm und der 290 in den Placebo-Arm randomisierten Kinder und somit der ITT-Population behandelt. Da die zwei Kinder, die anstelle eines Placebos allerdings Nirsevimab erhalten haben, ebenfalls in der Teilpopulation berücksichtigt wurden, unterscheiden sich auch hierbei ITT- und As-Treated-Population.

Innerhalb der Dossierpopulation der Studie HARMONIE wurden insgesamt 317 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 299 Kinder in den Kontroll-Arm randomisiert, die somit die ITT-Population darstellen. Keines der 299 Kinder im Kontroll-Arm erhielt fälschlicherweise Nirsevimab, sodass sich die As-Treated-Population nicht von der ITT-Population unterscheidet. Dagegen haben zwei Kinder, die in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurden, keinen Antikörper erhalten, wodurch die As-Treated-Population nur 315 Kinder umfasst.

Tabelle 4-26: Übersicht der im Dossier dargestellten Analyse-Populationen der berücksichtigten Studien

Bezeichnung	Anzahl der Kinder in der ITT-Population	Anzahl der Kinder in der As-Treated-Population
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung		
MEDLEY – Teilpopulation ¹	Nirsevimab, N = 245 Palivizumab, N = 118	Nirsevimab, N = 243 Palivizumab, N = 115
MEDLEY – Gesamtpopulation	Nirsevimab, N = 616 Palivizumab, N = 309	Nirsevimab, N = 614 Palivizumab, N = 304
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung		
D5290C00003 – Teilpopulation ²	Nirsevimab, N = 570 Placebo, N = 290	Nirsevimab, N = 572 Placebo, N = 288
D5290C00003 – Gesamtpopulation	Nirsevimab, N = 969 Placebo, N = 484	Nirsevimab, N = 968 Placebo, N = 479
HARMONIE – Dossierpopulation ³	Nirsevimab, N = 317 Keine Intervention, N = 299	Nirsevimab, N = 315 Keine Intervention, N = 299
¹ Frühgeborene ohne einen hämodynamisch relevanten CHD oder eine BPD mit einem Gestationsalter < 29 Wochen und jünger als sechs Monate zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD. ² Kinder mit einem Gewicht < 5 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung. ³ Kinder mit einem Gestationsalter unter 36 Wochen BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; ITT: Intention To Treat; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder		

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden Endpunkt mit dargestellten Effektschätzern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEDLEY						
Mortalität ¹	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte LRTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte Hospitalisierung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HRU	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sicherheit	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
D5290C00003						
Mortalität ¹	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte LRTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte Hospitalisierung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sicherheit	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONIE						
Mortalität ¹	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte Hospitalisierung	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
HRU	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Sicherheit	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
¹ Der Endpunkt Mortalität beschreibt die unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge, die innerhalb der Sicherheit erhoben wurden. ITT: Intention To Treat; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl die Kinder und ihre Eltern / betreuenden Personen als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Zudem handelt es sich bei allen erhobenen Endpunkten um objektiv erfassbare, klar definierte Parameter bzw. Ereignisse. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial bei diesen Studien und bei den einzelnen Endpunkten auszugehen.

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, bei der Nirsevimab gegen keine Intervention verglichen wurde. Das offene Studiendesign führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei subjektiv erhobenen Endpunkten. Zu den subjektiv erhobenen Endpunkten zählt die Sicherheit, da die Eltern oder die zu betreuenden Personen einschätzen, ob das Kind an einem berichtenswerten UE während der Studie litt oder leidet. Aufgrund dessen ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte der Kategorie Sicherheit als hoch einzustufen. Dagegen basieren die beiden Endpunkte der Kategorie Morbidität „RSV-bedingte Hospitalisierung“ und „Sehr schwere RSV-bedingte LRTI“ auf Krankenhauseinweisungen und klar definierten Parametern wie ein RSV-Nachweis oder eine zu geringe Sauerstoffsättigung.

Die Voraussetzungen für ein Ereignis bei beiden Endpunkten stellen objektive Parameter dar, sodass das Wissen über die Gruppenzuteilung keinen Einfluss auf deren Erhebung und das Verzerrungspotenzial hat. Ebenfalls stellen die UE mit Todesfolge zweifelsfreie, objektiv erhobene Ereignisse dar. Durch die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, fehlender weiterer Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen können und einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ist bei den Endpunkten der Kategorie Morbidität sowie bei dem Endpunkt UE mit Todesfolge das Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen.

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit,

geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Mortalität

Studien	Operationalisierung
MEDLEY, D5290C00003, HARMONIE	Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.4.1.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-27 zu entnehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.4.1.

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung der RSV-bedingten LRTI

Studien	Operationalisierung
MEDLEY und D5290C00003	<p data-bbox="403 331 826 365">Definition der RSV-bedingten LRTI</p> <p data-bbox="403 376 1380 555">Die Ärzte überprüften bei allen Kindern, die aufgrund einer Atemwegserkrankung ambulant oder stationär vorstellig wurden, ob die unteren Atemwege betroffen sind und somit eine LRTI vorliegt. Bei einer LRTI mussten Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) sowie mindestens eines der folgenden Symptome bei der Untersuchung der Kinder ohne vorliegende BPD oder einem CHD dokumentiert worden sein:</p> <ul data-bbox="403 566 1380 891" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 566 1380 656">• Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: ≥ 40 Atemzüge/min). <li data-bbox="403 667 1380 734">• Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: ≤ 1.800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von $< 95\%$, > 1.800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von $< 92\%$). <li data-bbox="403 745 1380 891">• Klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen, inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war. <p data-bbox="403 902 1380 1081">Für Kinder mit einer BPD oder einem CHD waren in der Studie MEDLEY aufgrund einer bereits vorliegenden Schädigung der Atemwege leicht modifizierte Kriterien zur Charakterisierung einer RSV-bedingten LRTI definiert. Neben mindestens einem neu auftretenden oder verschlimmerten Atemgeräusch (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) musste mindestens eines der folgenden Symptome dokumentiert worden sein:</p> <ul data-bbox="403 1093 1380 1697" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 1093 1380 1249">• Eine um mindestens 20 % erhöhte Baseline-Atemfrequenz im Ruhezustand, wobei die Atemfrequenz ebenfalls höher als die altersspezifischen Grenzwerte bei Kindern ohne eine vorliegende Lungenerkrankung sein muss (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: ≥ 40 Atemzüge/min). <li data-bbox="403 1261 1380 1462">• Hypoxämie <ul data-bbox="507 1294 1380 1462" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="507 1294 1380 1384">○ Ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: eine Sauerstoffsättigung von $< 95\%$ oder eine Abnahme der Sättigung um 5 % verglichen mit Baseline bei Kindern mit einer Baseline-Sauerstoffsättigung von $< 95\%$ oder <li data-bbox="507 1395 1380 1429">○ Akuter dokumentierter Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff oder <li data-bbox="507 1440 1380 1462">○ Erhöhter Bedarf an Sauerstoff verglichen mit Baseline. <li data-bbox="403 1473 1380 1630">• Klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen, inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war. <li data-bbox="403 1641 1380 1697">• Verschreibung neuer oder verglichen mit Baseline eine höhere Dosis bestehender Medikamente (z. B. Bronchodilatoren, Steroide, Diuretika, kardiale Medikation). <p data-bbox="403 1709 1380 1832">Bei allen Kindern mit einer LRTI wurde ein Nasenabstrich innerhalb von zwei Tagen nach der ärztlichen Untersuchung / Diagnose vorgenommen und das Kind per RT-PCR auf eine RSV-Infektion getestet. Nur Kinder mit einem positiven Nachweis auf RSV wurden bei dem Endpunkt RSV-bedingte LRTI berücksichtigt.</p> <p data-bbox="403 1843 675 1877">Darstellung im Dossier</p> <ul data-bbox="403 1888 1380 1926" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 1888 1380 1926">• Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 151 und somit während der RSV-Saison

Statistische Methoden

Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population.

Fragestellung 1A: Palivizumab Eignung – MEDLEY

- Präspezifizierte Analyse: Bei der Studie MEDLEY waren keine Analysen mit Effektschätzern vorgesehen.
- Post hoc Analyse (as observed, unstratifiziert – Hauptanalyse): Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen, wurde der Endpunkt mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz ohne Berücksichtigung von Kovariaten zur Berechnung des RR und des RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten bei der RSV-bedingten LRTI verwendet. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet.

Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung – D5290C00003

- Präspezifizierte Analyse (multiple Imputation und stratifiziert): Ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz unter Berücksichtigung des Behandlungsarms (Intervention, Kontrolle), des Alters bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) und der Hemisphäre (nördlich, südlich) ist zur Berechnung der Reduktion des relativen Risikos bei der RSV-bedingten LRTI präspezifiziert. Für Kinder mit fehlenden Werten (Studie ohne eine RSV-bedingte LRTI vor Tag 151 beendet) wurden die Daten anhand der Placebo-Ereignisrate imputiert. Da es sich hierbei um den primären Endpunkt der Studie handelt, wurden die Effektschätzer RR und RD für den Endpunkt RSV-bedingte LRTI im vorliegenden Dossier ebenfalls mithilfe dieses Modells ausgewertet. Das Poisson-Regressionsmodell ermöglicht allerdings nur eine Berechnung des RR und der RD mit den jeweiligen 95%-KI und p-Werten, sodass das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet wurden.
- Post hoc Analyse (as observed, stratifiziert): Um die Auswirkung der multiplen Imputation aufzuzeigen, wurde das präspezifizierte Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz unter Berücksichtigung des Behandlungsarms (Intervention, Kontrolle), des Alters bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) und der Hemisphäre (nördlich, südlich) zur Berechnung des RR und des RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten der RSV-bedingten LRTI ohne Imputation verwendet. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet.
- Post hoc Analyse (as observed, unstratifiziert – Hauptanalyse): Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen bei der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation stellt ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz ohne Berücksichtigung von Kovariaten mit Ausnahme des Behandlungsarms (Intervention, Kontrolle) zur Berechnung des RR und des RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten die Hauptanalyse bei der Auswertung des Endpunkts RSV-bedingte LRTI dar. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Da die stratifizierte Analyse keinen maßgeblichen Einfluss der multiplen Imputation auf die nutzenbewertungsrelevanten Effektschätzer zeigte und nur für 14 Kinder (1,6 %) bei der Teilpopulation und für 35 Kinder (2,4 %) bei der Gesamtpopulation nicht für die gesamten 150 Tage Daten vorlagen, wurde bei der Hauptanalyse auf die multiple Imputation von fehlenden Daten verzichtet.

Sensitivitätsanalyse

- Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI mit RSV-Nachweis in lokalen Laboren von Tag 1 bis Tag 151 und somit während der RSV-Saison. Die Auswertung erfolgte analog zur Hauptanalyse mittels eines Poisson-Regressionsmodells (as observed) mit robuster Varianz ohne Berücksichtigung von Kovariaten mit Ausnahme des Behandlungsarms (Intervention, Kontrolle) zur Berechnung des RR und des RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (as observed) analog dazu berechnet.

Studien	Operationalisierung
BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-27 zu entnehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt RSV-bedingte LRTI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Hauptanalyse

Tabelle 4-30: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI (Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
<i>MEDLEY – Teilpopulation</i>				
Nirsevimab	245	2 (0,8)	0,48 [0,07; 3,38]	0,4622
Palivizumab	118	2 (1,7)	0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4624 0,5057
<i>MEDLEY – Gesamtpopulation</i>				
Nirsevimab	616	4 (0,6)	0,67 [0,15; 2,97]	0,5969
Palivizumab	309	3 (1,0)	0,67 [0,15; 3,00] -0,3 [-1,6; -0,9]	0,5970 0,6181
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
<i>D5290C00003 – Teilpopulation</i>				
Nirsevimab	570	7 (1,2)	0,14 [0,06; 0,31]	< 0,0001
Placebo	290	26 (9,0)	0,13 [0,05; 0,29] -7,7 [-11,1; -4,3]	< 0,0001 < 0,0001
<i>D5290C00003 – Gesamtpopulation</i>				
Nirsevimab	969	25 (2,6)	0,27 [0,17; 0,44]	< 0,0001
Placebo	484	46 (9,5)	0,25 [0,15; 0,42] -6,9 [-9,7; -4,1]	< 0,0001 < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
In Tabelle 4-29 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio				

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI (Sensitivitätsanalyse – lokales Labor) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
MEDLEY – Teilpopulation				
Nirsevimab	245	2 (0,8)	0,48 [0,07; 3,38]	0,4622
Palivizumab	118	2 (1,7)	0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4624 0,5057
MEDLEY – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	616	2 (0,3)	0,33 [0,06; 2,00]	0,2288
Palivizumab	309	3 (1,0)	0,33 [0,06; 2,00] -0,6 [-1,8; 0,5]	0,2287 0,2839
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
D5290C00003 – Teilpopulation				
Nirsevimab	570	6 (1,1)	0,23 [0,09; 0,61]	0,0030
Placebo	290	13 (4,5)	0,23 [0,09; 0,60] -3,4 [-6,0; -0,9]	0,0029 0,0077
D5290C00003 – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	969	15 (1,5)	0,29 [0,15; 0,54]	< 0,0001
Placebo	484	26 (5,4)	0,28 [0,15; 0,53] -3,8 [-6,0; -1,7]	< 0,0001 0,0005
In Tabelle 4-29 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt.				
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio				

Ergebnisse der präspezifizierten Analysen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI (stratifiziert mit multipler Imputation bzw. stratifiziert as observed) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	m (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
D5290C00003 – Teilpopulation					
<i>Multiple Imputation</i>					
Nirsevimab	570	7 (1,2)	10 (1,8)	0,15 [-; -] 0,14 [0,06; 0,33]	- < 0,0001
Placebo	290	26 (9,0)	4 (1,4)	-	-
<i>As observed</i>					
Nirsevimab	570	7 (1,2)	-	- 0,13 [0,05; 0,30]	- < 0,0001
Placebo	290	26 (9,0)	-	-	-
D5290C00003 – Gesamtpopulation					
<i>Multiple Imputation</i>					
Nirsevimab	969	25 (2,6)	24 (2,5)	0,30 [0,19; 0,48] 0,27 [0,17; 0,45]	< 0,0001 < 0,0001
Placebo	484	46 (9,5)	11 (2,3)	-6,6 [-9,3; -3,8]	< 0,0001
<i>As observed</i>					
Nirsevimab	969	25 (2,6)	-	0,27 [0,17; 0,44] 0,25 [0,15; 0,41]	< 0,0001 < 0,0001
Placebo	484	46 (9,5)	-	-6,6 [-9,3; -4,0]	< 0,0001
In Tabelle 4-29 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt.					
KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl aller Kinder mit Imputation; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio					

Fragestellung 1A

Die einmalige Injektion von Nirsevimab verhindert einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Nur bei zwei Kindern (0,8 %) in der Teilpopulation bzw. vier Kindern (0,6 %) in der Gesamtpopulation der Studie MEDLEY wurde eine RSV-bedingte LRTI dokumentiert. Verglichen mit Palivizumab ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, da im Palivizumab-Arm ebenfalls mit zwei (1,7 %) und drei (1,0 %) Ereignissen in der Teil- und Gesamtpopulation nur vereinzelt RSV-bedingte LRTI verzeichnet wurden (siehe Tabelle 4-30). Das lokale Labor wies ebenfalls nur Einzelfälle von RSV-Infektionen nach, die zu einer LRTI führten (siehe Tabelle 4-31), sodass die Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigt wurden. Beide Antikörper stellen eine hochwirksame Behandlung zum Schutz der Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion dar.

Im Studienbericht der sekundären Analyse werden zudem die RSV-bedingte LRTI getrennt nach RSV-Subtyp (RSV A oder RSV B) sowie die Anzahl an RSV-bedingten LRTI nach Ende der RSV-Saison (ab Tag 151) bis zum Studienende (Tag 361) für die Gesamtpopulation angegeben [32]. Die vier RSV-bedingten LRTI im Nirsevimab-Arm während der RSV-Saison sind alle auf eine Infektion mit RSV A zurückzuführen. Bei den acht dokumentierten RSV-bedingten LRTI außerhalb der RSV-Saison wurden dagegen sowohl Infektionen mit RSV A (drei) als auch RSV B (fünf) nachgewiesen. Im Palivizumab-Arm verursachten beide Virus-Subtypen während der RSV-Saison (RSV A: eine, RSV B: zwei) und außerhalb der RSV-Saison (RSV A: drei, RSV B: eine) jeweils vereinzelt RSV-bedingte LRTI.

Fragestellung 2A

Eine RSV-bedingte LRTI kennzeichnet einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Einige Kinder weisen ein erhöhtes Risiko für diesen schweren Verlauf auf, sind aber nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2). Für diese Kinder besteht außer einer unspezifischen, rein symptomatischen Behandlung der LRTI keine andere Therapieoption. Bei der Studie D5290C00003 sind 9 % der Kinder in der Teilpopulation, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt. Mit 9,5 % ist der Anteil in der Gesamtpopulation vergleichbar. Dem gegenüber stehen die Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab als RSV-Prophylaxe injiziert bekommen haben. Der Anteil an RSV-bedingten LRTI beträgt im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (RR: 0,14 [95%-KI: 0,06; 0,31], p-Wert: < 0,0001). Auch unter Berücksichtigung der mit Nirsevimab unterdosierten Kinder in der Gesamtpopulation (50 mg Nirsevimab anstelle von 100 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm an Tag 1) besteht der signifikante Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo bezüglich der RSV-bedingten LRTI ebenfalls in der Gesamtpopulation (RR: 0,27 [95%-KI: 0,17; 0,44], p-Wert: < 0,0001) (siehe Tabelle 4-30). Die Sensitivitätsanalyse mit einer im lokalen Labor anstelle des Zentrallabors nachgewiesenen RSV-Infektion bestätigte diese Ergebnisse und den Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo bei der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI (siehe Tabelle 4-31). Die Robustheit der Ergebnisse verdeutlicht die Vergleichbarkeit aller Ergebnisse unabhängig von der Stratifizierung und multiplen Imputation (siehe Tabelle 4-32).

Im Studienbericht der finalen Analyse werden zudem die RSV-bedingte LRTI getrennt nach RSV-Subtyp (RSV A oder RSV B) sowie die Anzahl an RSV-bedingten LRTI nach Ende der RSV-Saison (ab Tag 151) bis zum Studienende (Tag 361) für die Gesamtpopulation angegeben [17]. Die RSV-bedingten LRTI in beiden Behandlungsarmen sind zu vergleichbaren Anteilen den beiden RSV-Subtypen zuordbar (Nirsevimab: 1,1 % (RSV A) und 1,4 % (RSV B), Placebo: 5,0 % (RSV A) und 4,5 % (RSV B)). Bei den sechs dokumentierten RSV-bedingten LRTI außerhalb der RSV-Saison im Nirsevimab-Arm und den vier im Placebo-Arm wurden je drei bzw. zwei Infektionen durch RSV A und RSV B verursacht. Diese Angaben verdeutlichen die Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber beiden zirkulierenden RSV-Subtypen und die Notwendigkeit eines Schutzes der Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während aber nicht außerhalb einer RSV-Saison.

Fazit

Nirsevimab schützt alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI. Sowohl bei der Studie MEDLEY als auch bei der Studie D5290C00003 traten RSV-bedingte LRTI nur in Einzelfällen auf: Unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studie MEDLEY und lediglich 1,2 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 erkrankten an einer RSV-bedingten LRTI. Nirsevimab zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie Palivizumab und ist für Kinder, die für Palivizumab geeignet sind, eine hochwirksame Therapieoption. Für Kinder ohne Palivizumab-Eignung bietet eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab den einzigen Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI. Die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 hatten dadurch ein um 86 % geringeres Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,14 [95-%-KI: 0,06; 0,31]; p-Wert: < 0,0001) (siehe Tabelle 4-30). Die Häufigkeit von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern mit Risikofaktoren kann somit durch die Gabe von Nirsevimab zu Beginn der RSV-Saison signifikant reduziert werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt RSV-bedingte LRTI wurde bei der Studie HARMONIE nicht erhoben. Daher ist keine meta-analytische Auswertung basierend auf den Ergebnissen der Studien D5290C00003 und HARMONIE möglich.

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.2 Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung der RSV-bedingten Hospitalisierung

Studien	Operationalisierung
MEDLEY und D5290C00003	<p>Definition der RSV-bedingten Hospitalisierung</p> <p>Eine RSV-bedingte Hospitalisierung war definiert als Hospitalisierung aufgrund einer Atemwegserkrankung mit einem positiven RSV-Test innerhalb von zwei Tagen vor oder nach der Krankenhauseinweisung (primäre Hospitalisierung) oder als neues Auftreten von respiratorischen Symptomen bei einem bereits hospitalisierten Kind, wobei eine objektive Bestimmung der Verschlechterung des respiratorischen Status und ein RSV-Nachweis nötig waren (nosokomiale Hospitalisierung).</p>

Studien	Operationalisierung
	<p><i>Primäre Hospitalisierung</i></p> <p>Bei allen Kindern, die aufgrund einer respiratorischen Infektion (obere oder untere Atemwege) stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden, musste innerhalb von zwei Tagen vor oder nach der Hospitalisierung per RT-PCR auf eine RSV-Infektion getestet werden. Bei einem RSV-Nachweis zählte dieses Ereignis als RSV-bedingte Hospitalisierung. RSV-bedingte Todesfälle (Nachweis mittels einer Autopsie oder aufgrund der Krankheitsgeschichte und der virologischen Evidenz) wurden ebenfalls im Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung erfasst.</p> <p><i>Nosokomiale Hospitalisierung</i></p> <p>Kinder, die aufgrund einer (nicht-)respiratorischen Erkrankung stationär behandelt wurden und deren RSV-Test negativ war, könnten sich nosokomial und somit während ihres Krankenhausaufenthalts mit dem RSV infiziert haben. Anzeichen einer neu auftretenden LRTI (z. B. Retraktionen oder Atemgeräusche) während der Hospitalisierung und eine objektive Dokumentation der Verschlechterung des respiratorischen Status (Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff, erhöhter Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff bei einer bereits bestehenden Sauerstoffzufuhr aufgrund der neuen Symptome oder Bedarf an einer mechanischen Beatmung) waren die Voraussetzungen für einen Test auf RSV, der innerhalb von etwa zwei Tagen nach der dokumentierten Verschlechterung des respiratorischen Status erfolgen musste. Wurde bei diesen Kindern RSV nachgewiesen, lag eine nosokomiale RSV-bedingte Hospitalisierung vor. Bei Kindern mit einer Hospitalisierung aufgrund einer Infektion der oberen oder unteren Atemwege musste das Kind zum respiratorischen Baseline-Zustand zurückkehren oder die vorher bestehende respiratorische Erkrankung ausgestanden sein, bevor eine nachfolgende respiratorische Verschlechterung aufgrund der nosokomialen RSV-bedingten Hospitalisierung bestimmt werden konnte. Bei einem RSV-Nachweis mittels RT-PCR wurden die Tage ab Beginn der respiratorischen Verschlechterung im Krankenhaus der nosokomialen Hospitalisierung zugeordnet.</p> <p>Darstellung im Dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis Tag 151 <p>Statistische Methoden</p> <p>Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population.</p> <p>Fragestellung 1A: Palivizumab Eignung – MEDLEY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifizierte Analyse: Bei der Studie MEDLEY waren keine Analysen mit Effektschätzern vorgesehen. • Post hoc Analyse (as observed, unstratifiziert – Hauptanalyse): Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen, wurde der Endpunkt mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz ohne Berücksichtigung von Kovariaten zur Berechnung des RR und des RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten bei der RSV-bedingten Hospitalisierung verwendet. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. <p>Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung – D5290C00003</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifizierte Analyse (multiple Imputation und stratifiziert): Ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz unter Berücksichtigung des Behandlungsarms (Intervention, Kontrolle), des Alters bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) und der Hemisphäre (nördlich, südlich) ist zur Berechnung der Reduktion des relativen Risikos bei der RSV-bedingten Hospitalisierung präspezifiziert. Für Kinder mit fehlenden Werten (Studie ohne eine RSV-bedingte Hospitalisierung vor Tag 151 beendet) wurden die Daten anhand der Placebo-Ereignisrate imputiert. Da es sich hierbei um den sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Studie handelt, wurden die Effektschätzer RR und RD für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung im vorliegenden Dossier ebenfalls mithilfe dieses Modells ausgewertet. Das Poisson-Regressionsmodell ermöglicht allerdings nur eine Berechnung des RR und der RD mit den jeweiligen 95%-KI und p-Werten,

Studien	Operationalisierung
	<p>sodass das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Post hoc Analyse (as observed, stratifiziert): Um die Auswirkung der multiplen Imputation aufzuzeigen, wurde das präspezifizierte Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz unter Berücksichtigung des Behandlungsarms (Intervention, Kontrolle), des Alters bei Randomisierung (Alter \leq 3 Monate, Alter $>$ 3 bis \leq 6 Monate, Alter $>$ 6 Monate) und der Hemisphäre (nördlich, südlich) zur Berechnung des RR und des RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten der RSV-bedingten Hospitalisierung ohne Imputation verwendet. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. • Post hoc Analyse (as observed, unstratifiziert – Hauptanalyse): Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen bei der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation stellt ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz ohne Berücksichtigung von Kovariaten mit Ausnahme des Behandlungsarms (Intervention, Kontrolle) zur Berechnung des RR und des RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten die Hauptanalyse bei der Auswertung des Endpunkts RSV-bedingte Hospitalisierung dar. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Da die stratifizierte Analyse keinen maßgeblichen Einfluss der multiplen Imputation auf die nutzenbewertungsrelevanten Effektschätzer zeigte und nur für 14 Kinder (1,6 %) bei der Teilpopulation und für 35 Kinder (2,4 %) bei der Gesamtpopulation nicht für die gesamten 150 Tage Daten vorlagen, wurde bei der Hauptanalyse auf die multiple Imputation von fehlenden Daten verzichtet.
HARMONIE	<p>Definition der RSV-bedingten Hospitalisierung</p> <p>Alle Hospitalisierungen der Kinder werden während der Studiendauer von einem Jahr in Frankreich und Deutschland bzw. zwei Jahren im Vereinigten Königreich über ein eDiary an das Studienpersonal übermittelt. Daraufhin überprüft der Prüfarzt, ob es sich um eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-bedingten LRTI handelt. Das Testen auf RSV wird als Routineuntersuchung im Krankenhaus erwartet. Zudem erinnert die Studienteilnahme-Karte an die Testung. Eine LRTI liegt bei diesen dokumentierten Symptomen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) • Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (< zwei Monate alt: \geq 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: \geq 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: \geq 40 Atemzüge/min) • Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: eine Sauerstoffsättigung von $<$ 95 %) <p>Darstellung im Dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023) <p>Statistische Methoden</p> <p>Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population. Zur Berechnung des RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert bei der RSV-bedingten Hospitalisierung wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz und einem Offset (log der Beobachtungsdauer) ohne Berücksichtigung von Kovariaten verwendet. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Für die RD, das dazugehörige 95%-KI und den p-Wert wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell aber ohne Berücksichtigung des Offsets verwendet. Bei der Studie HARMONIE wurde, wenn möglich, ein Offset bei den Modellen verwendet, um die abweichenden Beobachtungszeiten der Kinder zu berücksichtigen. Da es sich bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 um abgeschlossene Studien handelt und alle Kinder (theoretisch) Tag 150 erreicht haben, ist ein Offset bei diesen Studien im Gegensatz zur Studie HARMONIE nicht notwendig.</p>

Studien	Operationalisierung
ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-27 zu entnehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Hauptanalyse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für RSV-bedingte Hospitalisierung (Hauptanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
MEDLEY – Teilpopulation				
Nirsevimab	245	2 (0,8)	0,48 [0,07; 3,38]	0,4622
Palivizumab	118	2 (1,7)	0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4624 0,5057
MEDLEY – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	616	2 (0,3)	0,50 [0,07; 3,54]	0,4892
Palivizumab	309	2 (0,6)	0,50 [0,07; 3,57] -0,3 [-1,3; 0,7]	0,4893 0,5275
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
D5290C00003 – Teilpopulation				
Nirsevimab	570	3 (0,5)	0,12 [0,03; 0,41]	0,0008
Placebo	290	13 (4,5)	0,11 [0,03; 0,40] -4,0 [-6,4; -1,5]	0,0007 0,0016
D5290C00003 – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	969	8 (0,8)	0,20 [0,09; 0,45]	0,0001
Placebo	484	20 (4,1)	0,19 [0,08; 0,44] -3,3 [-5,5; -1,4]	< 0,0001 0,0005

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
HARMONIE – Dossierpopulation				
Nirsevimab	317	2 (0,6)	0,16 [0,03; 0,70]	0,0157
Keine Intervention	299	11 (3,7)	0,15 [0,03; 0,68] -3,05 [-5,36; -0,74]	0,0141 0,0098
In Tabelle 4-33 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio				

Ergebnisse der präspezifizierten Analysen

Tabelle 4-35: Ergebnisse für RSV-bedingte Hospitalisierung (stratifiziert mit multipler Imputation bzw. stratifiziert as observed) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	m (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
D5290C00003 – Teilpopulation					
<i>Multiple Imputation</i>					
Nirsevimab	570	3 (0,5)	10 (1,8)	0,13 [-; -] 0,12 [0,04; 0,43]	- 0,0011
Placebo	290	13 (4,5)	4 (1,4)	-3,6 [-; -]	-
<i>As observed</i>					
Nirsevimab	570	3 (0,5)	-	- 0,11 [0,03; 0,40]	- 0,0007
Placebo	290	13 (4,5)	-	-	-
D5290C00003 – Gesamtpopulation					
<i>Multiple Imputation</i>					
Nirsevimab	969	8 (0,8)	24 (2,5)	0,22 [0,10; 0,48] 0,21 [0,09; 0,47]	0,0002 0,0002
Placebo	484	20 (4,1)	11 (2,3)	-2,8 [-; -]	-
<i>As observed</i>					
Nirsevimab	969	8 (0,8)	-	0,20 [0,09; 0,45] 0,19 [0,08; 0,44]	< 0,0001 < 0,0001
Placebo	484	20 (4,1)	-	-	-
In Tabelle 4-33 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl aller Kinder mit Imputation; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio					

Fragestellung 1A

Die einmalige Injektion von Nirsevimab verhindert RSV-bedingte Hospitalisierungen. Nur bei zwei Kindern (Teilpopulation: 0,8 %, Gesamtpopulation: 0,3 %) des Nirsevimab-Arms der Studie MEDLEY wurde eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Verglichen mit Palivizumab ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, da im Palivizumab-Arm ebenfalls mit zwei Ereignissen (Teilpopulation: 1,7 %, Gesamtpopulation: 0,6 %) nur vereinzelt RSV-bedingte Hospitalisierungen verzeichnet wurden (siehe Tabelle 4-34). Beide Antikörper stellen eine hochwirksame Behandlung zum Schutz der Kinder vor einer RSV-bedingten Hospitalisierung dar.

Dem Studienbericht der sekundären Analyse der Studie MEDLEY ist zu entnehmen, dass es sich bei den RSV-bedingten Hospitalisierungen um primäre Hospitalisierungen handelt, die im Palivizumab-Arm durch den RSV-Subtyp RSV B und im Nirsevimab-Arm durch den RSV-Subtyp RSV A verursacht wurden [32]. Außerhalb der RSV-Saison (Tag 151 bis Tag 361) wurden ebenfalls nur vereinzelt RSV-bedingte Hospitalisierungen dokumentiert, wobei drei der vier Ereignisse dem Nirsevimab-Arm und eine dem Palivizumab-Arm zugeordnet wurde.

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

Nachdem bereits ein signifikant geringerer Anteil von Kindern mit einer RSV-bedingten LRTI im Nirsevimab-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm in der Studie D5290C00003 gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1), besteht ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist sowohl für die Teilpopulation (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41], p-Wert: 0,0008] als auch für die Gesamtpopulation (RR: 0,20 [95%-KI: 0,09; 0,45], p-Wert: 0,0001) vorhanden (siehe Tabelle 4-34). Die Robustheit der Ergebnisse verdeutlicht die Vergleichbarkeit der kalkulierten Effektschätzer aller Ergebnisse unabhängig von der Stratifizierung und multipler Imputation (siehe Tabelle 4-35). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur drei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,5 % entspricht.

Dem Studienbericht der finalen Analyse der Studie D5290C00003 ist zu entnehmen, dass es sich bei den RSV-bedingten Hospitalisierungen ausschließlich um primäre Hospitalisierungen handelt [17]. Mit fünf (Nirsevimab) bzw. zwölf (Placebo) wurden bei etwas mehr der RSV-bedingten Hospitalisierungen der Subtyp RSV A nachgewiesen. Außerhalb der RSV-Saison (Tag 151 bis Tag 361) wurden insgesamt nur drei RSV-bedingte Hospitalisierungen berichtet, von denen zwei auf den Placebo-Arm und eine auf den Nirsevimab-Arm entfielen [17]. Diese Angaben verdeutlichen die Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber beiden zirkulierenden RSV-Subtypen und die Notwendigkeit eines Schutzes der Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während aber nicht außerhalb einer RSV-Saison, damit Sie nicht aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden müssen.

Studie HARMONIE

Die Studie HARMONIE bestätigt die Ergebnisse der Studie D5290C00003; es zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention, da signifikant weniger RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95%-KI: 0,034; 0,703], p-Wert: 0,0157; siehe Tabelle 4-34). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Dossierpopulation nur zwei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,6 % entspricht.

Fazit

Nirsevimab schützt alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Sowohl bei der Studie MEDLEY als auch bei den Studien D5290C00003 und HARMONIE traten RSV-bedingte Hospitalisierungen nur in Einzelfällen auf: Jeweils unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studien MEDLEY und D5290C00003 und 0,6 % der Kinder im Nirsevimab der Dossierpopulation der Studie HARMONIE mussten aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden. Nirsevimab zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie Palivizumab und ist für Kinder, die für Palivizumab geeignet sind, eine hochwirksame Therapieoption. Für Kinder ohne Palivizumab-Eignung bietet eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab den einzigen Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierung. Die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 hatten dadurch ein um 88 % geringeres Risiko aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41], p-Wert: 0,0008; siehe Tabelle 4-34). In der Studie HARMONIE reduzierte Nirsevimab das Risiko gegenüber keiner Intervention um 84 % (siehe Tabelle 4-34) Die Häufigkeit von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei Kindern mit Risikofaktoren kann somit durch die Gabe von Nirsevimab zu Beginn der RSV-Saison signifikant reduziert werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung 2A – meta-analytische Auswertung

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 dargelegt sind die Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) für eine meta-analytische Auswertung geeignet, deren Ergebnis nachfolgend als Forest Plot dargestellt ist.

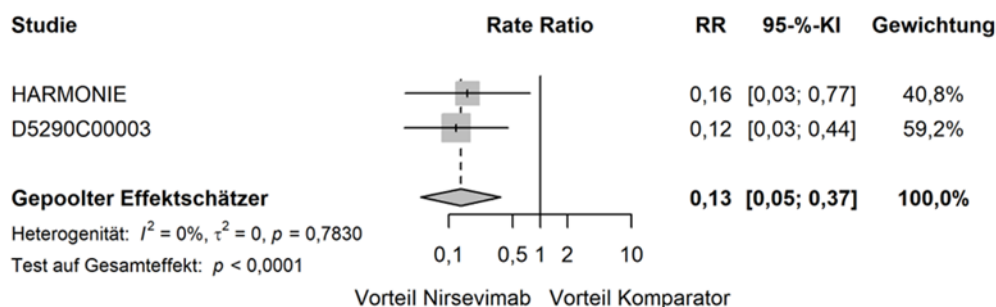


Abbildung 4-2: Meta-Analyse für RSV-bedingte Hospitalisierung in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) weist für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage auf ($I^2 = 0\%$, p-Wert: 0,7830; siehe Abbildung 4-2). Analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudien-Ebene zeigt auch die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung gegenüber beobachtendem Abwarten um 87 % reduziert wird (RR: 0,13 [95%-KI: 0,05; 0,37], p-Wert: $< 0,0001$; siehe Abbildung 4-2).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies gilt somit ebenfalls für die meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation).

4.3.1.3.2.3 Sehr schwere Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung der sehr schweren RSV-bedingten LRTI

Studien	Operationalisierung
HARMONIE	Definition der sehr schweren RSV-bedingten LRTI Der Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte LRTI wird lediglich bei der Studie HARMONIE erhoben und die Operationalisierung erfolgt analog zu der RSV-bedingten Hospitalisierung (siehe Tabelle 4-33). Zusätzlich muss allerdings eine Sauerstoffsättigung $< 90\%$ zu irgendeinem Zeitpunkt während der Hospitalisierung vorliegen und zusätzlicher Sauerstoff verabreicht werden.

Studien	Operationalisierung
	<p>Darstellung im Dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Kinder mit einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023) <p>Statistische Methoden</p> <p>Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population. Zur Berechnung des RR mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Wert bei der sehr schweren RSV-bedingten LRTI wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz und einem Offset (log der Beobachtungsdauer) und ohne Berücksichtigung von Kovariaten verwendet. Das OR, das dazugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Für die RD, das dazugehörige 95%-KI und den p-Wert wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell aber ohne Berücksichtigung des Offsets verwendet. Bei der Studie HARMONIE wurde, wenn möglich, ein Offset bei den Modellen verwendet, um die abweichenden Beobachtungszeiten der Kinder zu berücksichtigen. Da es sich bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 um abgeschlossene Studien handelt und alle Kinder (theoretisch) Tag 150 erreicht haben, ist ein Offset bei diesen Studien im Gegensatz zur Studie HARMONIE nicht notwendig.</p>
ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-27 zu entnehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
HARMONIE – Dossierpopulation				
Nirsevimab	317	1 (0,3)	0,12 [0,02; 1,00]	0,0503
Keine Intervention	299	7 (2,3)	0,12 [0,01; 0,98] -2,03 [-3,85; -0,20]	0,0480 0,0297

In Tabelle 4-36 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt.

KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl aller Kinder mit Imputation; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio

Fragestellung 2A

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE zeigt sich ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention nicht nur hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierungen, sondern ebenfalls bei den nur in dieser Studie erhobenen sehr schweren RSV-LRTI, da signifikant weniger sehr schwere RSV-bedingte LRTI auftreten (OR: 0,12 [95%-KI:0,014; 0,981], p-Wert: 0,0480; siehe Tabelle 4-37). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einem sehr schweren Verlauf einer RSV-Infektion mit einer zwischenzeitlichen Sauerstoffsättigung von unter 90 % und sehr schwere RSV-bedingte LRTI treten nur in Einzelfällen auf. So trat im Nirsevimab-Arm der Dossierpopulation nur bei einem Kind eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI auf, was einem Anteil von 0,3 % entspricht.

Fazit

Nirsevimab schützt alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI. In der Studie HARMONIE reduzierte Nirsevimab das Risiko gegenüber keiner Intervention um 88 % (siehe Tabelle 4-37) Die Häufigkeit von sehr schweren RSV-bedingten LRTI bei Kindern mit Risikofaktoren kann somit durch die Gabe von Nirsevimab zu Beginn der RSV-Saison signifikant reduziert werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte LRTI wurde bei der Studie D5290C00003 nicht erhoben. Daher ist keine meta-analytische Auswertung basierend auf den Ergebnissen der Studien D5290C00003 und HARMONIE möglich.

Die Ergebnisse der Studie HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.4 Healthcare Resource Utilization

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung der HRU

Studien	Operationalisierung
<p>MEDLEY und D5290C00003</p>	<p>Definition der HRU</p> <p>Die HRU dient der Einschätzung und Beschreibung der Pflegebedürftigkeit der Kinder, die an einer RSV-bedingten LRTI im Verlaufe einer RSV-Saison erkrankt sind. Eine Komponente der HRU ist die Hospitalisierung, die bereits als eigenständiger Endpunkt im vorliegenden Dossier untersucht wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2) und daher in dieser Auswertung nicht berücksichtigt wird. Nach Protokoll wurden innerhalb der HRU die Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen und ambulanten Versorgungen einer RSV-bedingten LRTI, die Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation sowie die Anzahl und Dauer der Beatmungen und zusätzlichen Sauerstoffzufuhren erhoben. Zusätzlich wurde noch unterschieden, ob die Behandlungen initial begonnen wurden oder ob sie intensiviert werden mussten. Von Tag 1 bis Tag 151 wurden außerdem die Anzahl und die Dauer der Einnahme von verschreibungspflichtigen und rezeptfreien Medikamenten erfasst. Aufgrund der geringen Anzahl der RSV-bedingten LRTI werden im vorliegenden Dossier die folgenden Parameter zur HRU dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Intensivstationsaufenthalte • Anzahl der Beatmungen (mechanische Beatmung oder CPAP) • Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren <p>Darstellung im Dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der einzelnen HRU bei allen dokumentierten RSV-bedingte LRTI von Tag 1 bis Tag 151 <p>Statistische Methoden</p> <p>Bei der HRU handelt es sich um eine dem Endpunkt RSV-bedingte LRTI nachgelagerte Auswertung. Aufgrund dessen erfolgt die Darstellung rein deskriptiv.</p>
<p>HARMONIE</p>	<p>Definition der HRU</p> <p>Die HRU dient der Einschätzung und Beschreibung der Pflegebedürftigkeit der Kinder, die aufgrund einer RSV-bedingten LRTI im Verlaufe einer RSV-Saison hospitalisiert werden. Die HRU wird von allen RSV-bedingten Hospitalisierungen während der gesamten Studiendauer erfasst. Nach Protokoll werden innerhalb der HRU die Dauer der Hospitalisierungen, die Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation sowie die Anzahl der zusätzlichen Sauerstoffzufuhren und die Anzahl an intravenösen Flüssigkeitsgaben erhoben. Aufgrund der geringen Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen werden im vorliegenden Dossier die folgenden Parameter zur HRU dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Intensivstationsaufenthalte • Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren • Anzahl an intravenösen Flüssigkeitsgaben <p>Darstellung im Dossier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der einzelnen HRU an allen dokumentierten RSV-bedingten Hospitalisierungen von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023) <p>Statistische Methoden</p> <p>Bei der HRU handelt es sich um eine dem Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung nachgelagerte Auswertung. Aufgrund dessen erfolgt die Darstellung rein deskriptiv.</p>

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; HRU: Healthcare Resource Utilization; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-27 zu entnehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HRU für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für HRU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	Anzahl der Intensivstationsaufenthalte, n (%) ¹	Anzahl an Beatmungen, n (%) ¹	Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren, n (%) ¹
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung			
<i>MEDLEY – Teilpopulation</i>			
Nirsevimab N* = 2	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Palivizumab N* = 2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
<i>MEDLEY – Gesamtpopulation</i>			
Nirsevimab N* = 4	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Palivizumab N* = 3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung			
<i>D5290C00003 – Teilpopulation</i>			
Nirsevimab N* = 7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Placebo N* = 26	5 (19,2)	4 (15,4)	11 (42,3)
<i>D5290C00003 – Gesamtpopulation</i>			
Nirsevimab N* = 25	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (16,0)
Placebo N* = 46	5 (10,9)	4 (8,7)	15 (32,6)

Studienarm	Anzahl der Intensivstationsaufenthalte, n (%) ²	Anzahl an intravenösen Flüssigkeitsgaben, n (%) ²	Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren, n (%) ²
HARMONIE – Dossierpopulation			
Nirsevimab N* = 2	1 (50,0)	1 (50,0) ³	1 (50,0) ³
Keine Intervention N* = 11	2 (18,8)	4 (36,4)	9 (81,8)
<p>In Tabelle 4-38 sind die Details zur Operationalisierung aufgeführt.</p> <p>¹ Die prozentualen Angaben beziehen sich auf den Anteil der Kinder mit der jeweiligen Komponente an allen Kindern mit einer RSV-bedingten LRTI.</p> <p>² Die prozentualen Angaben beziehen sich auf den Anteil der Kinder mit der jeweiligen Komponente an allen Kindern mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung.</p> <p>³ Es ist unbekannt, ob das zweite Kind im Nirsevimab-Arm mit Sauerstoff und / oder einer intravenösen Flüssigkeitsgabe behandelt werden musste.</p> <p>LRTI: Infektion der unteren Atemwege; N*: Anzahl aller Kinder mit einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege (MEDLEY und D5290C00003) bzw. RSV-bedingten Hospitalisierung (HARMONIE); n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>			

Fragestellung 1A

Die Prophylaxe mit Nirsevimab und Palivizumab verhindert jeweils RSV-bedingte LRTI und infolgedessen eine Behandlung der Kinder auf der Intensivstation. Ebenfalls benötigen die Kinder im Falle einer RSV-bedingten LRTI nur in Einzelfällen eine Beatmung bzw. zusätzliche Sauerstoffzufuhr (siehe Tabelle 4-39). Die Ergebnisse der HRU verdeutlichen daher die Wirksamkeit von Nirsevimab.

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

In der nutzenbewertungsrelevanten D5290C00003 – Teilpopulation benötigte keines der Kinder im Nirsevimab-Arm eine Behandlung auf der Intensivstation oder Unterstützung beim Atmen in Form einer Beatmung oder zusätzlichen Sauerstoffzufuhr. Dagegen mussten sowohl in der D5290C00003 – Teilpopulation als auch in der D5290C00003 – Gesamtpopulation fünf Kinder im Placebo-Arm auf der Intensivstation behandelt werden und vier Kinder benötigten eine Beatmung (siehe Tabelle 4-39). Die fünf Kinder im Placebo-Arm haben etwa eine Woche auf der Intensivstation verbracht und die vier Kinder, die eine Beatmung benötigten, erhielten diese für etwa fünf Tage [17]. Zusammenfassend weist Nirsevimab gegenüber Placebo einen deutlichen numerischen Vorteil hinsichtlich der HRU auf. Keines der Kinder, die Nirsevimab erhalten haben, benötigte eine für alle Beteiligten belastende Behandlung auf der Intensivstation oder eine Beatmung, während die RSV-bedingte LRTI solche intensivmedizinischen Interventionen bei mit Placebo behandelten Kindern in fünf bzw. vier Fällen erforderte.

Studie HARMONIE

Bei der Dossierpopulation der Studie HARMONIE erfolgte eine Behandlung auf der Intensivstation nur in Einzelfällen (Nirsevimab: ein Kind mit einem Intensivstationsaufenthalt; Keine Intervention: zwei Kinder mit einem Intensivstationsaufenthalt). Während auch bei den benötigten intravenösen Flüssigkeitsgaben nur wenige Ereignisse bei den aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisierten Kindern zu verzeichnen waren, mussten neun Kinder des Studienarms ohne Intervention mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt werden (siehe Tabelle 4-39)

Fazit

Nirsevimab schützt Kinder während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Sofern doch eine RSV-bedingte LRTI auftrat bzw. die Kinder aufgrund einer RSV-LRTI hospitalisiert werden mussten, benötigten die mit Nirsevimab behandelten Kinder lediglich in einem Fall eine Behandlung auf der Intensivstation und nur in Einzelfällen wurde eine Beatmung erforderlich. Die HRU war bei Kindern, die eine Nirsevimab-Gabe erhalten haben, gering und mit Kindern, die Palivizumab erhalten haben, vergleichbar. Dagegen war bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne eine Prophylaxe häufiger eine HRU notwendig, wodurch Betten auf der Intensivstation und Beatmungsgeräte benötigt werden und ein höherer Aufwand für das medizinische Personal besteht. Dies wird durch Nirsevimab vermieden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Aufgrund der rein deskriptiven Darstellung des Endpunkts HRU erfolgt keine meta-analytische Auswertung.

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.3 Ergänzende Informationen zu den Fragestellungen

Bei Nirsevimab handelt es sich um einen RSV-neutralisierenden Antikörper, der aufgrund spezifischer Modifikationen eine Halbwertszeit von sechs Monaten aufweist. Daher schützt eine einmalige Verabreichung von Nirsevimab vor Beginn der RSV-Saison die Kinder während der gesamten RSV-Saison vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Verglichen mit Nirsevimab weist Palivizumab eine deutlich kürzere Halbwertszeit auf und muss daher den Kindern für einen vollständigen Schutz einmal monatlich injiziert werden (siehe Modul 2). Zudem unterscheidet sich aufgrund der besseren Affinität und höheren Aktivität von Nirsevimab gegenüber Palivizumab die Serumkonzentration, bei der nachweislich ein

ausreichender Schutz vor einer Replikation des RSV und vor einem Fortschreiten der Infektion durch die Antikörper besteht: Bei Palivizumab beträgt der Cut-Off-Wert 40 µg/ml [39] und im Tiermodell wurde bei einer Serumkonzentration von etwa 30 µg/ml eine 99%ige Reduktion der RSV-Replikation in den Atemwegen nachgewiesen [4]. Dagegen wird bei Nirsevimab als Zielniveau eine 90 % effektive Konzentration von 6,8 µg/ml angesehen [19]. Die publizierten Daten lassen darauf schließen, dass bei Nirsevimab eine etwa viermal geringe Serumkonzentration als bei Palivizumab vorliegen muss, damit eine ausreichende RSV-neutralisierende Wirkung besteht.

Im Folgenden werden die Serumkonzentration von Nirsevimab der Studien D5290C00003 bzw. MEDLEY sowie von Palivizumab der Studie MEDLEY supportiv dargestellt.

Fragestellung 1A

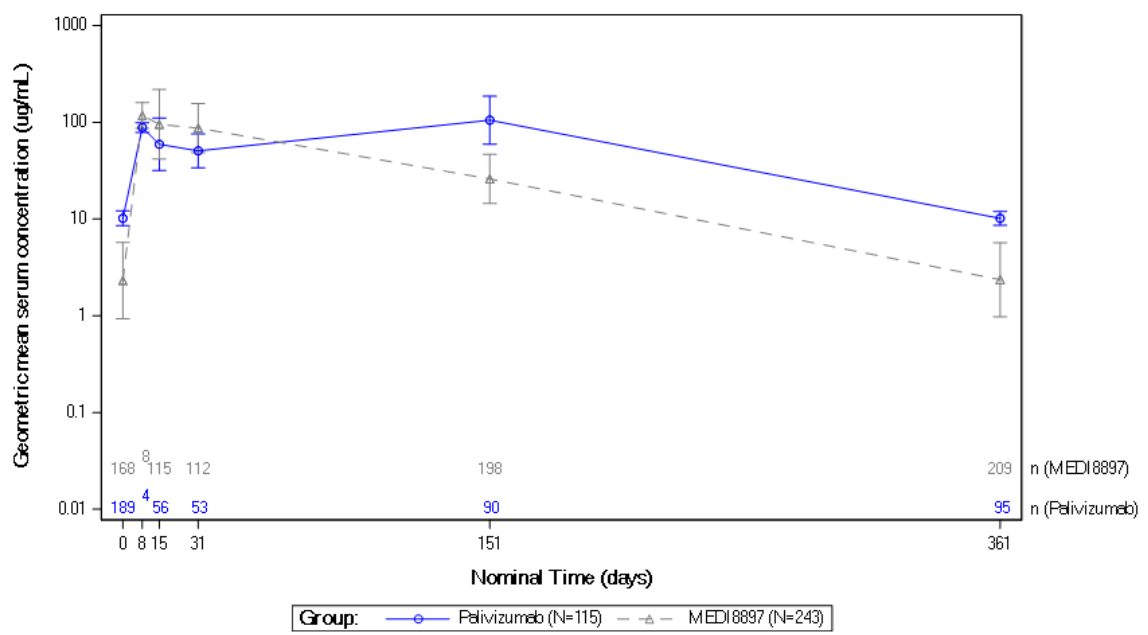


Abbildung 4-3: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentrationen von Nirsevimab (MEDI8897) und Palivizumab an Baseline, Tag 8, Tag 31, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population der MEDLEY – Teilpopulation

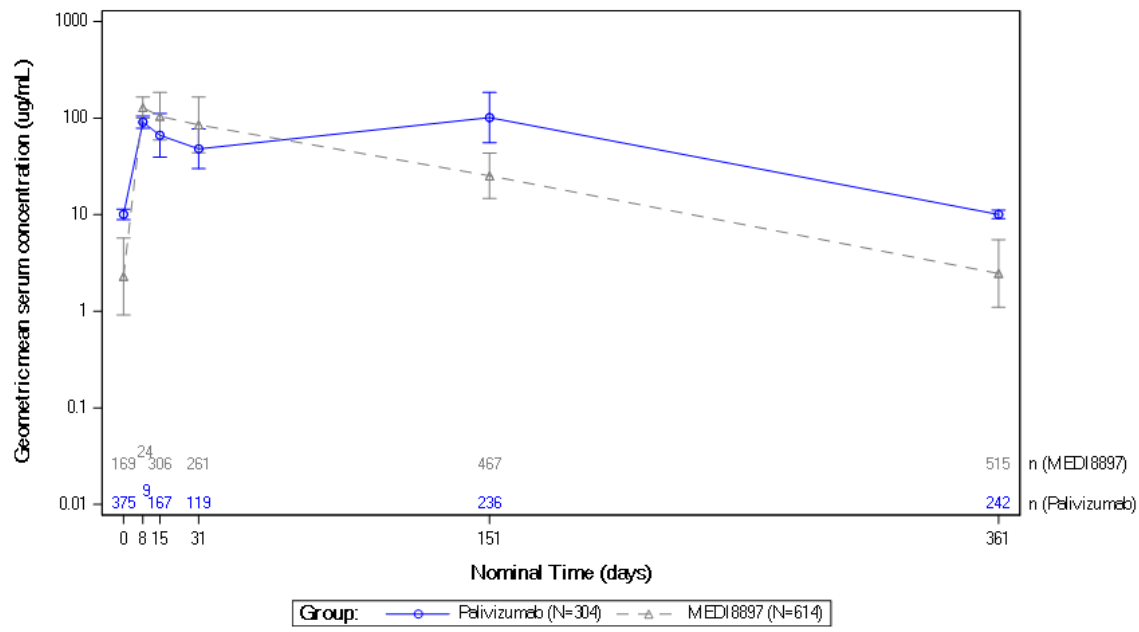


Abbildung 4-4: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentrationen von Nirsevimab (MEDI8897) und Palivizumab an Baseline, Tag 8, Tag 31, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population der MEDLEY – Gesamtpopulation

Die Serumkonzentrationen von Nirsevimab und Palivizumab bei der Teil- und Gesamtpopulation der Studie MEDLEY sind vergleichbar (siehe Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4). Die Konzentrationen von Nirsevimab und Palivizumab steigen durch die erste Injektion jeweils auf etwa 100 µg/ml an Tag 8. Während die Palivizumab-Konzentration in den darauffolgenden Wochen deutlich sinkt und zur Aufrechterhaltung der notwendigen Konzentration von 30 µg/ml alle 30 Tage erneut verabreicht werden muss, bleibt die Nirsevimab-Konzentration in den ersten 30 Tagen konstant und auch am Ende der RSV-Saison an Tag 151 besteht mit über 10 µg/ml noch ein ausreichender Schutz.

Fragestellung 2A

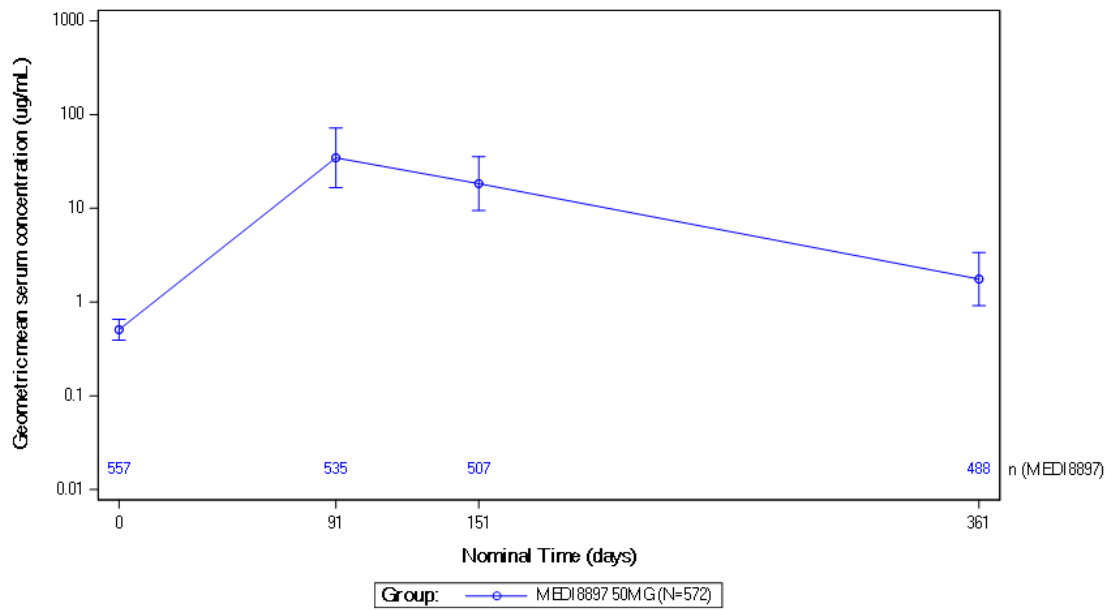


Abbildung 4-5: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentration von Nirsevimab (MEDI8897) an Baseline, Tag 91, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population des Nirsevimab-Arms der D5290C00003 – Teilpopulation

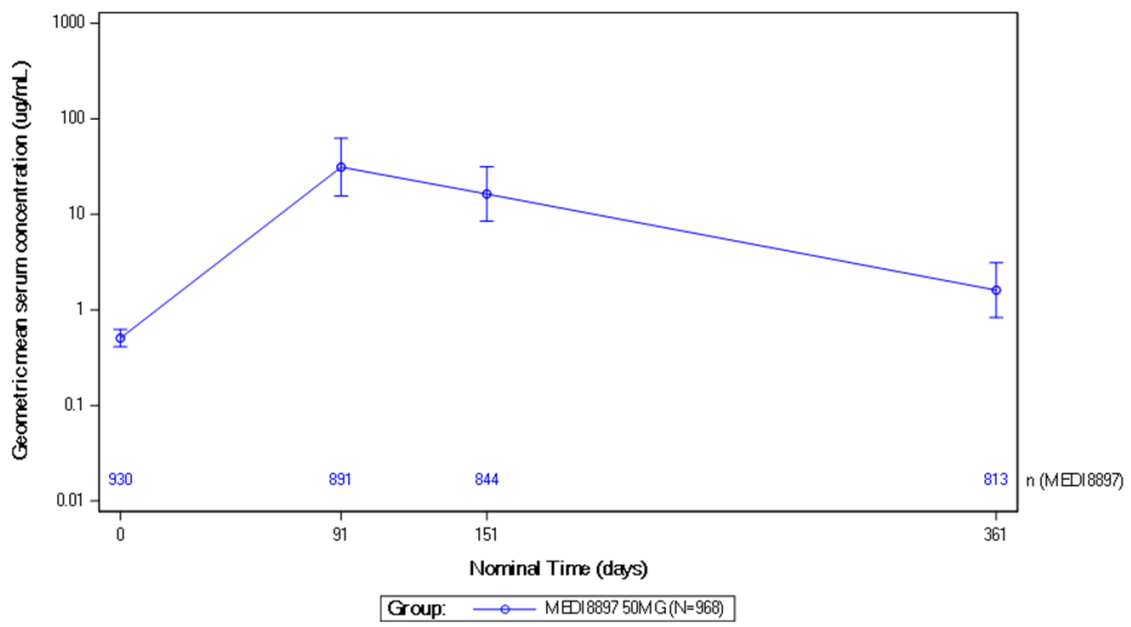


Abbildung 4-6: Auftragung des geometrischen Mittels der Serumkonzentration von Nirsevimab (MEDI8897) an Baseline, Tag 91, Tag 151 und Tag 361 der As-Treated-Population des Nirsevimab-Arms der D5290C00003 – Gesamtpopulation

Die Serumkonzentration von Nirsevimab ist bei der Teil- und Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 vergleichbar, obwohl bei der Gesamtpopulation auch die Kinder berücksichtigt werden, die aufgrund ihres Körpergewichts von fünf Kilogramm oder mehr an Tag 1 mit 50 mg eine zu geringe Nirsevimab-Dosis erhalten haben (siehe Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6). Die Konzentration von Nirsevimab liegt bei beiden Populationen sowohl an Tag 91 als auch an Tag 151 deutlich über 10 µg/ml, sodass die einmalige Gabe des Antikörpers zu Beginn der RSV-Saison einen ausreichenden Schutz während der gesamten RSV-Saison garantiert.

4.3.1.3.4 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung der Sicherheit

Studien	Operationalisierung
MEDLEY und D5290C00003	<p>Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils.</p> <p>In den Studien MEDLEY und D5290C00003 wurden alle UE, schweren UE und SUE von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (maximal 30 Tage vor der Randomisierung an Tag 1) bis zum Ende der Beobachtungsphase (Tag 361) bzw. bei der Studie MEDLEY gegebenenfalls nur bis zum Tag vor Verabreichung der ersten Dosis für die zweite RSV-Saison erfasst. Abweichend dazu wurden AESI im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 361 bzw. bei der Studie MEDLEY gegebenenfalls nur bis zum Tag vor Verabreichung der ersten Dosis für die zweite RSV-Saison dokumentiert. Im vorliegenden Dossier werden bei allen Endpunkten zur Sicherheit und somit alle UE erst nach Verabreichung der Studienmedikation (ab Tag 1) berücksichtigt. Die Bewertung des Schweregrads der UE basierte auf den CTCAE: Ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 galt als schweres UE.</p> <p>Als SUE wurden Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führten, • lebensbedrohlich waren, • zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, • mit einer relevanten oder anhaltenden Behinderung / Beeinträchtigung endeten, • einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie bei den Nachkommen zur Folge hatten oder • ein medizinisch wichtiges Ereignis waren, die das Kind gefährden konnten oder einen medizinischen Eingriff erforderten (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern). <p>Zur Klassifikation von UE wurde das MedDRA in der Version 21.0 (D5290C00003) und ab Version 22.0 (MEDLEY) herangezogen.</p> <p>Zusätzlich wurden in den Studienprotokollen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilität inklusive Anaphylaktische Reaktion • Thrombozytopenie • Erkrankungen des Immunkomplexes • Neuauftretende, chronische Erkrankung (New Onset Chronic Disease, NOCD)

Erhebung der AESI bei der Studie MEDLEY

Neben einer Erfassung der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes (siehe Erhebung der AESI bei der Studie D5290C00003) wurden die AESI zusätzlich mithilfe von präspezifizierten Standardised MedDRA Queries (SMQ) und PT und somit MedDRA-basiert erhoben:

- Hypersensibilität: SMQ Hypersensibilität und SMQ Anaphylaktische Reaktion (broad und narrow).
- Thrombozytopenie: Studienspezifische Abfrage, die auf ausgewählten PT zur Thrombozytopenie beruht
- Erkrankungen des Immunkomplexes: Studienspezifische Abfrage, die auf ausgewählten PT zu Erkrankungen des Immunkomplexes beruht

NOCD war nicht innerhalb der AESI sondern als eigenständige Kategorie präspezifiziert. Als NOCD wurden Krankheiten wie Diabetes, Asthma, Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, Rheumatoide Arthritis) und neurologische Krankheiten (z. B. Epilepsie) klassifiziert. Milde Exzeme, eine Diagnose einer angeborenen Anomalie, die bereits zu Studieneintritt bestand, oder akute Erkrankungen (z. B. Infektionen der oberen Atemwege, Mittelohrentzündungen, Bronchitis) galten nicht als NOCD.

Erhebung der AESI bei der Studie D5290C00003

- Hypersensibilität: Eine überempfindliche Reaktion war definiert als eine akut auftretende Erkrankung unter Beteiligung der Haut und / oder der Schleimhäute während der Verabreichung der Studienmedikation, auf die die Definition einer anaphylaktischen Reaktion nicht zutraf. Zu den Anzeichen einer Hypersensibilität zählten Nesselsucht, Juckreiz, Angioödem, Hautausschlag, Atembeschwerden und Giemen. Zur Erkennung einer überempfindlichen Reaktion ihrer Kinder und einer unmittelbaren Berichterstattung an den Prüfarzt wurden die Eltern vorab mittels Broschüren informiert. Die Kriterien für eine anaphylaktische Reaktion wurden detailliert in Appendix 3 des Studienprotokolls beschrieben [40].
- Thrombozytopenie: Typische Symptome einer Thrombozytopenie sind Blutungen im Mund und des Zahnfleisches, Hämatome, Nasenbluten und Petechien. Bei einem Verdacht einer Thrombozytopenie sollte eine Verbindung zur Studienmedikation überprüft und ein anderer Grund als die Verabreichung eines Antikörpers als Ursache für die Thrombozytopenie ausgeschlossen werden.
- Erkrankungen des Immunkomplexes: Eine Erkrankung des Immunkomplexes kann sich z. B. in einer Vaskulitis, Endokarditis, Neuritis, Glomerulonephritis, Arthralgie oder Serumkrankheit manifestieren. Bei einer Serumkrankheit treten die Symptome wie Hautausschlag, Fieber, Unwohlsein und Polyarthragie / -arthritis meist nach ein bis zwei Wochen nach Erstkontakt mit dem Antigen auf. Zur Bestätigung der Diagnose sollte im Optimalfall eine Biopsie genommen und untersucht werden.

Darstellung im Dossier

- UE mit Todesfolge
- Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund UE¹
- Gründe für UE-bedingte Therapieabbrüche auf Ebene der SOC / des PT (deskriptiv)
- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind
- AESI

Statistische Methoden

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf der As-Treated-Population. Die Analysen basierten, auf den Effektschätzern RR, OR und RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten, die anhand von Vierfeldertafeln berechnet wurden. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen und ein Wert von 0,5 auf alle Zellen addiert, sodass alle Effektschätzer berechnet werden konnten. Bei der Auswertung der UE nach SOC und PT wurde pro Kind höchstens ein Ereignis für diese SOC und diesen PT gezählt. Wenn das gleiche UE bei einem Kind häufiger auftrat, wurde

	<p>das UE mit dem höchsten Schweregrad und Korrelation mit der Studienmedikation berücksichtigt.</p> <p>Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>Als erkrankungsbezogene Ereignisse gelten beim vorliegenden Anwendungsgebiet RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen, die bereits als eigenständige Endpunkte in der Kategorie Morbidität erfasst wurden. Diese können in der MedDRA-Terminologie mit folgenden RSV-spezifischen PT kodiert werden: RSV-Pneumonie, RSV-Bronchitis, RSV-Bronchiolitis, RSV-Infektion und positiver RSV-Test). Während bei der Studie MEDLEY generell nur sehr wenige RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen verzeichnet wurden, wurden auch bei der Studie D5290C00003 mit 29 UE nur eine geringe Anzahl solcher erkrankungsbezogenen Ereignisse bei allen UE der Gesamtpopulation kodiert. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass erkrankungsbezogene Ereignisse im Rahmen der UE nicht RSV-spezifisch erfasst wurden. Insgesamt ist daher eine Analyse zur Sicherheit unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse unsicher. Entsprechend wird im vorliegenden Dossier auf diese Analyse verzichtet.</p>
HARMONIE	<p>In der Studie HARMONIE werden die UE bis Tag 366 und im Vereinigten Königreich die SUE bis Tag 731 dokumentiert. Da die Studie zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist, handelt es sich im vorliegenden Dossier dabei um die individuelle Beobachtungsdauer des einzelnen Kindes. Diese Dauer entspricht dem Zeitraum zwischen dem jeweiligen Tag des Studieneinschlusses und dem Data Cut-Off der primären Analyse am 28.02.2023. Zur Klassifikation der UE wurde das MedDRA in der Version 25.0 herangezogen.</p> <p>Ein UE kann einen Schweregrad von I bis III aufweisen, wobei schwere UE durch einen Schweregrad von III gekennzeichnet sind. Die Schweregrade zur Bewertung der Intensität der UE basieren auf der „FDA Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, September 2007“ und für die vorliegende Studie angepasst. Die Definition der einzelnen Schweregrade lautet folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad I: Ein kurzzeitiges UE, das höchstens eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention benötigt. Das Ereignis schränkt grundsätzlich die alltäglichen Aktivitäten nicht ein. • Schweregrad II: Ein UE, das üblicherweise durch eine entsprechende Behandlung gelindert werden kann. Das Ereignis führt zu Unwohlsein und beeinflusst daher die alltäglichen Aktivitäten, stellt dabei aber weder eine relevante noch eine dauerhafte Gefahr für das Kind dar. • Schweregrad III: Ein UE, das die alltäglichen Aktivitäten unterbricht, den klinischen Zustand erheblich beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Intervention erfordern kann. <p>Als SUE wurden Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führten, • lebensbedrohlich waren, • zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, • mit einer relevanten oder anhaltenden Behinderung / Beeinträchtigung endeten, • ein Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie sind oder • ein anderes medizinisch wichtiges Ereignis waren. <p>Zusätzlich wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilität inklusive Anaphylaktische Reaktion [41] • Thrombozytopenie [42] • Erkrankungen des Immunkomplexes

Darstellung im Dossier¹

- UE mit Todesfolge
- Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE
- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind
- AESI

Statistische Methoden

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf der As-Treated-Population. Die Analysen basierten auf den Effektschätzern RR, OR und RD mit den dazugehörigen 95%-KI und p-Werten, die anhand von Vierfeldertafeln berechnet wurden. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen und ein Wert von 0,5 auf alle Zellen addiert, sodass alle Effektschätzer berechnet werden konnten.

Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Als erkrankungsbezogene Ereignisse gelten beim vorliegenden Anwendungsgebiet RSV-bedingte Hospitalisierungen, die bereits als eigenständiger Endpunkt in der Kategorie Morbidität erfasst wurden. Gemäß Studienprotokoll werden diese Ereignisse nicht als UE gezählt, sodass per Definition erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt werden.

¹ Da bei den Studien D5290C00003 und HARMONIE die Studienbehandlung einmalig an Tag 1 verabreicht wurde, erfolgt keine Darstellung der Abbrüche aufgrund von UE.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-27 zu entnehmen.

4.3.1.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE mit Todesfolge für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
<i>MEDLEY – Teilpopulation</i>				
Nirsevimab	243	3 (1,2)	1,42 [0,15; 13,50]	0,7604
Palivizumab	115	1 (0,9)	1,43 [0,15; 13,85] 0,4 [-1,8; 2,6]	0,7602 0,7442
<i>MEDLEY – Gesamtpopulation</i>				
Nirsevimab	614	5 (0,8)	2,48 [0,29; 21,10]	0,4070
Palivizumab	304	1 (0,3)	2,49 [0,29; 21,39] 0,5 [-0,5; 1,4]	0,4064 0,3212
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
<i>D5290C00003 – Teilpopulation</i>				
Nirsevimab	572	2 (0,4)	0,34 [0,06; 2,00]	0,2303
Placebo	288	3 (1,0)	0,33 [0,06; 2,01] -0,7 [-2,0; 0,6]	0,2303 0,2849
<i>D5290C00003 – Gesamtpopulation</i>				
Nirsevimab	968	2 (0,2)	0,33 [0,06; 1,97]	0,2236
Placebo	479	3 (0,6)	0,33 [0,05; 1,97] -0,4 [-1,2; 0,3]	0,2235 0,2805
<i>HARMONIE – Dossierpopulation</i>				
Nirsevimab	315	0 (0,0)	-	-
Keine Intervention	299	0 (0,0)	-	-
In Tabelle 4-40 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Tabelle 4-42: Auflistung der UE mit Todesfolge nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung			
<i>MEDLEY – Teilpopulation:</i> Nirsevimab N = 243 und Palivizumab N = 115			
Herzerkrankungen	Kardiogener Schock	1 (0,4)	0 (0,0)
	Stauungsinsuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchiolitis	0 (0,0)	1 (0,9)
	Pneumonie	1 (0,4)	0 (0,0)
<i>MEDLEY – Gesamtpopulation:</i> Nirsevimab N = 614 und Palivizumab N = 304			
Herzerkrankungen	Kardiogener Schock	1 (0,2)	0 (0,0)
	Stauungsinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchiolitis	1 (0,2)	1 (0,3)
	COVID-19	1 (0,2)	0 (0,0)
	Pneumonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung			
<i>D5290C00003 – Teilpopulation:</i> Nirsevimab N = 572 und Placebo N = 288			
Herzerkrankung	Perikarderguss	0 (0,0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Tod	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	0 (0,0)	2 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pulmonalvenenstenose	1 (0,2)	0 (0,0)
<i>D5290C00003 – Gesamtpopulation:</i> Nirsevimab N = 968 und Placebo N = 479			
Herzerkrankung	Perikarderguss	0 (0,0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Tod	1 (0,1)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	0 (0,0)	2 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pulmonalvenenstenose	1 (0,1)	0 (0,0)
N = Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n = Anzahl der Kinder mit einem Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class			

Fragestellung 1A

In der Studie MEDLEY sind innerhalb des Behandlungs- und Beobachtungszeitraums der ersten RSV-Saison mit sechs Todesfällen nur wenige Kinder verstorben. Weder bei der Teil- noch bei der Gesamtpopulation der Studie besteht dabei ein signifikanter Unterschied zwischen dem Nirsevimab- und Palivizumab-Arm (siehe Tabelle 4-41). Die Todesursachen sind den

Kategorien Herzerkrankungen und Infektionen und parasitäre Erkrankungen zuordbar (siehe Tabelle 4-42). Nach Einschätzung des Prüfarztes bestand bei keinem der Ereignisse ein Zusammenhang zum Prüfpräparat.

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

Bei der Studie D5290C00003 wurden fünf Todesfälle unterschiedlicher Ursachen dokumentiert (siehe Tabelle 4-42). Hinsichtlich der UE mit Todesfolge ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-41). Nach Einschätzung des Prüfarztes bestand bei keinem der Ereignisse ein Zusammenhang zum Prüfpräparat.

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE wurden keine Todesfälle dokumentiert (siehe Tabelle 4-42).

Fazit

Bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison treten innerhalb eines Jahres Todesfälle nur in Einzelfällen auf. Aus Sicht des Prüfarztes war kein Ereignis auf die Verabreichung des Prüfpräparats zurückzuführen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf eine meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 und HARMONIE wurde aufgrund fehlender UE mit Todesfolge bei der Studie HARMONIE (Dossierpopulation) verzichtet.

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.4.2 Unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
MEDLEY – Teilpopulation				
Nirsevimab	243	182 (74,9)	0,99 [0,87; 1,12]	0,8767
Palivizumab	115	87 (75,7)	0,96 [0,57; 1,61] -0,8 [-10,3; 8,8]	0,8773 0,8769
MEDLEY – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	614	444 (72,3)	1,02 [0,94; 1,12]	0,6180
Palivizumab	304	215 (70,7)	1,08 [0,80; 1,46] 1,6 [-4,6; 7,8]	0,6147 0,6166
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
D5290C00003 – Teilpopulation				
Nirsevimab	572	485 (84,8)	1,00 [0,94; 1,06]	0,9138
Placebo	288	245 (85,1)	0,98 [0,66; 1,45] -0,3 [-5,3; 4,8]	0,9141 0,9139
D5290C00003 – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	968	834 (86,2)	0,99 [0,95; 1,04]	0,7162
Placebo	479	416 (86,8)	0,94 [0,68; 1,30] -0,7 [-4,4; 3,0]	0,7185 0,7165
HARMONIE – Dossierpopulation				
Nirsevimab	315	118 (37,5)	1,08 [0,87; 1,33]	0,4905
Keine Intervention	299	104 (34,8)	1,12 [0,81; 1,56] 2,68 [-4,92; 10,28]	0,5445 0,4897
In Tabelle 4-40 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Tabelle 4-44: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung					
<i>MEDLEY – Teilpopulation: Nirsevimab N = 243 und Palivizumab N = 115</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	50 (20,6)	20 (17,4)	1,18 [0,74; 1,89] 1,23 [0,69; 2,18] 3,2 [-5,4; 11,8]	0,4819 0,4785 0,4675
	Fieber	39 (16,0)	13 (11,3)	1,42 [0,79; 2,55] 1,50 [0,77; 2,93] 4,7 [-2,7; 12,1]	0,2420 0,2364 0,2090
Augenerkrankungen	Jeglicher	6 (2,5)	6 (5,2)	0,47 [0,16; 1,44] 0,46 [0,15; 1,46] -2,7 [-7,3; 1,8]	0,1864 0,1871 0,2322
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	39 (16,0)	19 (16,5)	0,97 [0,59; 1,60] 0,97 [0,53; 1,76] -0,5 [-8,7; 7,7]	0,9097 0,9098 0,9102
	Husten	7 (2,9)	4 (3,5)	0,83 [0,25; 2,77] 0,82 [0,24; 2,87] -0,6 [-4,6; 3,4]	0,7598 0,7600 0,7671
	Nasenverstopfung	10 (4,1)	2 (1,7)	2,37 [0,53; 10,62] 2,42 [0,52; 11,25] 2,4 [-1,1; 5,8]	0,2610 0,2580 0,1779
	Rhinorrhö	10 (4,1)	3 (2,6)	1,58 [0,44; 5,62] 1,60 [0,43; 5,94] 1,5 [-2,3; 5,3]	0,4821 0,4805 0,4416
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jeglicher	54 (22,2)	23 (20,0)	1,11 [0,72; 1,72] 1,14 [0,66; 1,98] 2,2 [-6,8; 11,2]	0,6347 0,6329 0,6279
	Ausschlag	10 (4,1)	6 (5,2)	0,79 [0,29; 2,12] 0,78 [0,28; 2,20] -1,1 [-5,9; 3,7]	0,6376 0,6382 0,6507
	Dermatitis atopisch	10 (4,1)	1 (0,9)	4,73 [0,61; 36,53] 4,89 [0,62; 38,69] 3,2 [0,2; 6,3]	0,1360 0,1323 0,0351
	Windeldermatitis	12 (4,9)	3 (2,6)	1,89 [0,54; 6,58] 1,94 [0,54; 7,01] 2,3 [-1,7; 6,3]	0,3153 0,3124 0,2523
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jeglicher	10 (4,1)	5 (4,4)	0,95 [0,33; 2,71] 0,94 [0,32; 2,83] -0,2 [-4,7; 4,3]	0,9183 0,9183 0,9191
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	71 (29,2)	35 (30,4)	0,96 [0,68; 1,35] 0,94 [0,58; 1,53] -1,2 [-11,4; 9,0]	0,8133 0,8139 0,8146

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Diarrhö	13 (5,4)	6 (5,2)	1,03 [0,40; 2,63] 1,03 [0,38; 2,77] 0,1 [-4,8; 5,1]	0,9584 0,9584 0,9582
	Erbrechen	6 (2,5)	6 (5,2)	0,47 [0,16; 1,44] 0,46 [0,15; 1,46] -2,7 [-7,3; 1,8]	0,1864 0,1871 0,2322
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	6 (2,5)	7 (6,1)	0,41 [0,14; 1,18] 0,39 [0,13; 1,19] -3,6 [-8,4; 1,2]	0,0976 0,0981 0,1384
	Obstipation	23 (9,5)	12 (10,4)	0,91 [0,47; 1,76] 0,90 [0,43; 1,87] -1,0 [-7,7; 5,7]	0,7727 0,7731 0,7763
	Zahnen	14 (5,8)	4 (3,5)	1,66 [0,56; 4,92] 1,70 [0,55; 5,27] 2,3 [-2,2; 6,7]	0,3637 0,3610 0,3146
Erkrankungen des Immun- systems	Jeglicher	11 (4,5)	4 (3,5)	1,30 [0,42; 4,00] 1,32 [0,41; 4,22] 1,0 [-3,2; 5,3]	0,6455 0,6448 0,6286
Erkrankungen des Nerven- systems	Jeglicher	8 (3,3)	3 (2,6)	1,26 [0,34; 4,67] 1,27 [0,33; 4,88] 0,7 [-3,0; 4,4]	0,7274 0,7270 0,7156
Herzerkran- kungen	Jeglicher	8 (3,3)	10 (8,7)	0,38 [0,15; 0,93] 0,36 [0,14; 0,93] -5,4 [-11,0; 0,2]	0,0350 0,0353 0,0594
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	143 (58,8)	70 (60,9)	0,97 [0,81; 1,16] 0,92 [0,58; 1,45] -2,0 [-12,9; 8,8]	0,7136 0,7160 0,7151
	Akute Otitis media	5 (2,1)	5 (4,4)	0,47 [0,14; 1,60] 0,46 [0,13; 1,63] -2,3 [-6,4; 1,8]	0,2292 0,2299 0,2774
	Bronchiolitis	14 (5,8)	5 (4,4)	1,33 [0,49; 3,59] 1,34 [0,47; 3,83] 1,4 [-3,3; 6,2]	0,5799 0,5787 0,5590
	Bronchitis	11 (4,5)	3 (2,6)	1,74 [0,49; 6,10] 1,77 [0,48; 6,47] 1,9 [-2,0; 5,8]	0,3902 0,3879 0,3368
	Gastroenteritis	10 (4,1)	3 (2,6)	1,58 [0,44; 5,62] 1,60 [0,43; 5,94] 1,5 [-2,3; 5,3]	0,4821 0,4805 0,4416
	Infektion der oberen Atemwege	43 (17,7)	26 (22,6)	0,78 [0,51; 1,21] 0,74 [0,43; 1,27] -4,9 [-13,9; 4,1]	0,2679 0,2722 0,2860
	Infektion der unteren Atemwege	9 (3,7)	8 (7,0)	0,53 [0,21; 1,34] 0,51 [0,19; 1,37] -3,3 [-8,5; 2,0]	0,1822 0,1835 0,2220

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Konjunktivitis	8 (3,3)	2 (1,7)	1,89 [0,41; 8,77] 1,92 [0,40; 9,20] 1,6 [-1,7; 4,8]	0,4147 0,4129 0,3530
	Nasopharyngitis	27 (11,1)	20 (17,4)	0,64 [0,37; 1,09] 0,59 [0,32; 1,11] -6,3 [-14,3; 1,7]	0,1001 0,1030 0,1227
	Ohreninfektion	9 (3,7)	4 (3,5)	1,06 [0,33; 3,39] 1,07 [0,32; 3,54] 0,2 [-3,9; 4,3]	0,9153 0,9152 0,9143
	Otitis media	8 (3,3)	5 (4,4)	0,76 [0,25; 2,26] 0,75 [0,24; 2,34] -1,1 [-5,4; 3,3]	0,6186 0,6192 0,6344
	Rhinitis	36 (14,8)	18 (15,7)	0,95 [0,56; 1,59] 0,94 [0,51; 1,73] -0,8 [-8,8; 7,2]	0,8360 0,8363 0,8375
	Virale Infektion der oberen Atemwege	19 (7,8)	9 (7,8)	1,00 [0,47; 2,14] 1,00 [0,44; 2,28] -0,0 [-6,0; 6,0]	0,9981 0,9981 0,9981
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Jeglicher	8 (3,3)	7 (6,1)	0,54 [0,20; 1,46] 0,53 [0,19; 1,49] -2,8 [-7,7; 2,1]	0,2236 0,2248 0,2648
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	10 (4,1)	2 (1,7)	2,37 [0,53; 10,62] 2,42 [0,52; 11,25] 2,4 [-1,1; 5,8]	0,2610 0,2580 0,1779
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstö- rungen	Jeglicher	15 (6,2)	6 (5,2)	1,18 [0,47; 2,97] 1,20 [0,45; 3,17] 1,0 [-4,1; 6,0]	0,7203 0,7197 0,7117
Untersu- chungen	Jeglicher	20 (8,2)	8 (7,0)	1,18 [0,54; 2,61] 1,20 [0,51; 2,81] 1,3 [-4,5; 7,1]	0,6763 0,6754 0,6665
	SARS-CoV-2-Test negativ	8 (3,3)	5 (4,4)	0,76 [0,25; 2,26] 0,75 [0,24; 2,34] -1,1 [-5,4; 3,3]	0,6186 0,6192 0,6344
Verletzung, Vergiftung und durch Ein- griffe bedingte Komplikatio- nen	Jeglicher	22 (9,1)	16 (13,9)	0,65 [0,36; 1,19] 0,62 [0,31; 1,22] -4,9 [-12,1; 2,4]	0,1636 0,1663 0,1909
	Impfkomplikation	9 (3,7)	9 (7,8)	0,47 [0,19; 1,16] 0,45 [0,17; 1,17] -4,1 [-9,6; 1,3]	0,1021 0,1030 0,1384
MEDLEY – Gesamtpopulation: Nirsevimab N 614 = und Palivizumab N = 304					
Allgemeine Erkrankungen	Jeglicher	99 (16,1)	52 (17,1)	0,94 [0,69; 1,28] 0,93 [0,64; 1,35] -1,0 [-6,1; 4,2]	0,7053 0,7058 0,7080

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	83 (13,5)	43 (14,1)	0,96 [0,68; 1,34]	0,7948
				0,95 [0,64; 1,41]	0,7951
				-0,6 [-5,4; 4,1]	0,7963
Augenerkrankungen	Jeglicher	14 (2,3)	11 (3,6)	0,63 [0,29; 1,37] 0,62 [0,28; 1,39] -1,3 [-3,7; 1,1]	0,2444 0,2451 0,2761
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jeglicher	22 (3,6)	11 (3,6)	0,99 [0,49; 2,02] 0,99 [0,47; 2,07] -0,0 [-2,6; 2,5]	0,9784 0,9784 0,9784
	Anämie	12 (2)	6 (2)	0,99 [0,38; 2,61] 0,99 [0,37; 2,66] -0,0 [-1,9; 1,9]	0,9842 0,9842 0,9842
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	139 (22,6)	72 (23,7)	0,96 [0,75; 1,23] 0,94 [0,68; 1,31] -1,0 [-6,9; 4,8]	0,7224 0,7230 0,7244
	Diarrhö	29 (4,7)	12 (4,0)	1,20 [0,62; 2,31] 1,21 [0,61; 2,40] 0,8 [-2,0; 3,5]	0,5933 0,5928 0,5814
	Erbrechen	15 (2,4)	12 (4,0)	0,62 [0,29; 1,31] 0,61 [0,28; 1,32] -1,5 [-4,0; 1,0]	0,2078 0,2084 0,2394
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	13 (2,1)	9 (3,0)	0,72 [0,31; 1,65] 0,71 [0,30; 1,68] -0,8 [-3,1; 1,4]	0,4334 0,4339 0,4565
	Infantile Kolik	9 (1,5)	6 (2,0)	0,74 [0,27; 2,07] 0,74 [0,26; 2,10] -0,5 [-2,3; 1,3]	0,5690 0,5692 0,5864
	Obstipation	37 (6,0)	20 (6,6)	0,92 [0,54; 1,55] 0,91 [0,52; 1,60] -0,6 [-3,9; 2,8]	0,7437 0,7440 0,7473
	Zahnen	31 (5,1)	16 (5,3)	0,96 [0,53; 1,73] 0,96 [0,52; 1,78] -0,2 [-3,3; 2,8]	0,8897 0,8897 0,8905
Erkrankungen des Immunsystems	Jeglicher	15 (2,4)	8 (2,6)	0,93 [0,40; 2,17] 0,93 [0,39; 2,21] -0,2 [-2,4; 2,0]	0,8634 0,8634 0,8650
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	12 (2,0)	3 (1,0)	1,98 [0,56; 6,97] 2,00 [0,56; 7,14] 1,0 [-0,6; 2,5]	0,2869 0,2858 0,2241
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	93 (15,1)	45 (14,8)	1,02 [0,74; 1,42] 1,03 [0,70; 1,51] 0,3 [-4,6; 5,2]	0,8909 0,8909 0,8905
	Husten	16 (2,6)	6 (2)	1,32 [0,52; 3,34] 1,33 [0,51; 3,43] 0,6 [-1,4; 2,6]	0,5574 0,5568 0,5372

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Nasenverstopfung	41 (6,7)	13 (4,3)	1,56 [0,85; 2,87] 1,60 [0,84; 3,04] 2,4 [-0,6; 5,4]	0,1512 0,1489 0,1182
	Obstruktion der oberen Atemwege	7 (1,1)	4 (1,3)	0,87 [0,26; 2,94] 0,86 [0,25; 2,98] -0,2 [-1,7; 1,4]	0,8180 0,8180 0,8221
	Rhinorrhö	23 (3,8)	12 (4,0)	0,95 [0,48; 1,88] 0,95 [0,46; 1,93] -0,2 [-2,9; 2,5]	0,8807 0,8808 0,8818
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Jeglicher	133 (21,7)	51 (16,8)	1,29 [0,96; 1,73] 1,37 [0,96; 1,96] 4,9 [-0,4; 10,2]	0,0864 0,0826 0,0717
	Ausschlag	22 (3,6)	9 (3,0)	1,21 [0,56; 2,60] 1,22 [0,55; 2,68] 0,6 [-1,8; 3,0]	0,6241 0,6236 0,6122
	Dermatitis atopisch	14 (2,3)	7 (2,3)	0,99 [0,40; 2,43] 0,99 [0,40; 2,48] -0,0 [-2,1; 2,0]	0,9829 0,9829 0,9829
	Ekzem	14 (2,3)	11 (3,6)	0,63 [0,29; 1,37] 0,62 [0,28; 1,39] -1,3 [-3,7; 1,1]	0,2444 0,2451 0,2761
	Ekzem infantil	10 (1,6)	5 (1,6)	0,99 [0,34; 2,87] 0,99 [0,34; 2,92] -0,0 [-1,8; 1,7]	0,9856 0,9856 0,9856
	Kontaktdermatitis	11 (1,8)	1 (0,3)	5,45 [0,71; 41,99] 5,53 [0,71; 43,01] 1,5 [0,2; 2,7]	0,1039 0,1024 0,0199
	Miliaria	18 (2,9)	11 (3,6)	0,81 [0,39; 1,69] 0,80 [0,38; 1,73] -0,7 [-3,2; 1,8]	0,5758 0,5762 0,5884
	Trockene Haut	14 (2,3)	4 (1,3)	1,73 [0,58; 5,22] 1,75 [0,57; 5,36] 1,0 [-0,8; 2,7]	0,3284 0,3273 0,2779
	Windeldermatitis	28 (4,6)	6 (2,0)	2,31 [0,97; 5,52] 2,37 [0,97; 5,79] 2,6 [0,3; 4,9]	0,0595 0,0578 0,0257
Herzerkran- kungen	Jeglicher	10 (1,6)	11 (3,6)	0,45 [0,19; 1,05] 0,44 [0,19; 1,05] -2,0 [-4,3; 0,3]	0,0642 0,0644 0,0936
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	363 (59,1)	174 (57,2)	1,03 [0,92; 1,16] 1,08 [0,82; 1,43] 1,9 [-4,9; 8,7]	0,5886 0,5857 0,5864
	Akute Otitis media	16 (2,6)	14 (4,6)	0,57 [0,28; 1,14] 0,55 [0,27; 1,15] -2,0 [-4,7; 0,7]	0,1129 0,1135 0,1425

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Bronchiolitis	32 (5,2)	13 (4,3)	1,22 [0,65; 2,29] 1,23 [0,64; 2,38] 0,9 [-1,9; 3,8]	0,5381 0,5374 0,5236
	Bronchitis	25 (4,1)	11 (3,6)	1,13 [0,56; 2,26] 1,13 [0,55; 2,33] 0,5 [-2,2; 3,1]	0,7395 0,7393 0,7343
	COVID-19	11 (1,8)	3 (1,0)	1,82 [0,51; 6,46] 1,83 [0,51; 6,61] 0,8 [-0,7; 2,3]	0,3571 0,3562 0,3021
	Durch Pilze verursachte Hautinfektion	7 (1,1)	3 (1,0)	1,16 [0,30; 4,44] 1,16 [0,30; 4,51] 0,2 [-1,2; 1,5]	0,8335 0,8334 0,8293
	Exanthema subitum	9 (1,5)	4 (1,3)	1,11 [0,35; 3,59] 1,12 [0,34; 3,65] 0,2 [-1,4; 1,7]	0,8564 0,8564 0,8538
	Gastroenteritis	25 (4,1)	16 (5,3)	0,77 [0,42; 1,43] 0,76 [0,40; 1,45] -1,2 [-4,1; 1,8]	0,4113 0,4120 0,4297
	Hand-Fuß-Mund- Krankheit	16 (2,6)	6 (2)	1,32 [0,52; 3,34] 1,33 [0,51; 3,43] 0,6 [-1,4; 2,6]	0,5574 0,5568 0,5372
	Harnwegsinfektion	8 (1,3)	4 (1,3)	0,99 [0,30; 3,26] 0,99 [0,30; 3,31] -0,0 [-1,6; 1,6]	0,9871 0,9871 0,9871
	Infektion der oberen Atemwege	148 (24,1)	78 (25,7)	0,94 [0,74; 1,19] 0,92 [0,67; 1,26] -1,6 [-7,5; 4,4]	0,6059 0,6071 0,6095
	Infektion der unteren Atemwege	19 (3,1)	12 (4)	0,78 [0,39; 1,59] 0,78 [0,37; 1,62] -0,9 [-3,4; 1,7]	0,5013 0,5018 0,5174
	Konjunktivitis	25 (4,1)	10 (3,3)	1,24 [0,60; 2,54] 1,25 [0,59; 2,63] 0,8 [-1,8; 3,3]	0,5616 0,5610 0,5465
	Laryngitis	11 (1,8)	7 (2,3)	0,78 [0,30; 1,99] 0,77 [0,30; 2,02] -0,5 [-2,5; 1,5]	0,5998 0,6001 0,6139
	Nasopharyngitis	57 (9,3)	39 (12,8)	0,72 [0,49; 1,06] 0,70 [0,45; 1,07] -3,5 [-8,0; 0,9]	0,0982 0,0999 0,1146
	Ohreninfektion	13 (2,1)	8 (2,6)	0,80 [0,34; 1,92] 0,80 [0,33; 1,95] -0,5 [-2,6; 1,6]	0,6242 0,6244 0,6359
	Orale Candidose	10 (1,6)	6 (2)	0,83 [0,30; 2,25] 0,82 [0,30; 2,28] -0,3 [-2,2; 1,5]	0,7072 0,7074 0,7157

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Otitis media	20 (3,3)	8 (2,6)	1,24 [0,55; 2,78] 1,25 [0,54; 2,86] 0,6 [-1,7; 2,9]	0,6050 0,6045 0,5910
	Pharyngitis	23 (3,8)	9 (3,0)	1,27 [0,59; 2,70] 1,28 [0,58; 2,79] 0,8 [-1,6; 3,2]	0,5430 0,5424 0,5258
	Pneumonie	8 (1,3)	4 (1,3)	0,99 [0,30; 3,26] 0,99 [0,30; 3,31] -0,0 [-1,6; 1,6]	0,9871 0,9871 0,9871
	Rhinitis	75 (12,2)	40 (13,2)	0,93 [0,65; 1,33] 0,92 [0,61; 1,39] -0,9 [-5,5; 3,7]	0,6842 0,6847 0,6878
	Roseola	8 (1,3)	5 (1,6)	0,79 [0,26; 2,40] 0,79 [0,26; 2,43] -0,3 [-2,0; 1,3]	0,6805 0,6806 0,6914
	Virale Infektion der oberen Atemwege	35 (5,7)	15 (4,9)	1,16 [0,64; 2,08] 1,16 [0,63; 2,17] 0,8 [-2,3; 3,8]	0,6311 0,6305 0,6223
	Viraler Hautausschlag	7 (1,1)	3 (1,0)	1,16 [0,30; 4,44] 1,16 [0,30; 4,51] 0,2 [-1,2; 1,5]	0,8335 0,8334 0,8293
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Jeglicher	13 (2,1)	18 (5,9)	0,36 [0,18; 0,72] 0,34 [0,17; 0,71] -3,8 [-6,7; -0,9]	0,0040 0,0040 0,0098
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	13 (2,1)	4 (1,3)	1,61 [0,53; 4,89] 1,62 [0,52; 5,02] 0,8 [-0,9; 2,5]	0,4019 0,4010 0,3594
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörun- gen	Jeglicher	20 (3,3)	8 (2,6)	1,24 [0,55; 2,78] 1,25 [0,54; 2,86] 0,6 [-1,7; 2,9]	0,6050 0,6045 0,5910
Untersu- chungen	Jeglicher	34 (5,5)	14 (4,6)	1,20 [0,66; 2,21] 1,21 [0,64; 2,30] 0,9 [-2,0; 3,9]	0,5517 0,5510 0,5385
	SARS-CoV-2-Test negativ	19 (3,1)	10 (3,3)	0,94 [0,44; 2,00] 0,94 [0,43; 2,04] -0,2 [-2,6; 2,2]	0,8737 0,8737 0,8749
Verletzung, Vergiftung und durch Ein- griffe bedingte Komplikatio- nen	Jeglicher	43 (7,0)	29 (9,5)	0,73 [0,47; 1,15] 0,71 [0,44; 1,17] -2,5 [-6,4; 1,3]	0,1787 0,1802 0,1990
	Impfkomplikation	25 (4,1)	19 (6,3)	0,65 [0,36; 1,16] 0,64 [0,34; 1,18] -2,2 [-5,3; 1,0]	0,1479 0,1489 0,1737

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
<i>D5290C00003 – Teilpopulation: Nirsevimab N = 572 und Placebo N = 288</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabrei- chungsort	Jeglicher	65 (11,4)	33 (11,5)	0,99 [0,67; 1,47] 0,99 [0,63; 1,55] -0,1 [-4,6; 4,4]	0,9671 0,9671 0,9671
	Fieber	55 (9,6)	29 (10,1)	0,95 [0,62; 1,46] 0,95 [0,59; 1,53] -0,5 [-4,7; 3,8]	0,8322 0,8324 0,8335
Augener- krankungen	Jeglicher	6 (1,1)	5 (1,7)	0,60 [0,19; 1,96] 0,60 [0,18; 1,98] -0,7 [-2,4; 1,0]	0,4020 0,4023 0,4347
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Medias- tinums	Jeglicher	119 (20,8)	55 (19,1)	1,09 [0,82; 1,45] 1,11 [0,78; 1,59] 1,7 [-3,9; 7,3]	0,5581 0,5566 0,5522
	Husten	20 (3,5)	9 (3,1)	1,12 [0,52; 2,43] 1,12 [0,50; 2,50] 0,4 [-2,1; 2,9]	0,7760 0,7759 0,7718
	Nasenverstopfung	46 (8,0)	10 (3,5)	2,32 [1,19; 4,52] 2,43 [1,21; 4,89] 4,6 [1,5; 7,6]	0,0139 0,0128 0,0036
	Obstruktion der oberen Atemwege	13 (2,3)	12 (4,2)	0,55 [0,25; 1,18] 0,53 [0,24; 1,19] -1,9 [-4,5; 0,7]	0,1237 0,1242 0,1551
	Rhinorrhö	38 (6,6)	16 (5,6)	1,20 [0,68; 2,11] 1,21 [0,66; 2,21] 1,1 [-2,3; 4,4]	0,5363 0,5354 0,5234
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Jeglicher	141 (24,7)	70 (24,3)	1,01 [0,79; 1,30] 1,02 [0,73; 1,42] 0,3 [-5,7; 6,4]	0,9118 0,9117 0,9116
	Ausschlag	25 (4,4)	9 (3,1)	1,40 [0,66; 2,96] 1,42 [0,65; 3,08] 1,2 [-1,4; 3,9]	0,3798 0,3785 0,3507
	Dermatitis	13 (2,3)	12 (4,2)	0,55 [0,25; 1,18] 0,53 [0,24; 1,19] -1,9 [-4,5; 0,7]	0,1237 0,1242 0,1551
	Dermatitis atopisch	17 (3,0)	3 (1,0)	2,85 [0,84; 9,66] 2,91 [0,85; 10,01] 1,9 [0,1; 3,8]	0,0919 0,0902 0,0376
	Ekzem	18 (3,2)	7 (2,4)	1,29 [0,55; 3,06] 1,30 [0,54; 3,16] 0,7 [-1,6; 3,0]	0,5568 0,5562 0,5385
	Miliaria	8 (1,4)	4 (1,4)	1,01 [0,31; 3,32] 1,01 [0,30; 3,37] 0,0 [-1,6; 1,7]	0,9909 0,9909 0,9908

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Seborrhoische Dermatitis	16 (2,8)	7 (2,4)	1,15 [0,48; 2,77] 1,16 [0,47; 2,84] 0,4 [-1,9; 2,6]	0,7535 0,7533 0,7477
	Windeldermatitis	47 (8,2)	23 (8,0)	1,03 [0,64; 1,66] 1,03 [0,61; 1,74] 0,2 [-3,6; 4,1]	0,9071 0,9071 0,9067
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Jeglicher	34 (5,9)	19 (6,6)	0,90 [0,52; 1,55] 0,89 [0,50; 1,60] -0,7 [-4,1; 2,8]	0,7068 0,7071 0,7114
	Anämie	20 (3,5)	11 (3,8)	0,92 [0,44; 1,88] 0,91 [0,43; 1,93] -0,3 [-3,0; 2,4]	0,8105 0,8106 0,8131
	Anämie Neugeborenes	7 (1,2)	5 (1,7)	0,70 [0,23; 2,20] 0,70 [0,22; 2,23] -0,5 [-2,3; 1,2]	0,5473 0,5475 0,5677
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	151 (26,4)	89 (30,9)	0,85 [0,69; 1,06] 0,80 [0,59; 1,10] -4,5 [-10,9; 1,9]	0,1611 0,1650 0,1707
	Abdominalschmerz	5 (0,9)	8 (2,8)	0,31 [0,10; 0,95] 0,31 [0,10; 0,95] -1,9 [-3,9; 0,1]	0,0409 0,0408 0,0681
	Diarrhö	46 (8,0)	28 (9,7)	0,83 [0,53; 1,29] 0,81 [0,50; 1,33] -1,7 [-5,8; 2,4]	0,4064 0,4076 0,4199
	Erbrechen	22 (3,9)	7 (2,4)	1,58 [0,68; 3,66] 1,61 [0,68; 3,80] 1,4 [-1,0; 3,8]	0,2835 0,2819 0,2430
	Flatulenz	8 (1,4)	3 (1,0)	1,34 [0,36; 5,02] 1,35 [0,35; 5,12] 0,4 [-1,2; 1,9]	0,6616 0,6614 0,6447
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	31 (5,4)	18 (6,3)	0,87 [0,49; 1,52] 0,86 [0,47; 1,56] -0,8 [-4,2; 2,5]	0,6199 0,6203 0,6276
	Leistenbruch	2 (0,4)	8 (2,8)	0,13 [0,03; 0,59] 0,12 [0,03; 0,58] -2,4 [-4,4; -0,5]	0,0085 0,0083 0,0151
	Nabelbruch	11 (1,9)	3 (1,0)	1,85 [0,52; 6,57] 1,86 [0,52; 6,73] 0,9 [-0,7; 2,5]	0,3436 0,3426 0,2878
	Obstipation	24 (4,2)	16 (5,6)	0,76 [0,41; 1,40] 0,74 [0,39; 1,42] -1,4 [-4,5; 1,8]	0,3722 0,3730 0,3921
	Zahnen	30 (5,2)	11 (3,8)	1,37 [0,70; 2,70] 1,39 [0,69; 2,82] 1,4 [-1,4; 4,3]	0,3580 0,3565 0,3304

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Erkrankungen des Immun- systems	Jeglicher	7 (1,2)	5 (1,7)	0,70 [0,23; 2,20]	0,5473
				0,70 [0,22; 2,23]	0,5475
				-0,5 [-2,3; 1,2]	0,5677
Erkrankungen des Nerven- systems	Jeglicher	12 (2,1)	9 (3,1)	0,67 [0,29; 1,57]	0,3596
				0,66 [0,28; 1,60]	0,3602
				-1,0 [-3,4; 1,3]	0,3871
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	425 (74,3)	219 (76,0)	0,98 [0,90; 1,06] 0,91 [0,66; 1,27] -1,7 [-7,8; 4,4]	0,5741 0,5786 0,5755
	Akarodermatitis	9 (1,6)	6 (2,1)	0,76 [0,27; 2,10] 0,75 [0,26; 2,13] -0,5 [-2,4; 1,4]	0,5908 0,5910 0,6063
	Akute Otitis media	20 (3,5)	12 (4,2)	0,84 [0,42; 1,69] 0,83 [0,40; 1,73] -0,7 [-3,4; 2,1]	0,6242 0,6245 0,6336
	Bronchiolitis	51 (8,9)	34 (11,8)	0,76 [0,50; 1,14] 0,73 [0,46; 1,16] -2,9 [-7,3; 1,5]	0,1798 0,1816 0,1978
	Bronchitis	50 (8,7)	31 (10,8)	0,81 [0,53; 1,24] 0,79 [0,50; 1,27] -2,0 [-6,3; 2,2]	0,3372 0,3387 0,3524
	Exanthema subitum	11 (1,9)	8 (2,8)	0,69 [0,28; 1,70] 0,69 [0,27; 1,73] -0,9 [-3,1; 1,4]	0,4231 0,4235 0,4477
	Gastroenteritis	71 (12,4)	25 (8,7)	1,43 [0,93; 2,21] 1,49 [0,92; 2,41] 3,7 [-0,5; 8,0]	0,1057 0,1027 0,0836
	Hand-Fuß-Mund- Krankheit	11 (1,9)	10 (3,5)	0,55 [0,24; 1,29] 0,55 [0,23; 1,30] -1,5 [-3,9; 0,8]	0,1703 0,1708 0,2049
	Harnwegsinfektion	10 (1,8)	6 (2,1)	0,84 [0,31; 2,29] 0,84 [0,30; 2,32] -0,3 [-2,3; 1,6]	0,7316 0,7318 0,7386
	Impetigo	8 (1,4)	5 (1,7)	0,81 [0,27; 2,44] 0,80 [0,26; 2,48] -0,3 [-2,1; 1,5]	0,7023 0,7024 0,7116
	Infektion der oberen Atemwege	228 (39,9)	100 (34,7)	1,15 [0,95; 1,38] 1,25 [0,93; 1,67] 5,1 [-1,7; 11,9]	0,1495 0,1435 0,1390
	Infektion der unteren Atemwege	50 (8,7)	34 (11,8)	0,74 [0,49; 1,12] 0,72 [0,45; 1,13] -3,1 [-7,5; 1,3]	0,1528 0,1546 0,1710
	Konjunktivitis	50 (8,7)	25 (8,7)	1,01 [0,64; 1,59] 1,01 [0,61; 1,67] 0,1 [-3,9; 4,1]	0,9762 0,9762 0,9762

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Laryngitis	9 (1,6)	3 (1,0)	1,51 [0,41; 5,54] 1,52 [0,41; 5,65] 0,5 [-1,0; 2,1]	0,5337 0,5333 0,5024
	Nasopharyngitis	82 (14,3)	55 (19,1)	0,75 [0,55; 1,02] 0,71 [0,49; 1,03] -4,8 [-10,1; 0,6]	0,0706 0,0726 0,0823
	Ohreninfektion	7 (1,2)	7 (2,4)	0,50 [0,18; 1,42] 0,50 [0,17; 1,43] -1,2 [-3,2; 0,8]	0,1951 0,1954 0,2355
	Orale Candidose	25 (4,4)	20 (6,9)	0,63 [0,36; 1,11] 0,61 [0,33; 1,12] -2,6 [-6,0; 0,8]	0,1118 0,1127 0,1356
	Otitis media	36 (6,3)	24 (8,3)	0,76 [0,46; 1,24] 0,74 [0,43; 1,26] -2,0 [-5,8; 1,7]	0,2680 0,2693 0,2879
	Pharyngitis	26 (4,6)	14 (4,9)	0,94 [0,50; 1,76] 0,93 [0,48; 1,81] -0,3 [-3,3; 2,7]	0,8356 0,8357 0,8373
	Pneumonie	13 (2,3)	10 (3,5)	0,65 [0,29; 1,47] 0,65 [0,28; 1,49] -1,2 [-3,6; 1,2]	0,3064 0,3070 0,3356
	Rhinitis	51 (8,9)	24 (8,3)	1,07 [0,67; 1,70] 1,08 [0,65; 1,79] 0,6 [-3,4; 4,5]	0,7753 0,7750 0,7727
	Virale Gastroenteritis	9 (1,6)	3 (1,0)	1,51 [0,41; 5,54] 1,52 [0,41; 5,65] 0,5 [-1,0; 2,1]	0,5337 0,5333 0,5024
	Virale Infektion der oberen Atemwege	28 (4,9)	17 (5,9)	0,83 [0,46; 1,49] 0,82 [0,44; 1,53] -1,0 [-4,3; 2,2]	0,5311 0,5317 0,5429
	Viraler Hautausschlag	15 (2,6)	9 (3,1)	0,84 [0,37; 1,89] 0,83 [0,36; 1,93] -0,5 [-2,9; 1,9]	0,6729 0,6732 0,6813
	Virusinfektion der unteren Luftwege	9 (1,6)	2 (0,7)	2,27 [0,49; 10,42] 2,29 [0,49; 10,65] 0,9 [-0,5; 2,3]	0,2934 0,2923 0,2185
	Windpocken	13 (2,3)	6 (2,1)	1,09 [0,42; 2,84] 1,09 [0,41; 2,91] 0,2 [-1,9; 2,2]	0,8586 0,8585 0,8565
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Jeglicher	23 (4)	17 (5,9)	0,68 [0,37; 1,25] 0,67 [0,35; 1,27] -1,9 [-5,0; 1,3]	0,2179 0,2189 0,2435
	Dakryostenose kongenital	6 (1,1)	4 (1,4)	0,76 [0,21; 2,66] 0,75 [0,21; 2,69] -0,3 [-1,9; 1,2]	0,6617 0,6618 0,6749

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Plagiozephalie	13 (2,3)	3 (1,0)	2,18 [0,63; 7,60] 2,21 [0,62; 7,82] 1,2 [-0,5; 2,9]	0,2203 0,2188 0,1541
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörun- gen	Jeglicher	10 (1,8)	6 (2,1)	0,84 [0,31; 2,29] 0,84 [0,30; 2,32] -0,3 [-2,3; 1,6]	0,7316 0,7318 0,7386
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen	Jeglicher	37 (6,5)	22 (7,6)	0,85 [0,51; 1,41] 0,84 [0,48; 1,45] -1,2 [-4,8; 2,5]	0,5214 0,5221 0,5320
	Arthropodenbiss	10 (1,8)	3 (1,0)	1,68 [0,47; 6,05] 1,69 [0,46; 6,19] 0,7 [-0,9; 2,3]	0,4287 0,4280 0,3838
	Impfkomplikation	14 (2,5)	14 (4,9)	0,50 [0,24; 1,04] 0,49 [0,23; 1,04] -2,4 [-5,2; 0,4]	0,0644 0,0648 0,0897
D5290C0003 – Gesamtpopulation: Nirsevimab N = 968 und Placebo N = 479					
Allgemeine Erkrankungen und Bes- chwerden am Verabrei- chungsort	Jeglicher	127 (13,1)	70 (14,6)	0,90 [0,69; 1,18] 0,88 [0,64; 1,21] -1,5 [-5,3; 2,3]	0,4345 0,4357 0,4424
	Fieber	111 (11,5)	64 (13,4)	0,86 [0,64; 1,14] 0,84 [0,60; 1,17] -1,9 [-5,5; 1,8]	0,2973 0,2988 0,3089
Augenerkrank- ungen	Jeglicher	12 (1,2)	8 (1,7)	0,74 [0,31; 1,80] 0,74 [0,30; 1,82] -0,4 [-1,8; 0,9]	0,5106 0,5108 0,5298
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Medias- tinums	Jeglicher	203 (21,0)	91 (19,0)	1,10 [0,88; 1,38] 1,13 [0,86; 1,49] 2,0 [-2,4; 6,3]	0,3823 0,3802 0,3739
	Asthma	10 (1,0)	5 (1,0)	0,99 [0,34; 2,88] 0,99 [0,34; 2,91] -0,0 [-1,1; 1,1]	0,9848 0,9848 0,9848
	Husten	37 (3,8)	15 (3,1)	1,22 [0,68; 2,20] 1,23 [0,67; 2,26] 0,7 [-1,3; 2,7]	0,5077 0,5072 0,4925
	Nasenverstopfung	71 (7,3)	24 (5,0)	1,46 [0,93; 2,30] 1,50 [0,93; 2,42] 2,3 [-0,2; 4,9]	0,0967 0,0949 0,0743
	Obstruktion der oberen Atemwege	23 (2,4)	17 (3,6)	0,67 [0,36; 1,24] 0,66 [0,35; 1,25] -1,2 [-3,1; 0,7]	0,2026 0,2032 0,2298
	Rhinorrhoe	63 (6,5)	29 (6,1)	1,07 [0,70; 1,65] 1,08 [0,69; 1,70] 0,5 [-2,2; 3,1]	0,7394 0,7391 0,7362

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Ge- schlechtsorga- ne und der Brustdrüse	Jeglicher	6 (0,6)	5 (1,0)	0,59 [0,18; 1,94] 0,59 [0,18; 1,95] -0,4 [-1,5; 0,6]	0,3873 0,3875 0,4224
	Jeglicher	237 (24,5)	110 (23,0)	1,07 [0,87; 1,30] 1,09 [0,84; 1,41] 1,5 [-3,1; 6,2]	0,5258 0,5243 0,5211
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Ausschlag	43 (4,4)	17 (3,6)	1,25 [0,72; 2,17] 1,26 [0,71; 2,24] 0,9 [-1,2; 3,0]	0,4244 0,4236 0,4056
	Ausschlag papuloes	5 (0,5)	5 (1,0)	0,49 [0,14; 1,70] 0,49 [0,14; 1,71] -0,5 [-1,5; 0,5]	0,2641 0,2643 0,3091
	Dermatitis	20 (2,1)	15 (3,1)	0,66 [0,34; 1,28] 0,65 [0,33; 1,29] -1,1 [-2,9; 0,7]	0,2172 0,2177 0,2457
	Dermatitis atopisch	30 (3,1)	8 (1,7)	1,86 [0,86; 4,02] 1,88 [0,86; 4,14] 1,4 [-0,2; 3,0]	0,1166 0,1153 0,0770
	Ekzem	34 (3,5)	15 (3,1)	1,12 [0,62; 2,04] 1,13 [0,61; 2,09] 0,4 [-1,6; 2,3]	0,7066 0,7064 0,7009
	Miliaria	10 (1,0)	5 (1,0)	0,99 [0,34; 2,88] 0,99 [0,34; 2,91] -0,0 [-1,1; 1,1]	0,9848 0,9848 0,9848
	Seborrhoische Dermatitis	17 (1,8)	7 (1,5)	1,20 [0,50; 2,88] 1,21 [0,50; 2,93] 0,3 [-1,1; 1,7]	0,6800 0,6799 0,6701
	Trockene Haut	6 (0,6)	5 (1,0)	0,59 [0,18; 1,94] 0,59 [0,18; 1,95] -0,4 [-1,5; 0,6]	0,3873 0,3875 0,4224
	Windeldermatitis	76 (7,9)	36 (7,5)	1,04 [0,71; 1,53] 1,05 [0,69; 1,58] 0,3 [-2,6; 3,2]	0,8223 0,8222 0,8209
	Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	Jeglicher	47 (4,9)	31 (6,5)	0,75 [0,48; 1,16] 0,74 [0,46; 1,18] -1,6 [-4,2; 1,0]
Anämie		29 (3,0)	17 (3,6)	0,84 [0,47; 1,52] 0,84 [0,46; 1,54] -0,6 [-2,5; 1,4]	0,5726 0,5729 0,5829
Anämie Neugeborenes		8 (0,8)	5 (1,0)	0,79 [0,26; 2,41] 0,79 [0,26; 2,43] -0,2 [-1,3; 0,9]	0,6806 0,6807 0,6916

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Eisenmangelanämie	6 (0,6)	4 (0,8)	0,74 [0,21; 2,62] 0,74 [0,21; 2,64] -0,2 [-1,2; 0,7]	0,6430 0,6431 0,6581
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Jeglicher	263 (27,2)	146 (30,5)	0,89 [0,75; 1,06] 0,85 [0,67; 1,08] -3,3 [-8,3; 1,7]	0,1852 0,1883 0,1930
	Abdominalschmerz	6 (0,6)	10 (2,1)	0,30 [0,11; 0,81] 0,29 [0,11; 0,81] -1,5 [-2,8; -0,1]	0,0180 0,0180 0,0361
	Diarrhö	100 (10,3)	50 (10,4)	0,99 [0,72; 1,36] 0,99 [0,69; 1,41] -0,1 [-3,5; 3,2]	0,9495 0,9495 0,9496
	Erbrechen	41 (4,2)	15 (3,1)	1,35 [0,76; 2,42] 1,37 [0,75; 2,50] 1,1 [-0,9; 3,1]	0,3085 0,3074 0,2818
	Flatulenz	8 (0,8)	3 (0,6)	1,32 [0,35; 4,95] 1,32 [0,35; 5,01] 0,2 [-0,7; 1,1]	0,6811 0,6810 0,6657
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	38 (3,9)	22 (4,6)	0,85 [0,51; 1,43] 0,85 [0,50; 1,45] -0,7 [-2,9; 1,6]	0,5491 0,5495 0,5591
	Leistenbruch	2 (0,2)	8 (1,7)	0,12 [0,03; 0,58] 0,12 [0,03; 0,58] -1,5 [-2,6; -0,3]	0,0080 0,0079 0,0153
	Nabelbruch	11 (1,1)	3 (0,6)	1,81 [0,51; 6,47] 1,82 [0,51; 6,57] 0,5 [-0,5; 1,5]	0,3586 0,3580 0,3038
	Obstipation	34 (3,5)	21 (4,4)	0,80 [0,47; 1,36] 0,79 [0,46; 1,38] -0,9 [-3,0; 1,3]	0,4148 0,4154 0,4310
	Zahnen	62 (6,4)	32 (6,7)	0,96 [0,63; 1,45] 0,96 [0,61; 1,49] -0,3 [-3,0; 2,4]	0,8413 0,8413 0,8424
Erkrankungen des Immun- systems	Jeglicher	14 (1,5)	7 (1,5)	0,99 [0,40; 2,44] 0,99 [0,40; 2,47] -0,0 [-1,3; 1,3]	0,9820 0,9820 0,9820
	Jahreszeitbedingte Allergie	7 (0,7)	3 (0,6)	1,15 [0,30; 4,45] 1,16 [0,30; 4,49] 0,1 [-0,8; 1,0]	0,8344 0,8344 0,8303
Erkrankungen des Nerven- systems	Jeglicher	25 (2,6)	12 (2,5)	1,03 [0,52; 2,03] 1,03 [0,51; 2,07] 0,1 [-1,6; 1,8]	0,9300 0,9300 0,9297
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Jeglicher	12 (1,2)	4 (0,8)	1,48 [0,48; 4,58] 1,49 [0,48; 4,65] 0,4 [-0,7; 1,5]	0,4918 0,4914 0,4596

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Jeglicher	10 (1,0)	4 (0,8)	1,24 [0,39; 3,92] 1,24 [0,39; 3,97] 0,2 [-0,8; 1,2]	0,7179 0,7178 0,7075
	Jeglicher	747 (77,2)	377 (78,7)	0,98 [0,93; 1,04] 0,91 [0,70; 1,19] -1,5 [-6,1; 3,0]	0,5041 0,5091 0,5053
	Akarodermatitis	13 (1,3)	8 (1,7)	0,80 [0,34; 1,93] 0,80 [0,33; 1,95] -0,3 [-1,7; 1,0]	0,6249 0,6250 0,6367
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Akute Otitis media	51 (5,3)	24 (5,0)	1,05 [0,66; 1,69] 1,05 [0,64; 1,73] 0,3 [-2,1; 2,7]	0,8350 0,8349 0,8336
	Bronchiolitis	96 (9,9)	55 (11,5)	0,86 [0,63; 1,18] 0,85 [0,60; 1,21] -1,6 [-5,0; 1,9]	0,3587 0,3599 0,3698
	Bronchitis	96 (9,9)	55 (11,5)	0,86 [0,63; 1,18] 0,85 [0,60; 1,21] -1,6 [-5,0; 1,9]	0,3587 0,3599 0,3698
	Durch Pilze verursachte Hautinfektion	5 (0,5)	8 (1,7)	0,31 [0,10; 0,94] 0,31 [0,10; 0,94] -1,2 [-2,4; 0,1]	0,0386 0,0386 0,0667
	Exanthema subitum	21 (2,2)	11 (2,3)	0,94 [0,46; 1,94] 0,94 [0,45; 1,97] -0,1 [-1,8; 1,5]	0,8771 0,8771 0,8783
	Gastroenteritis	122 (12,6)	46 (9,6)	1,31 [0,95; 1,81] 1,36 [0,95; 1,94] 3,0 [-0,4; 6,4]	0,0969 0,0946 0,0807
	Hand-Fuß-Mund-Krankheit	36 (3,7)	14 (2,9)	1,27 [0,69; 2,34] 1,28 [0,69; 2,40] 0,8 [-1,1; 2,7]	0,4370 0,4363 0,4170
	Harnwegsinfektion	12 (1,2)	11 (2,3)	0,54 [0,24; 1,21] 0,53 [0,23; 1,22] -1,1 [-2,6; 0,5]	0,1361 0,1364 0,1706
	Impetigo	12 (1,2)	6 (1,3)	0,99 [0,37; 2,62] 0,99 [0,37; 2,65] -0,0 [-1,2; 1,2]	0,9833 0,9833 0,9834
	Infektion der oberen Atemwege	395 (40,8)	170 (35,5)	1,15 [1,00; 1,33] 1,25 [1,00; 1,57] 5,3 [0,0; 10,6]	0,0551 0,0513 0,0488

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Infektion der unteren Atemwege	86 (8,9)	53 (11,1)	0,80 [0,58; 1,11] 0,78 [0,55; 1,12] -2,2 [-5,5; 1,2]	0,1847 0,1861 0,1997
	Konjunktivitis	86 (8,9)	39 (8,1)	1,09 [0,76; 1,57] 1,10 [0,74; 1,63] 0,7 [-2,3; 3,8]	0,6368 0,6363 0,6316
	Krupp infektiös	12 (1,2)	6 (1,3)	0,99 [0,37; 2,62] 0,99 [0,37; 2,65] -0,0 [-1,2; 1,2]	0,9833 0,9833 0,9834
	Laryngitis	24 (2,5)	10 (2,1)	1,19 [0,57; 2,46] 1,19 [0,57; 2,51] 0,4 [-1,2; 2,0]	0,6441 0,6439 0,6340
	Nasopharyngitis	164 (16,9)	94 (19,6)	0,86 [0,69; 1,09] 0,84 [0,63; 1,11] -2,7 [-7,0; 1,6]	0,2079 0,2101 0,2183
	Ohreninfektion	23 (2,4)	13 (2,7)	0,88 [0,45; 1,71] 0,87 [0,44; 1,74] -0,3 [-2,1; 1,4]	0,6978 0,6979 0,7039
	Orale Candidose	36 (3,7)	26 (5,4)	0,69 [0,42; 1,12] 0,67 [0,40; 1,13] -1,7 [-4,1; 0,6]	0,1323 0,1331 0,1546
	Otitis media	64 (6,6)	42 (8,8)	0,75 [0,52; 1,10] 0,74 [0,49; 1,11] -2,2 [-5,1; 0,8]	0,1385 0,1397 0,1557
	Pharyngitis	58 (6,0)	27 (5,6)	1,06 [0,68; 1,66] 1,07 [0,67; 1,71] 0,4 [-2,2; 2,9]	0,7871 0,7870 0,7849
	Pneumonie	20 (2,1)	13 (2,7)	0,76 [0,38; 1,52] 0,76 [0,37; 1,53] -0,6 [-2,4; 1,1]	0,4382 0,4386 0,4575
	Rhinitis	111 (11,5)	50 (10,4)	1,10 [0,80; 1,51] 1,11 [0,78; 1,58] 1,0 [-2,4; 4,4]	0,5592 0,5584 0,5527
	Tonsillitis	17 (1,8)	5 (1,0)	1,68 [0,62; 4,53] 1,69 [0,62; 4,62] 0,7 [-0,5; 1,9]	0,3036 0,3028 0,2564
	Virale Gastroenteritis	14 (1,5)	6 (1,3)	1,15 [0,45; 2,99] 1,16 [0,44; 3,03] 0,2 [-1,1; 1,4]	0,7668 0,7667 0,7610
	Virale Infektion der oberen Atemwege	49 (5,1)	34 (7,1)	0,71 [0,47; 1,09] 0,70 [0,44; 1,10] -2,0 [-4,7; 0,6]	0,1177 0,1187 0,1368
	Virale Pneumonie	8 (0,8)	3 (0,6)	1,32 [0,35; 4,95] 1,32 [0,35; 5,01] 0,2 [-0,7; 1,1]	0,6811 0,6810 0,6657

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Viraler Hautausschlag	32 (3,3)	15 (3,1)	1,06 [0,58; 1,93] 1,06 [0,57; 1,97] 0,2 [-1,7; 2,1]	0,8604 0,8603 0,8591
	Virusinfektion der unteren Luftwege	14 (1,5)	7 (1,5)	0,99 [0,40; 2,44] 0,99 [0,40; 2,47] -0,0 [-1,3; 1,3]	0,9820 0,9820 0,9820
	Windelausschlag durch Candida	12 (1,2)	6 (1,3)	0,99 [0,37; 2,62] 0,99 [0,37; 2,65] -0,0 [-1,2; 1,2]	0,9833 0,9833 0,9834
	Windpocken	19 (2,0)	11 (2,3)	0,85 [0,41; 1,78] 0,85 [0,40; 1,80] -0,3 [-1,9; 1,3]	0,6753 0,6754 0,6829
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Jeglicher	32 (3,3)	22 (4,6)	0,72 [0,42; 1,22] 0,71 [0,41; 1,24] -1,3 [-3,5; 0,9]	0,2254 0,2262 0,2487
	Dakryostenose kongenital	7 (0,7)	5 (1,0)	0,69 [0,22; 2,17] 0,69 [0,22; 2,19] -0,3 [-1,4; 0,7]	0,5289 0,5290 0,5514
	Plagiozephalie	15 (1,6)	3 (0,6)	2,47 [0,72; 8,50] 2,50 [0,72; 8,67] 0,9 [-0,1; 2,0]	0,1504 0,1495 0,0851
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	14 (1,5)	9 (1,9)	0,77 [0,34; 1,77] 0,77 [0,33; 1,78] -0,4 [-1,9; 1,0]	0,5367 0,5369 0,5531
	Reizbarkeit	11 (1,1)	8 (1,7)	0,68 [0,28; 1,68] 0,68 [0,27; 1,69] -0,5 [-1,9; 0,8]	0,4038 0,4041 0,4307
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Jeglicher	10 (1,0)	4 (0,8)	1,24 [0,39; 3,92] 1,24 [0,39; 3,97] 0,2 [-0,8; 1,2]	0,7179 0,7178 0,7075
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jeglicher	17 (1,8)	8 (1,7)	1,05 [0,46; 2,42] 1,05 [0,45; 2,46] 0,1 [-1,3; 1,5]	0,9059 0,9059 0,9051
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jeglicher	63 (6,5)	32 (6,7)	0,97 [0,65; 1,47] 0,97 [0,63; 1,51] -0,2 [-2,9; 2,6]	0,9009 0,9009 0,9013
	Arthropodenbiss	14 (1,5)	6 (1,3)	1,15 [0,45; 2,99] 1,16 [0,44; 3,03] 0,2 [-1,1; 1,4]	0,7668 0,7667 0,7610
	Impfkomplikation	23 (2,4)	15 (3,1)	0,76 [0,40; 1,44] 0,75 [0,39; 1,46] -0,8 [-2,6; 1,1]	0,3987 0,3992 0,4187

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
HARMONIE – Dossierpopulation: Nirsevimab N = 315 und Keine Intervention N = 299					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	12 (3,8)	15 (5,0)	0,76 [0,36; 1,60] 0,75 [0,35; 1,63] -1,21 [-4,46; 2,05]	0,4674 0,5945 0,4672
	Fieber	7 (2,2)	10 (3,3)	0,66 [0,26; 1,72] 0,66 [0,25; 1,75] -1,12 [-3,73; 1,49]	0,4004 0,5482 0,3991
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	19 (6,0)	31 (10,4)	0,58 [0,34; 1,01] 0,55 [0,31; 1,01] -4,34 [-8,68; 0,01]	0,0530 0,0689 0,0503
	Husten	8 (2,5)	15 (5,0)	0,51 [0,22; 1,18] 0,49 [0,21; 1,18] -2,48 [-5,50; 0,55]	0,1136 0,1598 0,1083
	Nasenverstopfung	10 (3,2)	8 (2,7)	1,19 [0,48; 2,97] 1,19 [0,46; 3,06] 0,50 [-2,16; 3,16]	0,7145 0,9009 0,7135
	Rhinorrhö	5 (1,6)	16 (5,4)	0,30 [0,11; 0,80] 0,29 [0,10; 0,79] -3,76 [-6,66; -0,86]	0,0163 0,0175 0,0110
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	26 (8,3)	15 (5,0)	1,65 [0,89; 3,05] 1,70 [0,88; 3,28] 3,24 [-0,68; 7,16]	0,1128 0,1475 0,1054
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	87 (27,6)	61 (20,4)	1,35 [1,02; 1,80] 1,49 [1,02; 2,17] 7,22 [0,49; 13,94]	0,0383 0,0456 0,0355
	Bronchiolitis	18 (5,7)	18 (6,0)	0,95 [0,50; 1,79] 0,95 [0,48; 1,86] -0,31 [-4,03; 3,41]	0,8719 1,0000 0,8720
	Nasopharyngitis	16 (5,1)	16 (5,4)	0,95 [0,48; 1,86] 0,95 [0,47; 1,93] -0,27 [-3,79; 3,25]	0,8796 1,0000 0,8797
	Rhinitis	10 (3,2)	7 (2,3)	1,36 [0,52; 3,52] 1,37 [0,51; 3,64] 0,83 [-1,75; 3,42]	0,5310 0,7042 0,5275
In Tabelle 4-40 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class					

Fragestellung 1A

Sowohl in der Gesamt- als auch in der Teilpopulation der Studie MEDLEY sind die Gesamtraten der UE im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-43). Signifikante Unterschiede treten lediglich bei jeweils einem SOC in der Gesamt- und

Teilpopulation auf (Teilpopulation: SOC „Herzerkrankungen“; Teilpopulation: „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“; siehe Tabelle 4-44), sodass das Sicherheitsprofil hinsichtlich UE in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist.

Neben den in Tabelle 4-43 aufgeführten Gesamtraten der UE während der gesamten Beobachtungsdauer von 360 Tagen sind im Studienbericht der sekundären Analyse zusätzlich die Anzahl an UE innerhalb eines Tages bzw. von sieben Tagen nach Erhalt der Studienmedikation dokumentiert [32]. Mit 4,3 % bzw. 4,9 % weisen nur wenige Kinder im Palivizumab- bzw. Nirsevimab-Arm ein UE innerhalb eines Tages nach einer der fünf (Schein-)Injektionen der jeweiligen Studienmedikation auf und die Werte sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Auch innerhalb von drei Tagen (je 12,5 %), sieben Tagen (25,3 % bzw. 24,3 %) und 14 Tagen (45,7 % bzw. 40,4 %) sind keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich des Anteils von Kindern mit einem UE zwischen Palivizumab und Nirsevimab erkennbar.

Zusammenfassend weist Nirsevimab somit sowohl während der gesamten Studiendauer als auch wie deskriptiv beschrieben innerhalb der ersten Tage nach Verabreichung der Studienmedikation ein mit Palivizumab vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich der Gesamtrate an UE auf.

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

Sowohl in der Gesamt- als auch in der Teilpopulation der Studie D5290C00003 sind die Gesamtraten der UE im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-43). Signifikante Unterschiede zugunsten von Nirsevimab treten lediglich bei zwei PT der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Teil- und in der Gesamtpopulation (PT „Abdominalschmerz“; PT „Leistenbruch“) und bei der Gesamtpopulation zusätzlich beim PT „Durch Pilze verursachte Hautinfektion“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Der PT „Nasenverstopfung“ der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Teilpopulation zeigt als einziger einen signifikanten Nachteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Aufgrund der Art der PT ist jeweils nicht von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation auszugehen. Insgesamt ist die Häufigkeit von UE nach SOC und PT bei beiden Behandlungsarmen als vergleichbar anzusehen (siehe Tabelle 4-44).

Neben den in Tabelle 4-43 aufgeführten Gesamtraten der UE während der gesamten Beobachtungsdauer von 360 Tagen sind im Studienbericht der finalen Analyse zusätzlich die Anzahl an UE innerhalb eines Tages bzw. von sieben Tagen nach Erhalt der Studienmedikation dokumentiert [17]. Mit jeweils 2,5 % weisen nur wenige Kinder sowohl im Nirsevimab- als auch im Placebo-Arm der Gesamtpopulation ein UE bis Tag 2 auf. Ähnlich verhält es sich bis Tag 8 mit 12,5 % (Nirsevimab) und 15,2 % (Placebo).

Zusammenfassend weist Nirsevimab somit sowohl während der gesamten Studiendauer als auch wie deskriptiv beschrieben innerhalb der ersten Tage nach Verabreichung der

Studienmedikation ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich der Gesamtrate an UE auf.

Studie HARMONIE

In der Dossierpopulation der Studie HARMONIE sind die Gesamtraten der UE im Nirsevimab- und Keine-Intervention-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-43). Signifikante Unterschiede zugunsten von Nirsevimab liegen beim PT „Rhinorrhö“ der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ vor. Die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (jeglicher PT) zeigt einen Nachteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention. Aufgrund der Art der PT ist jeweils nicht von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation auszugehen. Insgesamt ist die Häufigkeit von UE nach SOC und PT bei beiden Behandlungsarmen als vergleichbar anzusehen (siehe Tabelle 4-44).

Eine spezifische Betrachtung der UE, die ärztlich behandelt wurden, bestätigt generell diese Ergebnisse. Mit 31,7 % (Nirsevimab) und 29,1 % (keine Intervention) sind auch bei jeglichen ärztlich behandelten UE die beiden Studienarme vergleichbar (RR: 1,09 [95%-KI: 0,86; 1,39], p-Wert: 0,4764). Einzig hinsichtlich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ist es von Belang, ob jegliche UE oder jegliche ärztlich behandelte UE betrachtet werden, da bei letzterem kein signifikanter Unterschied zwischen Nirsevimab (23,2 %) und keiner Intervention (18,1 %) mehr besteht (RR: 1,28 [95%-KI: 0,94; 1,76], p-Wert: 0,1198).

Neben den Gesamtraten der UE bis zum Data Cut-Off der primären Analyse war im Studienprotokoll ebenfalls eine Erhebung der UE innerhalb der ersten 30 Minuten nach Verabreichung von Nirsevimab präspezifiziert. Nur bei vier Kindern (1,3 %) trat innerhalb der ersten halben Stunde nach der Injektion ein UE auf, wobei es sich bei allen Kindern um Hautreaktionen (an der Injektionsstelle) wie Ausschlag oder Rötung handelte. Da die Kinder im Kontrollarm keine Injektion erhielten, können die unmittelbar nach der Injektion auftretenden UE bei diesen Kindern nicht erhoben werden.

Zusammenfassend weist Nirsevimab ein mit keiner Intervention vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich der Gesamtrate der UE auf.

Fazit

Nirsevimab zeigt sowohl gegenüber Palivizumab als auch gegenüber Placebo bzw. keiner Intervention eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von UE. Dies trifft bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 sowohl auf den Zeitraum unmittelbar nach einer (Schein-)Injektion als auch auf die gesamte Beobachtungsdauer von 360 Tagen zu. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung 2A – meta-analytische Auswertung

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 dargelegt sind die Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) für eine meta-analytische Auswertung geeignet, deren Ergebnisse nachfolgend als Forest Plots dargestellt sind.

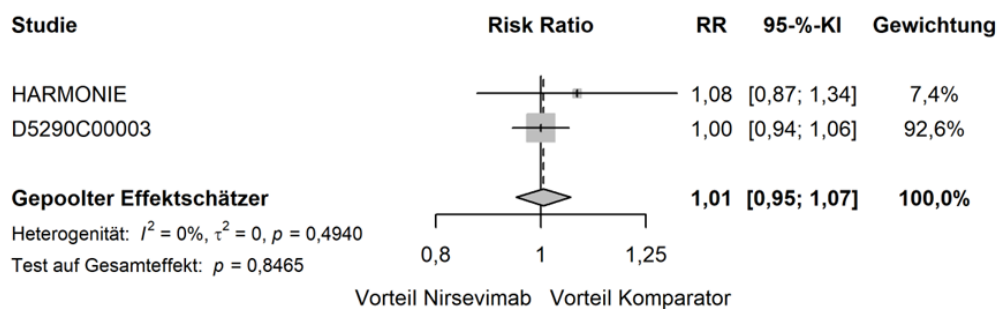


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Gesamtraten der UE in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

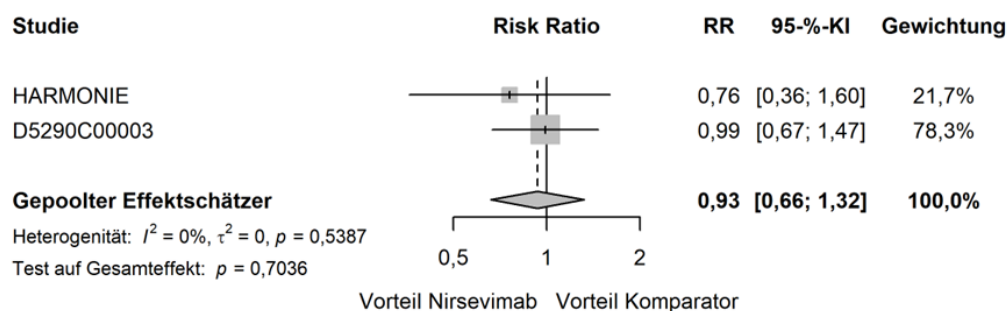


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

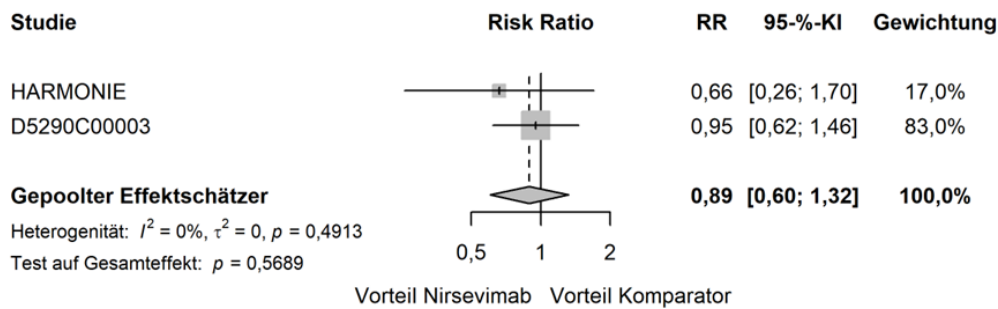


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT („Fieber“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

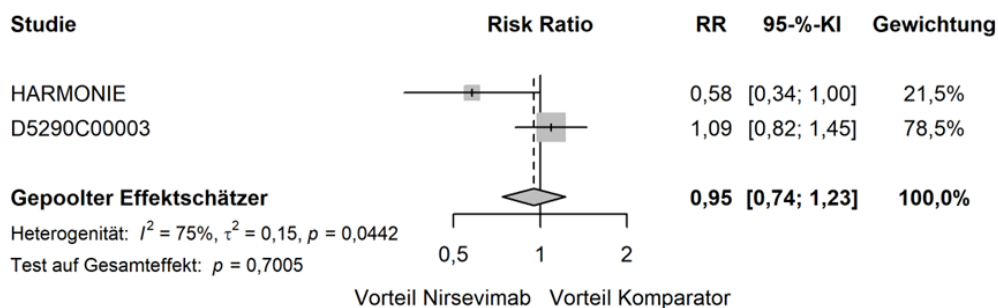


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

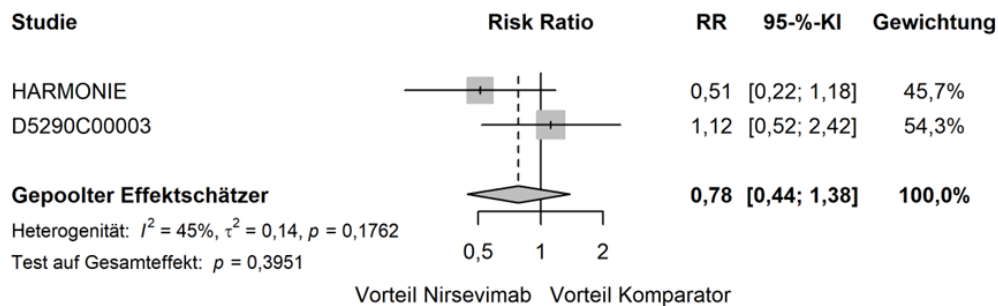


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Husten“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

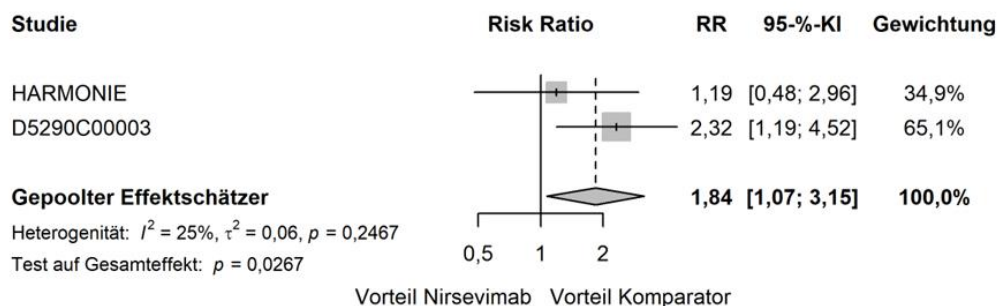


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Nasenverstopfung“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

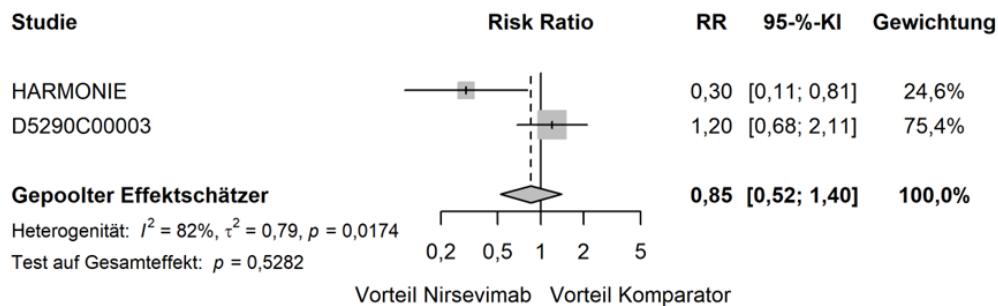


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Rhinorrhö“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

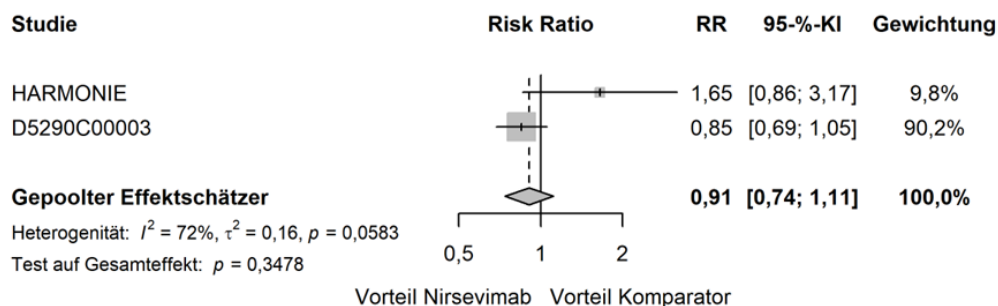


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

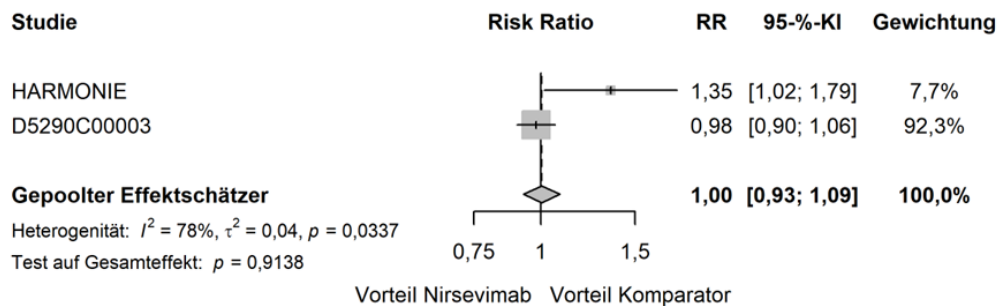


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

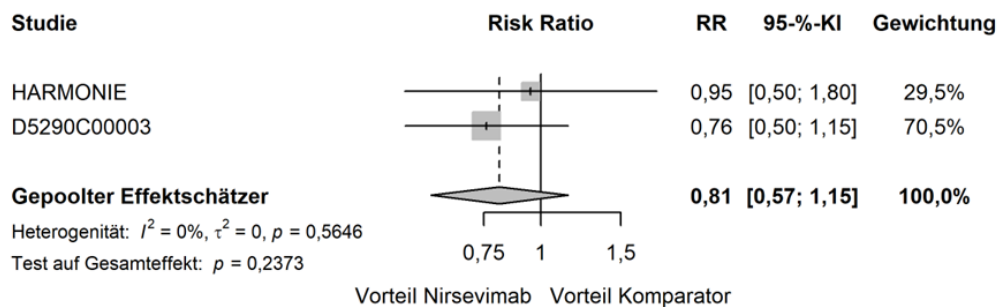


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchiolitis“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

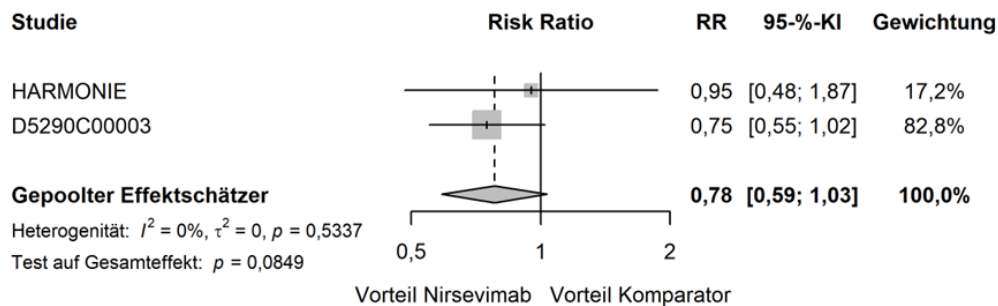


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Nasopharyngitis“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

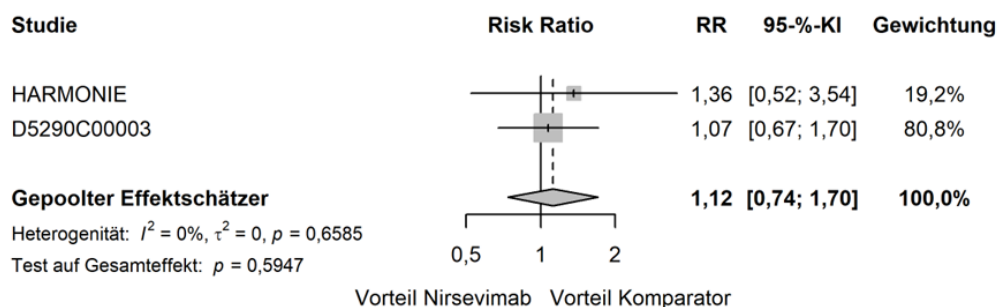


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Rhinitis“) in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) weist für den Endpunkt Gesamtraten der UE bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage auf ($I^2 = 0\%$, p-Wert: 0,4940; siehe Abbildung 4-7). Analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienoberfläche zeigt auch die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nirsevimab und Komparator. Daher bestätigt die Meta-Analyse das vergleichbare Sicherheitsprofil von Nirsevimab gegenüber Placebo / keiner Intervention hinsichtlich der Gesamtraten der UE. Eine meta-analytische Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT lässt ebenfalls Rückschlüsse auf eine übereinstimmende Verträglichkeit von Nirsevimab und Placebo / keiner Intervention zu, da von den betrachteten

vier SOC und sieben spezifischen PT (siehe Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-18) einzig bei dem PT Nasenverstopfung innerhalb der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nirsevimab bei der Meta-Analyse dokumentiert wurde (RR: 1,84 [95%-KI: 1,07; 3,15], p-Wert: 0,0267; siehe Abbildung 4-12).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies gilt somit ebenfalls für die meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation).

4.3.1.3.4.3 Schwere unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Gesamtraten der schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
<i>MEDLEY – Teilpopulation</i>				
Nirsevimab	243	35 (14,4)	0,92 [0,55; 1,55]	0,7555
Palivizumab	115	18 (15,7)	0,91 [0,49; 1,68] -1,2 [-9,2; 6,7]	0,7561 0,7589
<i>MEDLEY – Gesamtpopulation</i>				
Nirsevimab	614	50 (8,1)	0,99 [0,63; 1,57]	0,9666
Palivizumab	304	25 (8,2)	0,99 [0,60; 1,63] -0,1 [-3,9; 3,7]	0,9666 0,9667
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
<i>D5290C00003 – Teilpopulation</i>				
Nirsevimab	572	41 (7,2)	0,48 [0,32; 0,72]	0,0004
Placebo	288	43 (14,9)	0,44 [0,28; 0,69] -7,8 [-12,4; -3,1]	0,0004 0,0010
<i>D5290C00003 – Gesamtpopulation</i>				
Nirsevimab	968	77 (8,0)	0,64 [0,46; 0,87]	0,0053
Placebo	479	60 (12,5)	0,60 [0,42; 0,86] -4,6 [-8,0; -1,2]	0,0056 0,0088

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
HARMONIE – Dossierpopulation				
Nirsevimab	315	8 (2,5)	1,90 [0,58; 6,24]	0,2910
Keine Intervention	299	4 (1,3)	1,92 [0,57; 6,45] 1,20 [-0,97; 3,37]	0,4354 0,2779
In Tabelle 4-38 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Tabelle 4-46: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung					
MEDLEY – Teilpopulation: Nirsevimab N = 243 und Palivizumab N = 115					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	6 (2,5)	7 (6,1)	0,41 [0,14; 1,18] 0,39 [0,13; 1,19] -3,6 [-8,4; 1,2]	0,0976 0,0981 0,1384
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	20 (8,2)	9 (7,8)	1,05 [0,49; 2,24] 1,06 [0,47; 2,40] 0,4 [-5,6; 6,4]	0,8959 0,8958 0,8950
	Bronchiolitis	8 (3,3)	3 (2,6)	1,26 [0,34; 4,67] 1,27 [0,33; 4,88] 0,7 [-3,0; 4,4]	0,7274 0,7270 0,7156
MEDLEY – Gesamtpopulation: Nirsevimab N = 614 und Palivizumab N = 304					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	6 (1,0)	7 (2,3)	0,42 [0,14; 1,25] 0,42 [0,14; 1,26] -1,3 [-3,2; -0,5]	0,1204 0,1206 0,1618
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	30 (4,9)	13 (4,3)	1,14 [0,60; 2,16] 1,15 [0,59; 2,24] 0,6 [-2,2; 3,5]	0,6813 0,6810 0,6742
	Bronchiolitis	9 (1,5)	3 (1,0)	1,49 [0,41; 5,45] 1,49 [0,40; 5,55] 0,5 [-1,0; 1,9]	0,5507 0,5502 0,5209

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
<i>D5290C00003 – Teilpopulation:</i> Nirsevimab N = 572 und Placebo N = 288					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	32 (5,6)	40 (13,9)	0,40 [0,26; 0,63] 0,37 [0,23; 0,60] -8,3 [-12,7; -3,9]	< 0,0001 < 0,0001 0,0002
	Bronchiolitis	5 (0,9)	10 (3,5)	0,25 [0,09; 0,73] 0,25 [0,08; 0,72] -2,6 [-4,8; -0,4]	0,0111 0,0110 0,0235
	Infektion der unteren Atemwege	8 (1,4)	11 (3,8)	0,37 [0,15; 0,90] 0,36 [0,14; 0,90] -2,4 [-4,8; -0,0]	0,0286 0,0286 0,0493
	Pneumonie	6 (1,1)	6 (2,1)	0,50 [0,16; 1,55] 0,50 [0,16; 1,56] -1,0 [-2,9; 0,8]	0,2310 0,2312 0,2728
<i>D5290C00003 – Gesamtpopulation:</i> Nirsevimab N = 968 und Placebo N = 479					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	64 (6,6)	54 (11,3)	0,59 [0,42; 0,83] 0,56 [0,38; 0,81] -4,7 [-7,9; -1,4]	0,0024 0,0026 0,0047
	Bronchiolitis	11 (1,1)	12 (2,5)	0,45 [0,20; 1,02] 0,45 [0,20; 1,02] -1,4 [-2,9; 0,2]	0,0560 0,0561 0,0836
	Bronchitis	7 (0,7)	7 (1,5)	0,49 [0,17; 1,40] 0,49 [0,17; 1,41] -0,7 [-1,9; 0,5]	0,1857 0,1859 0,2279
	Infektion der unteren Atemwege	15 (1,6)	14 (2,9)	0,53 [0,26; 1,09] 0,52 [0,25; 1,09] -1,4 [-3,1; 0,3]	0,0841 0,0844 0,1128
	Pneumonie	10 (1,0)	7 (1,5)	0,71 [0,27; 1,85] 0,70 [0,27; 1,86] -0,4 [-1,7; 0,8]	0,4787 0,4789 0,5016
In Tabelle 4-40 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class					

Fragestellung 1A

Sowohl in der Gesamt- als auch in der Teilpopulation der Studie MEDLEY sind die Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-45). Signifikante Unterschiede treten bei keinem der häufigen schweren UE nach SOC und PT auf (siehe Tabelle 4-46).

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

Die Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind sowohl bei der Gesamt- als auch bei der Teilpopulation der Studie D5290C00003 im Nirsevimab-Arm signifikant niedriger als im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-45). Eine Betrachtung der häufigen schweren UE nach SOC und PT zeigt in der Gesamtpopulation einen signifikant niedrigen Anteil an Kinder mit dem SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Nirsevimab-Arm. Bei der Teilpopulation treten zudem die PT „Bronchiolitis“ und „Infektion der unteren Atemwege“ signifikant seltener im Nirsevimab-Arm als im Placebo-Arm auf (siehe Tabelle 4-46).

Studie HARMONIE

In der Dossierpopulation der Studie HARMONIE sind die Gesamtraten der schweren UE (Schweregrad III) im Nirsevimab- und Keine-Intervention-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-45).

Fazit

Nirsevimab zeigt sowohl gegenüber Palivizumab als auch gegenüber Placebo bzw. keiner Intervention eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von schweren UE. Die beobachtenden schweren UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung 2A – meta-analytische Auswertung

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 dargelegt sind die Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) für eine meta-analytische Auswertung geeignet, deren Ergebnis nachfolgend als Forest Plot dargestellt ist.

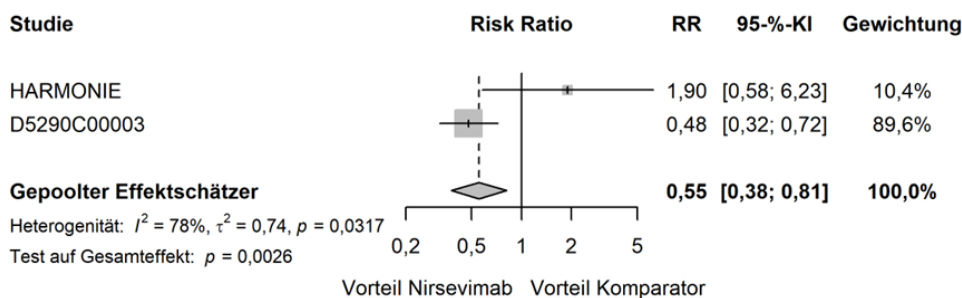


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Gesamtraten der schweren UE in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) weist für den Endpunkt Gesamtraten der schweren UE bei entgegengesetzten Effekten eine heterogene Datenlage auf ($I^2 = 78\%$, p-Wert: 0,0317; siehe Abbildung 4-19). Die Meta-Analyse bestätigt das vergleichbare Sicherheitsprofil von Nirsevimab gegenüber Placebo / keiner Intervention hinsichtlich der Gesamtraten der schweren UE.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies gilt somit ebenfalls für die meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation).

4.3.1.3.4.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SUE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Gesamtraten der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
<i>MEDLEY – Teilpopulation</i>				
Nirsevimab	243	50 (20,6)	0,88 [0,58; 1,32]	0,5304
Palivizumab	115	27 (23,5)	0,84 [0,50; 1,44] -2,9 [-12,2; 6,4]	0,5329 0,5393

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
MEDLEY – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	614	80 (13,0)	1,04 [0,73; 1,50]	0,8218
Palivizumab	304	38 (12,5)	1,05 [0,69; 1,59] 0,5 [-4,0; 5,1]	0,8216 0,8205
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
D5290C00003 – Teilpopulation				
Nirsevimab	572	70 (12,2)	0,58 [0,42; 0,79]	0,0006
Placebo	288	61 (21,2)	0,52 [0,36; 0,76] -8,9 [-14,4; -3,5]	0,0007 0,0012
D5290C00003 – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	968	108 (11,2)	0,66 [0,51; 0,86]	0,0022
Placebo	479	81 (16,9)	0,62 [0,45; 0,84] -5,8 [-9,7; -1,9]	0,0024 0,0038
HARMONIE – Dossierpopulation				
Nirsevimab	315	15 (4,8)	1,19 [0,57; 2,49]	0,6516
Keine Intervention	299	12 (4,0)	1,20 [0,55; 2,60] 0,75 [-2,49; 3,99]	0,8002 0,6504
In Tabelle 4-38 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Tabelle 4-48: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung					
MEDLEY – Teilpopulation: Nirsevimab N = 243 und Palivizumab N = 115					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	5 (2,1)	6 (5,2)	0,39 [0,12; 1,27] 0,38 [0,11; 1,28] -3,2 [-7,6; 1,3]	0,1178 0,1182 0,1630
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	33 (13,6)	14 (12,2)	1,12 [0,62; 2,00] 1,13 [0,58; 2,21] 1,4 [-6,0; 8,8]	0,7139 0,7131 0,7083
	Bronchiolitis	10 (4,1)	4 (3,5)	1,18 [0,38; 3,69] 1,19 [0,37; 3,88] 0,6 [-3,5; 4,8]	0,7721 0,7718 0,7651

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Herzerkrankung	Jeglicher	5 (2,1)	5 (4,3)	0,47 [0,14; 1,60] 0,46 [0,13; 1,63] -2,3 [-6,4; 1,8]	0,2292 0,2299 0,2774
MEDLEY – Gesamtpopulation: Nirsevimab N = 614 und Palivizumab N = 304					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	5 (0,8)	6 (2,0)	0,41 [0,13; 1,34] 0,41 [0,12; 1,35] -1,2 [-2,9; 0,6]	0,1410 0,1412 0,1859
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	7 (1,1)	4 (1,3)	0,87 [0,26; 2,94] 0,86 [0,25; 2,98] -0,2 [-1,7; 1,4]	0,8180 0,8180 0,8221
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	51 (8,3)	20 (6,6)	1,26 [0,77; 2,08] 1,29 [0,75; 2,20] 1,7 [-1,8; 5,3]	0,3594 0,3576 0,3389
	Bronchiolitis	12 (2,0)	4 (1,3)	1,49 [0,48; 4,57] 1,50 [0,48; 4,67] 0,6 [-1,0; 2,3]	0,4899 0,4893 0,4576
Herzerkrankung	Jeglicher	5 (0,8)	6 (2,0)	0,41 [0,13; 1,34] 0,41 [0,12; 1,35] -1,2 [-2,9; 0,6]	0,1410 0,1412 0,1859
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
D5290C00003 – Teilpopulation: Nirsevimab N = 572 und Placebo N = 288					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	8 (1,4)	8 (2,8)	0,50 [0,19; 1,33] 0,50 [0,18; 1,34] -1,4 [-3,5; 0,7]	0,1655 0,1658 0,2040
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	52 (9,1)	52 (18,1)	0,50 [0,35; 0,72] 0,45 [0,30; 0,69] -9,0 [-14,0; -3,9]	0,0002 0,0002 0,0005
	Bronchiolitis	10 (1,8)	16 (5,6)	0,31 [0,14; 0,68] 0,30 [0,14; 0,68] -3,8 [-6,7; -1,0]	0,0036 0,0035 0,0090
	Bronchitis	10 (1,8)	10 (3,5)	0,50 [0,21; 1,20] 0,49 [0,20; 1,20] -1,7 [-4,1; 0,6]	0,1200 0,1204 0,1542
	Infektion der unteren Atemwege	10 (1,8)	10 (3,5)	0,50 [0,21; 1,20] 0,49 [0,20; 1,20] -1,7 [-4,1; 0,6]	0,1200 0,1204 0,1542
	Pneumonie	8 (1,4)	7 (2,4)	0,58 [0,21; 1,57] 0,57 [0,20; 1,59] -1,0 [-3,1; 1,0]	0,2809 0,2813 0,3172

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
D5290C00003 – Gesamtpopulation: Nirsevimab N = 968 und Placebo N = 479					
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Jeglicher	10 (0,1)	8 (1,7)	0,62 [0,25; 1,56] 0,61 [0,24; 1,57] -0,6 [-1,9; 0,7]	0,3078 0,3081 0,3414
	Jeglicher	87 (9,0)	71 (14,8)	0,61 [0,45; 0,81] 0,57 [0,41; 0,79] -5,8 [-9,5; -2,2]	0,0008 0,0009 0,0018
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchiolitis	20 (2,1)	21 (4,4)	0,47 [0,26; 0,86] 0,46 [0,25; 0,86] -2,3 [-4,4; -0,3]	0,0144 0,0145 0,0260
	Bronchitis	14 (1,5)	11 (2,3)	0,63 [0,29; 1,38] 0,62 [0,28; 1,39] -0,9 [-2,4; 0,7]	0,2466 0,2470 0,2786
	Gastroenteritis	9 (0,9)	4 (0,8)	1,11 [0,34; 3,60] 1,11 [0,34; 3,64] 0,1 [-0,9; 1,1]	0,8575 0,8575 0,8549
	Infektion der unteren Atemwege	14 (1,5)	13 (2,7)	0,53 [0,25; 1,12] 0,53 [0,25; 1,13] -1,3 [-2,9; 0,4]	0,0986 0,0989 0,1293
	Pneumonie	13 (1,3)	10 (2,1)	0,64 [0,28; 1,46] 0,64 [0,28; 1,47] -0,7 [-2,2; 0,7]	0,2900 0,2903 0,3212
In Tabelle 4-40 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class					

Fragestellung 1A

Sowohl in der Gesamt- als auch in der Teilpopulation der Studie MEDLEY sind die Gesamtraten der SUE im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-47). Signifikante Unterschiede treten bei keinem der häufigen SUE nach SOC und PT auf (siehe Tabelle 4-48).

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

Die Gesamtraten der SUE sind sowohl bei der Gesamt- als auch bei der Teilpopulation der Studie D5290C00003 im Nirsevimab-Arm signifikant niedriger als im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-47). Eine Betrachtung der häufigen SUE nach SOC und PT zeigt in beiden Populationen jeweils signifikant niedrige Anteile an Kinder mit dem SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie dem PT „Bronchiolitis“ im Nirsevimab-Arm (siehe Tabelle 4-48).

Studie HARMONIE

In der Dossierpopulation der Studie HARMONIE sind die Gesamtraten der SUE im Nirsevimab- und Keine-Intervention-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-47).

Fazit

Nirsevimab zeigt sowohl gegenüber Palivizumab als auch gegenüber Placebo bzw. keiner Intervention eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von SUE. Die beobachteten SUE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung 2A – meta-analytische Auswertung

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 dargelegt sind die Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) für eine meta-analytische Auswertung geeignet, deren Ergebnis nachfolgend als Forest Plot dargestellt ist.

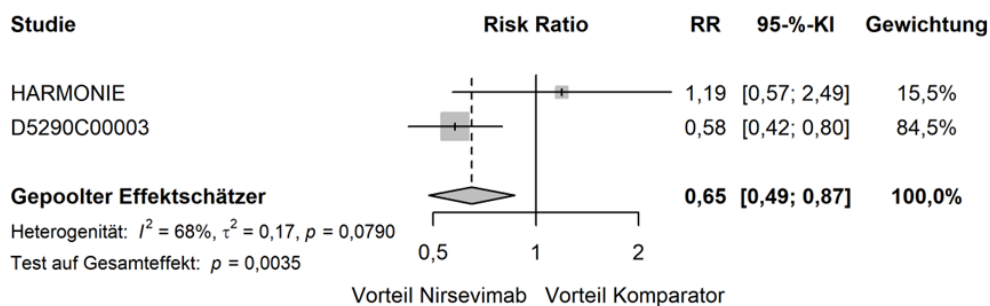


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Gesamtraten der SUE in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) weist für den Endpunkt Gesamtraten der SUE bei entgegengesetzten Effekten eine heterogene Datenlage auf ($I^2 = 68\%$, p-Wert: 0,0790; siehe Abbildung 4-20). Die Meta-Analyse bestätigt das vergleichbare Sicherheitsprofil von Nirsevimab gegenüber Placebo / keiner Intervention hinsichtlich der Gesamtraten der SUE.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies gilt somit ebenfalls für die meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation).

4.3.1.3.4.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt AESI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Gesamtraten der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	Studienarm	N	n (%)	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung					
MEDLEY – Teilpopulation					
Hypersensibilität	Nirsevimab	243	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	115	0 (0,0)		
Thrombozytopenie	Nirsevimab	243	2 (0,8)	2,38 [0,12; 49,12] 2,39 [0,11; 50,21] 0,6 [-1,1; 2,3]	0,5752 0,5746 0,5031
	Palivizumab	115	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	243	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	115	0 (0,0)		
NOCD	Nirsevimab	243	1 (0,4)	1,43 [0,06; 34,74] 1,43 [0,06; 35,34] 0,2 [-1,4; 1,7]	0,8275 0,8274 0,8156
	Palivizumab	115	0 (0,0)		
MEDLEY – Gesamtpopulation					
Hypersensibilität	Nirsevimab	614	1 (0,2)	1,49 [0,06; 36,41] 1,49 [0,06; 36,66] 0,1 [-0,5; 0,7]	0,8076 0,8076 0,7934
	Palivizumab	304	0 (0,0)		
Thrombozytopenie	Nirsevimab	614	2 (0,3)	2,48 [0,12; 51,49] 2,49 [0,12; 51,94] 0,2 [-0,4; 0,9]	0,5573 0,5571 0,4828
	Palivizumab	304	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	614	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	304	0 (0,0)		
NOCD	Nirsevimab	614	2 (0,3)	2,48 [0,12; 51,49] 2,49 [0,12; 51,94] 0,2 [-0,4; 0,9]	0,5573 0,5571 0,4828
	Palivizumab	304	0 (0,0)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AESI	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
D5290C00003 – Teilpopulation					
Hypersensibilität	Nirsevimab	572	2 (0,4)	2,52 [0,12; 52,35]	0,5500
	Placebo	288	0 (0,0)	2,53 [0,12; 52,84] 0,3 [-0,5; 1,0]	0,5498 0,4746
Thrombozytopenie	Nirsevimab	572	0 (0,0)	-	-
	Placebo	288	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	572	0 (0,0)	-	-
	Placebo	288	0 (0,0)		
NOCD	Nirsevimab	572	0 (0,0)	0,10 [0,00; 2,09]	0,1383
	Placebo	288	2 (0,7)	0,10 [0,00; 2,09] -0,8 [-1,9; 0,3]	0,1378 0,1637
D5290C00003 – Gesamtpopulation					
Hypersensibilität	Nirsevimab	968	5 (0,5)	0,82 [0,20; 3,44]	0,7913
	Placebo	479	3 (0,6)	0,82 [0,20; 3,46] -0,1 [-0,9; 0,7]	0,7913 0,7975
Thrombozytopenie	Nirsevimab	968	0 (0,0)	-	-
	Placebo	479	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	968	0 (0,0)	-	-
	Placebo	479	0 (0,0)		
NOCD	Nirsevimab	968	4 (0,4)	0,49 [0,12; 1,97]	0,3182
	Placebo	479	4 (0,8)	0,49 [0,12; 1,98] -0,4 [-1,3; 0,5]	0,3184 0,3634
HARMONIE – Dossierpopulation					
Hypersensibilität	Nirsevimab	315	2 (0,6)	4,75 [0,23; 98,47]	0,3141
	Keine Intervention	299	0 (0,0)	4,78 [0,23; 99,91] 0,63 [-0,24; 1,51]	0,2658 0,1560
Thrombozytopenie	Nirsevimab	315	0 (0,0)	-	-
	Keine Intervention	299	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	315	0 (0,0)	-	-
	Keine Intervention	299	0 (0,0)		
In Tabelle 4-38 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population.					
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio					

Tabelle 4-50: Auflistung der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
<i>MEDLEY – Teilpopulation</i> Nirsevimab N = 243 und Palivizumab N = 115				
Hypersensibilität ¹	-	-	-	-
Thrombozytopenie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	1 (0,4)	0 (0,0)
		Thrombozytopenie	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunkomplexes ¹	-	-	-	-
NOCD	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnstein	1 (0,4)	0 (0,0)
<i>MEDLEY – Gesamtpopulation</i> Nirsevimab N = 614 und Palivizumab N = 304				
Hypersensibilität	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Makulöser Ausschlag	1 (0,2)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
		Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunkomplexes ¹	-	-	-	-
NOCD	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnstein	1 (0,2)	0 (0,0)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma	1 (0,2)	0 (0,0)
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung				
<i>D5290C00003 – Teilpopulation:</i> Nirsevimab N = 572 und Placebo N = 288				
Hypersensibilität	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	1 (0,2)	0 (0,0)
		Petechien	1 (0,2)	0 (0,0)
Thrombozytopenie ¹	-	-	-	-
Erkrankungen des Immunkomplexes ¹	-	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

AESI	SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
NOCD	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma infantil	0 (0,0)	1 (0,3)
		Chronische Bronchitis	0 (0,0)	1 (0,3)
D5290C0003 – Gesamtpopulation: Nirsevimab N = 968 und Placebo N = 479				
Hypersensi- bilität	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	3 (0,3)	2 (0,4)
		Ausschlag papulös	0 (0,0)	1 (0,2)
		Makulöser Ausschlag	1 (0,1)	0 (0,0)
		Petechien	1 (0,1)	0 (0,0)
Thrombo- zytopenie ¹	-	-	-	-
Erkrankun- gen des Immun- komplexes ¹	-	-	-	-
NOCD	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma	3 (0,3)	2 (0,4)
		Asthma infantil	0 (0,0)	1 (0,2)
		Chronische Bronchitis	0 (0,0)	1 (0,2)
		Giemen	1 (0,1)	0 (0,0)
HARMONIE – Dossierpopulation: Nirsevimab N = 315 und keine Intervention N = 299				
Hypersensi- bilität	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag makulo-papulös	1 (0,3)	(0,0)
	Erkrankungen des Immunsystems	Immunisationsreaktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombo- zytopenie ¹	-	-	-	-
Erkrankun- gen des Immun- komplexes ¹	-	-	-	-
¹ Es traten in keinem der Behandlungsarme Ereignisse bei diesem AESI auf. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class				

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Gesamtrate der AESI basierend auf MedDRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung					
MEDLEY – Teilpopulation					
Hypersensibilität	Nirsevimab ¹	243	52 (21,4)	1,45 [0,88; 2,39]	0,1476
	Palivizumab ²	115	17 (14,8)	1,57 [0,86; 2,86] 6,6 [-1,7; 14,9]	0,1405 0,1176
Thrombozytopenie	Nirsevimab	243	5 (2,1)	2,37 [0,28; 20,02]	0,4292
	Palivizumab	115	1 (0,9)	2,39 [0,28; 20,74] 1,2 [-1,3; 3,7]	0,4278 0,3444
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	243	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	115	0 (0,0)	-	-
MEDLEY – Gesamtpopulation					
Hypersensibilität	Nirsevimab ³	614	112 (18,2)	1,21 [0,88; 1,65]	0,2442
	Palivizumab ²	304	46 (15,1)	1,25 [0,86; 1,82] 3,1 [-1,9; 8,2]	0,2408 0,2280
Thrombozytopenie	Nirsevimab	614	6 (1,0)	2,97 [0,36; 24,57]	0,3124
	Palivizumab	304	1 (0,3)	2,99 [0,36; 24,95] 0,6 [-0,4; 1,7]	0,3116 0,2083
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	614	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	304	0 (0,0)	-	-
<p>In Tabelle 4-38 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. Für die NOCD erfolgte keine Erhebung basierend auf MedDRA.</p> <p>¹ Ein Ereignis (SOC: „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, PT: „Bronchospasmus“) wurde als schwer eingestuft.</p> <p>² Ein Ereignis (SOC: „Gefäßerkrankungen“, PT: „Hypotonie“) wurde als schwer eingestuft.</p> <p>³ Zwei Ereignisse (1. SOC: „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, PT: „Bronchospasmus“; 2. SOC: „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, PT: „Angiodermatitis“) wurden als schwer eingestuft.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; NOCD: Neu auftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class</p>					

Tabelle 4-52: Auflistung des AESI basierend auf MedDRA nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
MEDLEY – Teilpopulation Nirsevimab N = 243 und Palivizumab N = 115				
Hypersensibilität ¹	-	-	-	-
Thrombozytopenie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	1 (0,4)	0 (0,0)
		Thrombozytopenie	1 (0,4)	0 (0,0)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	3 (1,2)	0 (0,0)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	0 (0,0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Immunkomplexes ²	-	-	-	-
MEDLEY – Gesamtpopulation Nirsevimab N = 614 und Palivizumab N = 304				
Hypersensibilität ¹	-	-	-	-
Thrombozytopenie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
		Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	3 (0,5)	0 (0,0)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	1 (0,2)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunkomplexes ²	-	-	-	-
Für die NOCD erfolgte keine Erhebung basierend auf MedDRA.				
¹ Die Hypersensibilität inklusive anaphylaktischer Schock wurde über die entsprechenden SMQ erfasst. Aus diesem Grund erfolgt keine detaillierte Auswertung nach SOC und PT.				
² Es traten in keinem der Behandlungsarme Ereignisse bei diesem AESI auf.				
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; NOCD: Neu auftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SMQ: Standardised MedDRA Query				

Fragestellung 1A

Nach Beurteilung des Prüfarztes traten sowohl in der Teil- als auch in der Gesamtpopulation der Studie MEDLEY nur in Einzelfällen präspezifizierte AESI auf. Keines dieser Ereignisse wurde als schwer eingestuft und ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht gezeigt werden (siehe Tabelle 4-49). Die AESI „Hypersensibilität“, „Thrombozytopenie“ und „Erkrankungen des Immunkomplexes“ wurden bei der Studie MEDLEY zusätzlich basierend auf MedDRA anhand präspezifizierter SMQ („Hypersensibilität“) bzw. PT („Thrombozytopenie“ und „Erkrankungen des Immunkomplexes“) erhoben. Unabhängig von der Erhebung treten bei keinem Kind innerhalb der Studie MEDLEY Ereignisse auf, die dem AESI „Erkrankungen des Immunkomplexes“ zugeordnet werden können. Beim AESI Thrombozytopenie werden auch bei einer Erhebung basierend auf präspezifizierten PT und somit MedDRA nur Einzelfälle (CTCAE-Grad ≤ 2) dokumentiert, sodass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen bestehen (siehe Tabelle 4-51). Große Abweichungen zwischen der Erhebung der AESI mittels der Beurteilung des Prüfarztes und basierend auf MedDRA zeigen sich für die Kategorie „Hypersensibilität“ inklusive Anaphylaktischer Schock. Zwar sind auch bei einer Erhebung basierend auf MedDRA die Gesamtraten des Nirsevimab- und des Palivizumab-Arms sowohl bei der Teil- als auch bei der Gesamtpopulation vergleichbar, doch ist der Anteil mit 14,8–21,4 % deutlich höher als nach Ansicht des Prüfarztes (siehe Tabelle 4-51). Allerdings beinhaltet die berücksichtigte SMQ „Hypersensibilität“ PT wie „Husten“ und „Ausschlag“, die bei einem Kind innerhalb eines Jahres unabhängig von der Nirsevimab- bzw. Palivizumab-Gabe auftreten können. Zudem werden die PT während der gesamten Beobachtungsphase (Tag 1 bis Tag 361) erhoben, sodass die dokumentierten Ereignisse beispielweise auch auf Impfungen, die während der Studie ausdrücklich erlaubt waren, zurückzuführen sein können. Eine Hypersensibilität als Reaktion auf die Verabreichung von Nirsevimab oder Palivizumab ist daher mittels dieser Erhebung unzureichend abbildbar. Dies verdeutlichen auch weitere Analysen im Studienbericht der sekundären Analyse der Studie MEDLEY, die innerhalb der ersten sieben Tage nach einer Injektion nur fünf (Nirsevimab-Arm) bzw. vier (Palivizumab-Arm) Ereignisse bezüglich des AESI „Hypersensibilität“ bei der Gesamtpopulation aufzeigen [32]. Die Erhebung basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes scheint daher im Kontext des AESI „Hypersensibilität“ im Zusammenhang mit der Injektion von Nirsevimab bzw. Palivizumab die adäquate Auswertung zu sein. Schlussfolgernd treten bei der Studie MEDLEY AESI sowohl in der Teil- als auch in der Gesamtpopulation nur in Einzelfällen auf. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

Von den drei präspezifizierten AESI „Hypersensibilität“, „Thrombozytopenie“ und „Erkrankungen des Immunkomplexes“ traten sowohl in der Teil- als auch in der Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 Ereignisse nur bei dem AESI „Hypersensibilität“ inklusive Anaphylaktischer Schock auf. Während dies bei der Teilpopulation nur zwei Kinder des Nirsevimab-Arms betraf, wurden bei der Gesamtpopulation bei drei Kindern des Placebo-Arms und fünf Kindern des Nirsevimab-Arms ein UE, das dem AESI „Hypersensibilität“

zugeordnet werden kann, verzeichnet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht somit für keine der beiden Populationen. Gleiches trifft auf die „NOCD“ zu, die in beiden Behandlungsarmen nur in Einzelfällen dokumentiert wurden (siehe Tabelle 4-49). Alle der in dieser Kategorie der Sicherheit erfassten Ereignisse wiesen ein CTCAE-Grad von ≤ 2 und somit einem milden bzw. moderaten Schweregrad auf.

Studie HARMONIE

Von den drei präspezifizierten AESI „Hypersensibilität“, „Thrombozytopenie“ und „Erkrankungen des Immunkomplexes“ traten in der Dossierpopulation der Studie HARMONIE Ereignisse nur bei dem AESI „Hypersensibilität“ inklusive Anaphylaktischer Schock auf. Dies betraf nur zwei Kinder des Nirsevimab-Arms, sodass AESI lediglich in Einzelfällen auftraten (siehe Tabelle 4-49). Beide in dieser Kategorie der Sicherheit erfassten Ereignisse wiesen ein Schweregrad von unter III und somit einen milden bzw. moderaten Schweregrad auf.

Fazit

Durch die Gabe von Nirsevimab treten die präspezifizierten AESI „Hypersensibilität“ inklusive Anaphylaktischer Schock, Thrombozytopenie und Erkrankungen des Immunkomplexes sowie NOCD nur in Einzelfällen auf. Dabei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Palivizumab oder Placebo bzw. keiner Intervention.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Fragestellung 2A – meta-analytische Auswertung

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 dargelegt sind die Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) für eine meta-analytische Auswertung geeignet, deren Ergebnis nachfolgend als Forest Plot dargestellt ist.

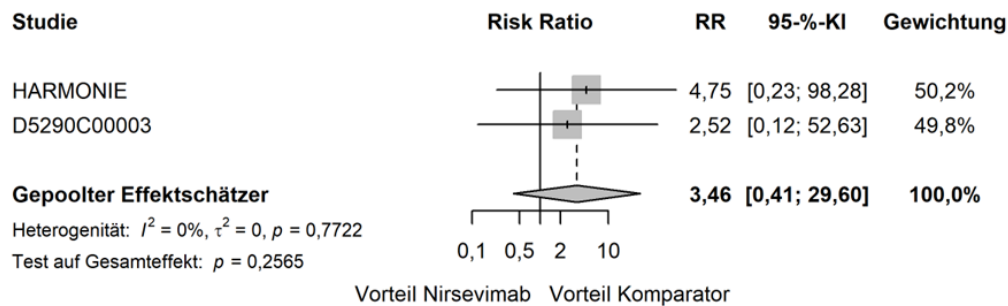


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für das AESI „Hypersensibilität inklusive Anaphylaktischer Schock“ in den Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation); Nirsevimab versus Placebo (D5290C00003) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) weist für den Endpunkt AESI „Hypersensibilität inklusive Anaphylaktischer Schock“ eine homogene Datenlage auf ($I^2 = 0\%$, p-Wert: 0,7722; siehe Abbildung 4-21). Sowohl bei den Ergebnissen der beiden Einzelstudien als auch der Meta-Analyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nirsevimab und Placebo / keiner Intervention, sodass von einem vergleichbaren Sicherheitsprofil hinsichtlich der AESI auszugehen ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Dies gilt somit ebenfalls für die meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation).

4.3.1.3.4.6 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung				
MEDLEY – Teilpopulation				
Nirsevimab	243	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	115	0 (0,0)		
MEDLEY – Gesamtpopulation				
Nirsevimab	614	1 (0,2)	1,49 [0,06; 36,41]	0,8076
Palivizumab	304	0 (0,0)	1,49 [0,06; 36,66] 0,1 [-0,5; 0,7]	0,8076 0,7934
In Tabelle 4-38 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Tabelle 4-54: Auflistung der Therapieabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung			
MEDLEY – Gesamtpopulation: Nirsevimab N = 614 und Palivizumab N = 304			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag makulo-papulös	1 (0,2)	0 (0,0)
N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class			

Fragestellung 1A

Bei der Studie MEDLEY wurde die Therapie von einem Kind aufgrund eines makulo-papulösen Ausschlags vorzeitig abgebrochen. Ansonsten traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf, sodass sich die Gesamtrate des Nirsevimab- und des Palivizumab-Arms nicht signifikant voneinander unterscheiden (siehe Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54).

Fragestellung 2A

Da die Studienmedikation bei den Studien D5290C00003 und HARMONIE einmalig zu Studienbeginn verabreicht wurde, können keine Abbrüche aufgrund von UE auftreten.

Fazit

Bei Nirsevimab handelt es sich um einen Antikörper, der zum Schutz der Kinder vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion nur einmalig zu Beginn der RSV-Saison verabreicht wird. Daher erfolgt die Therapie, in diesem Fall eine Prophylaxe, mit Nirsevimab vollumfänglich und kann nicht aufgrund von UE abgebrochen werden. Das verblindete Studiendesign der Studie MEDLEY führte zu vier weiteren Injektionen von Placebo, sodass bei der Studie auch im Nirsevimab-Arm Therapieabbrüche dokumentiert werden konnten – dies war bei einem Kind der Fall.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Studien D5290C00003 und HARMONIE erfolgte aufgrund der einmalig verabreichten Studienbehandlung keine Darstellung dieses Endpunkts und somit ebenfalls keine meta-analytische Auswertung.

Die Ergebnisse der Studien MEDLEY und D5290C00003 sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei den Studien MEDLEY und D5290C00003

Studie ¹ Endpunkt	Alter ²	Geschlecht ³	Region ⁴	Herkunft ⁵	Gestations- alter ⁶	Geburts- gewicht ⁷	Körperge- wicht an Tag 1 ⁸	Geschwister kind in der Studie eingeschlos- sen ⁹	Studienein- schlusskrite- rium ¹⁰
MEDLEY									
RSV-bedingte LRTI	●	●	●	●	●	●	●	●	○
RSV-bedingte Hospitalisierung	●	●	●	●	●	●	●	●	○
UE mit Todesfolge	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Therapieabbruch aufgrund UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
D5290C00003									
RSV-bedingte LRTI	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.
RSV-bedingte Hospitalisierung	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.
UE mit Todesfolge	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie ¹ Endpunkt	Alter ²	Geschlecht ³	Region ⁴	Herkunft ⁵	Gestations- alter ⁶	Geburts- gewicht ⁷	Körperge- wicht an Tag 1 ⁸	Geschwister- kind in der Studie eingeschlos- sen ⁹	Studienein- schlusskrite- rium ¹⁰
AESI	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>¹ Die Angaben beziehen sich bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 sowohl auf die jeweilige Teilpopulation als auch auf die Gesamtpopulation der Studie.</p> <p>² [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate]</p> <p>³ [Weiblich vs. Männlich]</p> <p>⁴ [Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre]</p> <p>⁵ [Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch]</p> <p>⁶ MEDLEY [≤ 29 Wochen vs. > 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen bis ≤ 35 Wochen vs. > 35 Wochen]; D5290C00003 [≥ 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen]</p> <p>⁷ [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg]</p> <p>⁸ MEDLEY [< 2,5 kg vs. ≥ 2,5 kg bis < 5 kg vs. ≥ 5 kg]; D5290C00003 – Teilpopulation [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg bis ≤ 5kg]; D5290C00003 – Gesamtpopulation [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg bis ≤ 5kg vs. > 5 kg]</p> <p>⁹ [Ja vs. Nein]</p> <p>¹⁰ MEDLEY [BPD / CHD vs. Frühgeburtlichkeit]</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie HARMONIE

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Gestationsalter ⁴	Körpergewicht an Tag 1 ⁵	Zeitpunkt der Randomisierung ⁶
HARMONIE						
RSV-bedingte Hospitalisierung	●	●	○	●	●	●
Sehr schwere RSV- bedingte LRTI	●	●	●	●	●	●

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Gestationsalter ⁴	Körpergewicht an Tag 1 ⁵	Zeitpunkt der Randomisierung ⁶
UE mit Todesfolge	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○
AESI	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

¹ [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate]

² [Weiblich vs. Männlich]

³ [Deutschland vs. Frankreich vs. Vereinigtes Königreich]

⁴ [≥ 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen]

⁵ [< 2,5 kg vs. ≥ 2,5 kg bis < 5kg vs. ≥ 5 kg]

⁶ [Vor der RSV-Saison vs. Während der RSV-Saison]

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie meta-analytischen Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation)

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Gestationsalter ³
RSV-bedingte Hospitalisierung	○	○	○
UE	○	○	○
Schwere UE	○	○	○
SUE	○	○	○
AESI	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.
¹ [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate]
² [Weiblich vs. Männlich]
³ [≥ 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen]
 AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58, Tabelle 4-59 und Tabelle 4-60 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien MEDLEY und D5290C00003

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Herkunft ⁴	Gestations- alter ⁵	Geburts- gewicht ⁶	Körperge- wicht an Tag 1 ⁷	Geschwister kind in der Studie eingeschlos- sen ⁸	Studienein- schlusskrite- rium ⁹
MEDLEY¹⁰									
Gesamtrate der UE									
Teilpopulation	0,7342	0,1278	-	0,5935	0,7922	0,9910	0,5924	0,4988	0,7146
Gesamtpopulation	0,1096	0,9454	0,7060	0,9751	0,8248	0,1749	0,2515	0,4285	0,7174
Häufige UE nach SOC und PT									
Gesamtpopulation									
Kongenitale, fa- miliäre und gene- tische Erkrankun- gen – Jeglicher PT	0,1116	0,2994	-	0,2587	-	0,2183	0,1248	0,9270	0,2915

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Herkunft ⁴	Gestations- alter ⁵	Geburts- gewicht ⁶	Körperge- wicht an Tag 1 ⁷	Geschwister- kind in der Studie eingeschlos- sen ⁸	Studienein- schlusskrite- rium ⁹
Gesamtrate der schweren UE									
Teilpopulation	0,6245	0,1663	-	0,5616	0,9142	0,1188	0,2102	0,2142	0,6657
Gesamtpopulation	0,7707	0,3441	0,2991	0,3254	0,9450	0,0188	0,0459	0,9151	0,6123
Gesamtrate der SUE									
Teilpopulation	0,6570	0,2294	-	0,2964	0,9531	0,2196	0,1627	0,4425	0,6586
Gesamtpopulation	0,4172	0,7059	0,1408	0,3029	0,8531	0,0239	0,0918	0,6877	0,2112
D5290C00003¹¹									
RSV-bedingte LRTI¹²									
Teilpopulation	-	0,7527	0,2917	0,8286	0,9304	-	0,7722	0,8873	n.d.
Gesamtpopulation	0,2266	0,1310	0,5968	0,7710	0,6841	0,4934	0,1214	0,8959	n.d.
RSV-bedingte Hospitalisierung¹²									
Teilpopulation	-	-	-	0,9762	0,2840	-	0,2905	0,6662	n.d.
Gesamtpopulation	0,5641	0,0238	0,3023	0,9261	0,9316	0,5761	0,1953	0,7502	n.d.
Gesamtrate der UE									
Teilpopulation	-	0,8960	0,4223	0,6589	0,8592	0,2412	0,6579	0,6654	n.d.
Gesamtpopulation	0,9504	0,8254	0,6339	0,5070	0,4583	0,2097	0,8585	0,4783	n.d.
Häufige UE nach SOC und PT									
Teilpopulation									
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Nasenverstopfung	-	0,1853	0,3980	0,6986	0,8774	0,9941	0,7179	0,7189	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Herkunft ⁴	Gestations- alter ⁵	Geburts- gewicht ⁶	Körperge- wicht an Tag 1 ⁷	Geschwister- kind in der Studie eingeschlos- sen ⁸	Studienein- schlusskrite- rium ⁹
Gesamtrate der schweren UE									
Teilpopulation	-	0,0533	0,1330	0,8313	0,2607	0,2645	0,0177	0,6307	n.d.
Gesamtpopulation	0,3325	0,0522	0,0630	0,6031	0,4523	0,3043	0,0086	0,6542	n.d.
Häufige schwere UE nach SOC und PT									
Teilpopulation									
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen – Jeglicher PT	-	0,1394	0,1049	0,8502	0,2971	0,1997	0,0018	0,4744	n.d.
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen – Infek- tion der unteren Atemwege	-	-	0,4058	-	-	0,5521	-	-	n.d.
Gesamtpopulation									
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen – Jeglicher PT	0,3007	0,0329	0,0782	0,3591	0,3791	0,7233	0,0006	0,5161	n.d.
Gesamtrate der SUE									
Teilpopulation	-	0,4378	0,2980	0,7782	0,4798	0,6925	0,0053	0,5453	n.d.
Gesamtpopulation	0,4350	0,1599	0,1274	0,8170	0,6204	0,4738	0,0149	0,8178	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Herkunft ⁴	Gestations- alter ⁵	Geburts- gewicht ⁶	Körperge- wicht an Tag 1 ⁷	Geschwister kind in der Studie eingeschlos- sen ⁸	Studienein- schlusskrite- rium ⁹
Häufige SUE nach SOC und PT									
Teilpopulation									
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen – Jeglicher PT	-	0,3005	0,1847	0,6492	0,1456	0,1541	0,0025	0,8840	n.d.
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen – Bronchiolitis	-	-	-	-	-	0,3759	0,0706	-	n.d.
Gesamtpopulation									
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen – Jeglicher PT	0,4390	0,0513	0,1489	0,7167	0,1751	0,9762	0,0027	0,6486	n.d.
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen – Bronchiolitis	0,5232	0,1242	0,6317	0,7434	0,2268	0,2629	0,0550	0,4251	n.d.
¹ [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate] ² [Weiblich vs. Männlich] ³ [Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre] ⁴ [Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch] ⁵ MEDLEY [≤ 29 Wochen vs. > 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen bis ≤ 35 Wochen vs. > 35 Wochen]; D5290C00003 [≥ 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen] ⁶ [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg] ⁷ MEDLEY [< 2,5 kg vs. ≥ 2,5 kg bis < 5 kg vs. ≥ 5 kg]; D5290C00003 – Teilpopulation [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg bis ≤ 5kg]; D5290C00003 – Gesamtpopulation [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg bis ≤ 5kg vs. > 5 kg]									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Herkunft ⁴	Gestations- alter ⁵	Geburts- gewicht ⁶	Körperge- wicht an Tag 1 ⁷	Geschwister- kind in der Studie eingeschlos- sen ⁸	Studienein- schlusskrite- rium ⁹
<p>⁸ [Ja vs. Nein]</p> <p>⁹ MEDLEY [BPD / CHD vs. Frühgeburtlichkeit]</p> <p>¹⁰ Aufgrund der geringen Ereignisanzahl wurden die Anforderungen für eine Berechnung des Interaktions-p-Werts bei allen Subgruppenmerkmalen für die Endpunkte RSV-bedingte LRTI, RSV-bedingte Hospitalisierungen, UE mit Todesfolge, AESI und Therapieabbruch aufgrund UE nicht erfüllt. Die genannten Endpunkte werden daher in der Matrix nicht separat aufgeführt.</p> <p>¹¹ Aufgrund der geringen Ereignisanzahl wurden die Anforderungen für eine Berechnung des Interaktions-p-Werts bei allen Subgruppenmerkmalen für die Endpunkte UE mit Todesfolge und AESI nicht erfüllt. Die genannten Endpunkte werden daher in der Matrix nicht separat aufgeführt.</p> <p>¹² Die Subgruppenanalysen basieren auf der Auswertung der RSV-bedingten LRTI bzw. RSV-bedingten Hospitalisierung ohne multipler Imputation und Stratifizierung (siehe Tabelle 4-30 und Tabelle 4-34)</p> <p>Für die Sicherheitsendpunkte wurde zur Berechnung der Interaktions-p-Werte das Heterogenitätsmaß Cochrane's Q basierend auf der Analyse des Risk Ratios verwendet. Bei den Endpunkten der Kategorie Morbidität erfolgte die Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz und der Interaktion von Subgruppe und Behandlungsarm. Subgruppenanalysen, die die Bedingungen für eine Berechnung nicht erfüllten oder nicht berechnet werden konnten, sind mit „-“ gekennzeichnet.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>									

Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HARMONIE

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Gestationsalter ⁴	Körpergewicht an Tag 1 ⁵
HARMONIE⁶					
Gesamtrate der UE	0,7243	0,0470	0,9721	0,9882	0,2054
Häufige UE nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jeglicher PT	0,8048	0,0967	0,0497	0,5108	0,8162

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Region ³	Gestationsalter ⁴	Körpergewicht an Tag 1 ⁵
Häufige UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums – Rhinorrhö	0,9969	0,9697	0,9994	0,1225	0,9996
Schwere UE	0,9373	0,9734	0,6912	0,4119	0,2641
SUE	0,9106	0,7458	0,4446	0,4063	0,6884

¹ [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate]

² [Weiblich vs. Männlich]

³ [Deutschland vs. Frankreich vs. Vereinigtes Königreich]

⁴ [≥ 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen]

⁵ [$< 2,5$ kg vs. $\geq 2,5$ kg bis < 5 kg vs. ≥ 5 kg]

⁶ Aufgrund der geringen Ereignisanzahl wurden die Anforderungen für eine Berechnung des Interaktions-p-Werts bei allen Subgruppenmerkmalen für die Endpunkte RSV-bedingte Hospitalisierungen, sehr schwere RSV-bedingte LRTI, UE mit Todesfolge und AESI nicht erfüllt. Die genannten Endpunkte werden daher in der Matrix nicht separat aufgeführt. Da nur drei Kinder vor der RSV-Saison randomisiert wurden, kann zudem die Subgruppe „Zeitpunkt der Randomisierung“ nicht durchgeführt werden.

Der Interaktionsterm basiert auf dem Rate Ratio und wurde aus einem Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz und der Interaktion von Subgruppe und Behandlungsarm abgelesen.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation)

Studie Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Gestationsalter ³
UE	-	0,6153	0,9439
Schwere UE	-	0,0702	0,3080
SUE	-	0,4093	0,4848

¹ [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate]

² [Weiblich vs. Männlich]

³ [≥ 29 bis ≤ 32 Wochen vs. > 32 Wochen]

Aufgrund der geringen Ereignisanzahl wurden die Anforderungen für eine Berechnung des Interaktions-p-Werts bei allen Subgruppenmerkmalen für die Endpunkte RSV-bedingte Hospitalisierungen und AESI nicht erfüllt. Die genannten Endpunkte werden daher in der Matrix nicht separat aufgeführt. Bei der Studie D5290C00003 wurden die Vorgaben der Dossievorlage zur Berechnung des Interaktions-p-Werts bei dem Subgruppenmerkmal Alter nicht erfüllt, sodass hierfür keine Ergebnisse vorliegen.

Der Interaktionsterm basiert auf der Schätzung eines Behandlung-Subgruppen Interaktionsterms unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells. Subgruppenanalysen, die in einer der beiden Studien die Bedingungen für eine Berechnung nicht erfüllten oder nicht berechnet werden konnten, sind mit „-“ gekennzeichnet.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-61: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen $< 0,05$

	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung					
MEDLEY – Gesamtpopulation					
Subgruppe: Geburtsgewicht					
Endpunkt Gesamtrate der schweren UE, Interaktionsterm: $p = 0,0188$					
$\leq 2,5$ kg	Nirsevimab	532	38 (7,1)	1,38 [0,76; 2,50]	0,2914
	Palivizumab	270	14 (5,2)	1,41 [0,75; 2,64] 2,0 [-1,5; 5,4]	0,2893 0,2637
$> 2,5$ kg	Nirsevimab	82	12 (14,6)	0,45 [0,22; 0,92]	0,0294
	Palivizumab	34	11 (32,4)	0,36 [0,14; 0,92] -17,7 [-35,2; -0,2]	0,0332 0,0470
Endpunkt Gesamtrate der SUE, Interaktionsterm: $p = 0,0239$					
$\leq 2,5$ kg	Nirsevimab	532	63 (11,8)	1,28 [0,82; 1,98]	0,2726
	Palivizumab	270	25 (9,3)	1,32 [0,81; 2,15] 2,6 [-1,8; 7,0]	0,2699 0,2515
$> 2,5$ kg	Nirsevimab	82	17 (20,7)	0,54 [0,30; 0,99]	0,0460
	Palivizumab	34	13 (38,2)	0,42 [0,18; 1,01] -17,5 [-36,0; 1,0]	0,0533 0,0643

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Subgruppe: Körpergewicht an Tag 1					
Endpunkt Gesamtrate der schweren UE, Interaktionsterm: p = 0,0459					
< 2,5 kg	Nirsevimab	59	9 (15,3)	9,82 [0,59; 163,15] 11,48 [0,64; 204,24]	0,1112 0,0967
	Palivizumab	30	0 (0,0)	14,2 [4,0; 24,5]	0,0065
≥ 2,5 kg bis < 5 kg	Nirsevimab	285	22 (7,7)	0,59 [0,33; 1,05] 0,55 [0,29; 1,05]	0,0702 0,0716
	Palivizumab	144	19 (13,2)	-5,5 [-11,8; 0,9]	0,0904
≥ 5 kg	Nirsevimab	269	19 (7,1)	1,53 [0,63; 3,74] 1,57 [0,61; 4,03]	0,3507 0,3479
	Palivizumab	130	6 (4,6)	2,4 [-2,3; 7,2]	0,3106
Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung					
D5290C00003 – Teilpopulation					
Subgruppe: Körpergewicht an Tag 1					
Endpunkt Gesamtrate der schweren UE, Interaktionsterm: p = 0,0177					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	22 (11,8)	0,87 [0,46; 1,66] 0,86 [0,41; 1,79]	0,6785 0,6794
	Placebo	96	13 (13,5)	-1,7 [-10,0; 6,6]	0,6846
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	386	19 (4,9)	0,32 [0,18; 0,54] 0,28 [0,15; 0,51]	< 0,0001 < 0,0001
	Placebo	192	30 (15,6)	-10,7 [-16,3; -5,1]	0,0002
Endpunkt häufige schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Jeglicher PT, Interaktionsterm: p = 0,0018					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	20 (10,8)	0,94 [0,47; 1,88] 0,93 [0,43; 2,03]	0,8574 0,8576
	Placebo	96	11 (11,5)	-0,7 [-8,5; 7,1]	0,8588
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	386	12 (3,1)	0,21 [0,11; 0,39] 0,18 [0,09; 0,36]	< 0,0001 < 0,0001
	Placebo	192	29 (15,1)	-12,0 [-17,3; -6,6]	< 0,0001
Endpunkt Gesamtrate der SUE, Interaktionsterm: p = 0,0053					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	39 (21,0)	0,96 [0,60; 1,53] 0,95 [0,52; 1,72]	0,8597 0,8600
	Placebo	96	21 (21,9)	-0,9 [-11,0; 9,2]	0,8607
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	386	31 (8,0)	0,39 [0,25; 0,60] 0,33 [0,20; 0,55]	< 0,0001 < 0,0001
	Placebo	192	40 (20,8)	-12,8 [-19,2; -6,5]	< 0,0001
Endpunkt häufige SUE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Jeglicher PT, Interaktionsterm: p = 0,0025					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	32 (17,2)	0,92 [0,54; 1,55] 0,90 [0,48; 1,71]	0,7468 0,7475
	Placebo	96	18 (18,8)	-1,5 [-11,1; 8,0]	0,7500

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	386	20 (5,2)	0,29 [0,17; 0,49]	< 0,0001
	Placebo	192	34 (17,7)	0,25 [0,14; 0,45] -12,5 [-18,4; -6,7]	< 0,0001 < 0,0001
D5290C00003 – Gesamtpopulation					
Subgruppe: Geschlecht					
Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung, Interaktionsterm: p = 0,0238					
Weiblich	Nirsevimab	468	1 (0,2)	0,04 [0,01; 0,33]	0,0026
	Placebo	224	11 (4,9)	0,04 [0,01; 0,32] -4,7 [-7,6; -1,8]	0,0024 0,0013
Männlich	Nirsevimab	501	7 (1,4)	0,40 [0,15; 1,07]	0,0686
	Placebo	260	9 (3,5)	0,40 [0,15; 1,07] -2,1 [-4,5; 0,4]	0,0686 0,0984
Endpunkt häufige schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Jeglicher PT, Interaktionsterm: p = 0,0329					
Weiblich	Nirsevimab	467	20 (4,3)	0,37 [0,21; 0,64]	0,0005
	Placebo	223	26 (11,7)	0,34 [0,18; 0,62] -7,4 [-12,0; -2,8]	0,0005 0,0017
Männlich	Nirsevimab	501	44 (8,8)	0,80 [0,51; 1,26]	0,3384
	Placebo	256	28 (10,9)	0,78 [0,48; 1,29] -2,2 [-6,7; 2,4]	0,3399 0,3539
Subgruppe: Körpergewicht an Tag 1					
Endpunkt Gesamtrate der schweren UE, Interaktionsterm: p = 0,0086					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	22 (11,8)	0,87 [0,46; 1,66]	0,6785
	Placebo	96	13 (13,5)	0,86 [0,41; 1,79] -1,7 [-10,0; 6,6]	0,6794 0,6846
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	401	21 (5,2)	0,33 [0,20; 0,57]	< 0,0001
	Placebo	198	31 (15,7)	0,30 [0,17; 0,53] -10,4 [-15,9; -4,9]	< 0,0001 0,0002
> 5 kg	Nirsevimab	377	34 (9,0)	1,04 [0,59; 1,83]	0,8998
	Placebo	184	16 (8,7)	1,04 [0,56; 1,94] 0,3 [-4,7; 5,3]	0,8997 0,8991
Endpunkt häufige schwere UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Jeglicher PT, Interaktionsterm: p = 0,0006					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	20 (10,8)	0,94 [0,47; 1,88]	0,8574
	Placebo	96	11 (11,5)	0,93 [0,43; 2,03] -0,7 [-8,5; 7,1]	0,8576 0,8588
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	401	14 (3,5)	0,23 [0,13; 0,42]	< 0,0001
	Placebo	198	30 (15,2)	0,20 [0,10; 0,39] -11,7 [-17,0; -6,4]	< 0,0001 < 0,0001
> 5 kg	Nirsevimab	377	30 (8,0)	1,13 [0,60; 2,11]	0,7098
	Placebo	184	13 (7,1)	1,14 [0,58; 2,24] 0,9 [-3,7; 5,5]	0,7093 0,7039

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Endpunkt Gesamtrate der SUE, Interaktionsterm: p = 0,0149					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	39 (21,0)	0,96 [0,60; 1,53]	0,8597
	Placebo	96	21 (21,9)	0,95 [0,52; 1,72] -0,9 [-11,0; 9,2]	0,8600 0,8607
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	401	34 (8,5)	0,41 [0,27; 0,62]	< 0,0001
	Placebo	198	41 (20,7)	0,35 [0,22; 0,58] -12,2 [-18,5; -6,0]	< 0,0001 0,0001
> 5 kg	Nirsevimab	377	34 (9,0)	0,87 [0,51; 1,49]	0,6186
	Placebo	184	19 (10,3)	0,86 [0,48; 1,55] -1,3 [-6,6; 4,0]	0,6194 0,6263
Endpunkt häufige SUE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Jeglicher PT, Interaktionsterm: p = 0,0027					
≤ 2,5 kg	Nirsevimab	186	32 (17,2)	0,92 [0,54; 1,55]	0,7468
	Placebo	96	18 (18,8)	0,90 [0,48; 1,71] -1,5 [-11,1; 8,0]	0,7475 0,7500
> 2,5 kg bis ≤ 5kg	Nirsevimab	401	21 (5,2)	0,30 [0,18; 0,50]	< 0,0001
	Placebo	198	35 (17,7)	0,26 [0,15; 0,46] -12,4 [-18,2; -6,7]	< 0,0001 < 0,0001
> 5 kg	Nirsevimab	377	33 (8,8)	0,89 [0,52; 1,55]	0,6902
	Placebo	184	18 (9,8)	0,88 [0,48; 1,62] -1,0 [-6,2; 4,1]	0,6907 0,6955
HARMONIE – Dossierpopulation					
Subgruppe: Geschlecht					
Endpunkt Gesamtrate der UE, Interaktionsterm: p = 0,0470					
Weiblich	Nirsevimab	157	47 (29,9)	0,80 [0,58; 1,11]	0,1777
	Keine Intervention	128	48 (37,5)	0,71 [0,43; 1,17] -7,56 [-18,59; 3,47]	0,2222 0,1789
Männlich	Nirsevimab	158	71 (44,9)	1,37 [1,04; 1,81]	0,0470
	Keine Intervention	171	56 (32,7)	1,68 [1,07; 2,62] 12,19 [1,72; 22,66]	0,0310 0,0225
Subgruppe: Region					
Endpunkt häufige UE – Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Jeglicher PT, Interaktionsterm: p = 0,0497					
Deutschland	Nirsevimab	59	14 (23,7)	2,94 [1,13; 7,66]	0,0271
	Keine Intervention	62	5 (8,1)	3,55 [1,19; 10,58] 15,66 [2,87; 28,46]	0,0327 0,0164
Frankreich	Nirsevimab	95	28 (29,5)	1,02 [0,64; 1,61]	0,9349
	Keine Intervention	83	24 (28,9)	1,03 [0,54; 1,96] 0,56 [-12,83; 13,94]	1,0000 0,9349
Vereinigtes Königreich	Nirsevimab	161	45 (28,0)	1,35 [0,91; 2,00]	0,1420
	Keine Intervention	154	32 (20,8)	1,48 [0,88; 2,49] 7,17 [-2,27; 16,61]	0,1769 0,1365

	Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
In Anhang 4-G sind die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ zu entnehmen.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio (Morbidität, HARMONIE) bzw. Risk Ratio (Sicherheit); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Fragestellung 1A

Bei der Studie MEDLEY treten signifikante Interaktionsterme lediglich bei der Gesamtpopulation auf. Für das Subgruppenmerkmal Geburtsgewicht zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UE und die Gesamtrate der SUE ein signifikanter Interaktionsterm. Bei beiden Endpunkten weist Nirsevimab gegenüber Palivizumab einen Vorteil gegenüber der jeweiligen Gesamtrate bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht über 2,5 kg auf, der bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht von 2,5 kg oder niedriger nicht besteht (siehe Tabelle 4-61). Da es sich sowohl bei den schweren UE als auch bei den SUE um typische Ereignisse handelt, an denen Kinder im Laufe eines Jahres erkranken und deren Auftreten höchstwahrscheinlich nicht mit der Verabreichung von Nirsevimab bzw. Palivizumab zusammenhängt, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Geburtsgewicht ausgegangen. Das gleiche gilt für das Subgruppenmerkmal Körpergewicht an Tag 1. Hier zeigt sich bei dem Endpunkt Gesamtrate der schweren UE zwar ein signifikanter Interaktionsterm, doch sind bei allen drei Subgruppenkategorien die Effekte gleichgerichtet und jeweils nicht signifikant (siehe Tabelle 4-61).

Fragestellung 2A

Studie D5290C00003

Bei der Teilpopulation der Studie D5290C00003 zeigen sich signifikante Interaktionsterme bei dem Subgruppenmerkmal Körpergewicht an Tag 1 für die Endpunkte Gesamtrate der schweren UE, Gesamtrate der SUE sowie der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei der Betrachtung der häufigen schweren UE und SUE. Bei allen vier Endpunkten weisen die Anteile der beiden Behandlungsarmen bei den Kindern mit einem Körpergewicht an Tag 1 von 2,5 kg oder niedriger keinen signifikanten Unterschied auf, während bei den Kindern mit einem Gewicht von 2,5–5 kg ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo nachgewiesen werden kann. Da den Kindern im Placebo-Arm lediglich an Tag 1 eine isotonische Salzlösung injiziert wurde und da die UE während eines gesamten Jahres dokumentiert wurden, handelt es sich nicht um eine relevante Effektmodifikation. Die Ergebnisse verdeutlichen lediglich, dass Nirsevimab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verträglichkeit verglichen mit Placebo aufweist. Diese Aussage trifft ebenfalls auf die Gesamtpopulation zu, bei der das gleiche Subgruppenmerkmal bei den gleichen vier Endpunkten einen signifikanten Interaktionsterm aufzeigen. Bei der Gesamtpopulation unterscheiden sich die Anteile der beiden Behandlungsarme jeweils bei den Kindern mit einem

Körpergewicht an Tag 1 von 2,5 kg oder niedriger bzw. ab 5 kg nicht signifikant, während bei den Kindern mit einem Gewicht von 2,5–5 kg ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo nachgewiesen werden kann. Auch bei der Gesamtpopulation kann aufgrund dieser Ergebnisse keine relevante Effektmodifikation abgeleitet werden. Bei dem Subgruppenmerkmal Geschlecht sind die Interaktionsterme der Endpunkte RSV-bedingte Hospitalisierung und der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei der Betrachtung der häufigen schweren UE signifikant (siehe Tabelle 4-61). Während bei den Jungen diese SOC bei den schweren UE keinen signifikanten Unterschied aufweist, haben Mädchen, die Nirsevimab erhalten haben, signifikant weniger Ereignisse bei diesem häufigen schweren UE als Mädchen im Placebo-Arm. Da unabhängig vom Geschlecht von einer vergleichbaren Verträglichkeit von Nirsevimab und Placebo ausgegangen werden kann, handelt es sich nicht um eine relevante Effektmodifikation. Hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung ist ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo nur bei den Mädchen dokumentiert. Dieser Vorteil ist bei den Jungen mit $p = 0,0686$ knapp nicht signifikant und der Anteil von Jungen mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung ist im Nirsevimab-Arm mit 1,4 % niedriger als im Placebo-Arm mit 3,5 % (siehe Tabelle 4-61). Da mit Ausnahme eines häufigen SOC bei den schweren UE kein weiterer Endpunkt einen signifikanten Interaktionsterm bei diesem Subgruppenmerkmal zeigt und dieses Ergebnis nicht bei der Teilpopulation auftritt, wird diese Beobachtung bei der Gesamtpopulation als zufällig eingeschätzt.

Studie HARMONIE

Bei der Dossierpopulation der Studie HARMONIE zeigen sich signifikante Interaktionsterme bei dem Subgruppenmerkmal Geschlecht für den Endpunkt Gesamtrate der UE und bei dem Subgruppenmerkmal Region für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei der Betrachtung der häufigen UE. Während die Gesamtrate der UE bei den Mädchen mit 37,5 % im Keine-Intervention-Arm höher ist als im Nirsevimab-Arm mit 29,9 %, unterscheidet sich die Gesamtrate bei den Jungen signifikant zwischen den Studienarmen zu Ungunsten von Nirsevimab (44,9 % gegenüber 32,7 %, $p = 0,0470$) (siehe Tabelle 4-61). Da sowohl den Mädchen als auch den Jungen Nirsevimab lediglich an Tag 1 der Studie injiziert und die UE während der gesamten Zeit bis zum Data Cut-Off dokumentiert wurden, handelt es sich nicht um eine relevante Effektmodifikation. Dies gilt auch für die Betrachtung der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, bei der einzig in Deutschland ein signifikanter Unterschied zwischen Nirsevimab (23,7 %) und keiner Intervention (8,1 %) besteht ($p = 0,0271$) (siehe Tabelle 4-61).

Fazit

Trotz der Vielzahl der durchgeführten Subgruppenanalyse und des resultierenden Problems des multiplen Testens (Annahme, dass ein falsch positives Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen nachgewiesen wird, siehe Abschnitt 4.2.5.5) weisen nur wenige Interaktionsterme einen p -Wert $< 0,05$ auf. Da bei keine der näher betrachteten Subgruppenanalysen eine relevante Effektmodifikation angenommen wird, bestehen die unter Abschnitt 4.3.1.3.1 bis Abschnitt 4.3.1.3.4 aufgeführten Vorteile von Nirsevimab für alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie MEDLEY (D5290C00005, NCT03959488)

- Studienberichte: [31-33]
- Studienregistereinträge: [22-24]
- Publikationen: keine

Studie D5290C00003 (NCT02878330)

- Studienbericht: [17]
- Studienregistereinträge: [25-27]
- Publikation: [34]

Studie HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)

- Studienbericht: [35]
- Studienregistereinträge: [28-30]
- Publikation: [36]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie MEDLEY für die Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie und damit um Evidenz der Stufe Ib. Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Darüber hinaus sind die Ergebnisse aufgrund der Studiendauer von 360 Tagen für die erste RSV-Saison als robust zu werten.

In der Studie MEDLEY wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Die untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Wie auch auf Studienebene lässt sich auf Endpunktebene durchgängig ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Die dargestellten Endpunkte sind allesamt als valide anzusehen. Zur Beantwortung der Fragestellung 1A wurde im vorliegenden Dossier neben der gesamten MEDLEY-Studienpopulation ebenfalls eine Teilpopulation dargestellt. Diese Teilpopulation umfasst die Kinder, die gemäß den damaligen deutschen Empfehlungen eindeutig für Palivizumab geeignet sind [7, 8] und somit mit hoher Sicherheit der Fragestellung 1A mit Palivizumab als zVT zuzuordnen sind (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Dies gewährleistet eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDLEY auf den deutschen Versorgungskontext.

Für Fragestellung 2A beruht die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der Studien D5290C00003 und HARMONIE sowie deren meta-analytischer Zusammenfassung. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien und damit um Evidenz der Stufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Darüber hinaus sind aufgrund der Dauer der Studien von mindestens einer RSV-Saison (im Falle der abgeschlossenen Studie D5290C00003 beträgt die Beobachtungsdauer 360 Tage) die Ergebnisse als robust zu werten.

Bei der Studie D5290C00003 wurde Nirsevimab mit Placebo und bei der Studie HARMONIE mit keiner Intervention verglichen. Durch eine angemessene Versorgung der Studienteilnehmer im Falle einer Infektion, die mittels einer bedarfsgerechten Begleitbehandlung gewährleistet wurde, ist die zVT beobachtendes Abwarten jeweils adäquat umgesetzt. Die in beiden Studien untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität jeweils als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Wie auch auf Studienebene lässt sich auf Endpunktebene durchgängig ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Die einzige Ausnahme bilden die Endpunkte zur Sicherheit bei der Studie

HARMONIE (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Insgesamt sind die dargestellten Endpunkte allesamt als valide anzusehen.

Zur Beantwortung der Fragestellung 2A wurden die gesamte Studienpopulation sowie eine Teilpopulation der Studie D5290C00003 dargestellt. Die Kinder der Teilpopulation kennzeichnet ein Gewicht unter fünf Kilogramm zu Beginn der Studie, sodass diese Kinder mit 50 mg die korrekte Dosierung von Nirsevimab erhalten haben. Bei der Gesamtpopulation wurden die Kinder mit einem Gewicht ab fünf Kilogramm unterdosiert, da sie anstelle der zulassungskonformen 100 mg ebenfalls 50 mg Nirsevimab injiziert bekamen. Die Studie D5290C00003 schloss gesunde Frühgeborene mit einem GA von 29 Wochen bis 34 Wochen plus sechs Tage ein, die somit trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion gemäß der deutschen Kriterien vor der Zulassung von Nirsevimab nicht für Palivizumab geeignet waren und daher der Fragestellung 2A zuzuordnen sind (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Teilpopulation der Studie D5290C00003 daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Aufgrund der Nicht-Eignung der Kinder für Palivizumab innerhalb der Fragestellung 2A lautet die korrekte zVT beobachtendes Abwarten. Diese zVT kann in der Studie D5290C00003 als hinreichend umgesetzt betrachtet werden, da die Kinder zu Beginn eine Placebo-Gabe erhielten und danach im Krankheitsfall angemessen versorgt und behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für die Fragestellung 2A wurden ebenfalls die Ergebnisse der Studie HARMONIE für alle Frühgeborenen mit einem GA von 29 bis 35 Wochen (Dossierpopulation) dargestellt. Aufgrund der Nicht-Eignung der Kinder für Palivizumab innerhalb der Fragestellung 2A lautet die korrekte zVT beobachtendes Abwarten. Diese zVT kann in der Studie HARMONIE als hinreichend umgesetzt betrachtet werden, da die Kinder keine Intervention erhielten und danach im Krankheitsfall angemessen versorgt und behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da das Design der Studien D5290C00003 und HARMONIE z. B. hinsichtlich der Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte sowie die Charakteristika der eingeschlossenen Kinder der Teilpopulation bzw. Dossierpopulation ausreichend vergleichbar waren (siehe Abschnitt 4.2.5.3), konnte eine aggregierte meta-analytische Auswertung durchgeführt werden. Aufgrund dessen liegt für die Fragestellung 2A zusätzlich Evidenz der Stufe Ia vor.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse der Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE eine hohe Aussagekraft und sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT bei der Fragestellung 1A (MEDLEY) und Fragestellung 2A (D5290C00003 und HARMONIE) geeignet. Da es sich bei allen Studien um RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- und größtenteils ebenfalls auf Endpunktebene handelt, sind die Aussagen zum Zusatznutzen bei der **Fragestellung 1A als Hinweis** und bei der **Fragestellung 2A** aufgrund der vorliegenden Meta-Analyse **als Beleg** zu werten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Beim RSV handelt es sich um das bedeutendste Atemwegspathogen bei Kindern: Nahezu jedes Kind infiziert sich in seinen ersten zwei Lebensjahren mit dem RSV [1]. Das RSV kann zu einer schweren und potenziell lebensgefährlichen Infektion der unteren Atemwege führen [1]. 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 [2]. Bestimmte Kinder haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und sind daher besonders vulnerabel. Zu dieser Gruppe mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion gehören z. B. Frühgeborene mit einem GA \leq 35 Wochen sowie Kinder mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD, Trisomie 21 oder einer Immunschwäche (siehe Modul 3A).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Fragestellung:

Was ist der Nutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison?

In der Behandlungssituation bis September 2023 (dem Zeitpunkt des Markteintritts von Nirsevimab) war für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe zugelassen [4]. Allerdings kommt die Prophylaxe mit Palivizumab nicht für alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion infrage. Lediglich für Kinder mit einer BPD und einem hämodynamisch relevanten CHD sowie Frühgeborene mit einem Alter von unter sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison und einem GA ≤ 35 Wochen ist Palivizumab zugelassen [4]. Durch die Empfehlungen vor Zulassung von Nirsevimab bestand die Möglichkeit einer RSV-Prophylaxe mit dem Antikörper Palivizumab, der während der RSV-Saison monatlich verabreicht werden muss, bei Frühgeborenen sogar nur für diejenigen mit einem GA von < 29 Wochen (siehe Abschnitt 4.2.1 zur Studienpopulation, Seite 33 sowie Modul 3A). Für die Frühgeborenen mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen sowie für Kinder mit anderen Risikofaktoren als BPD oder CHD stellt Nirsevimab trotz erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion die einzige Möglichkeit zur Prophylaxe dar, da Palivizumab bei diesen Kindern nicht geeignet ist, sodass sich zwei Fragestellungen mit unterschiedlichen zVT abhängig von der Eignung für eine Prophylaxe mit Palivizumab ergeben:

Fragestellung 1A: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, für die eine Prophylaxe mit Palivizumab die geeignete zVT darstellt?

Fragestellung 2A: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, für die beobachtendes Abwarten die geeignete zVT darstellt?

Aus diesem Grund wird ein Zusatznutzen für die beiden Fragestellungen separat abgeleitet und ein abschließendes Fazit für den Zusatznutzen von Nirsevimab für die Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison gezogen. Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der beiden Fragestellungen zusammengefasst.

Fragestellung 1A

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, die für Palivizumab geeignet sind, wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studie MEDLEY abgeleitet. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY können vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-73: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert	
MEDLEY – Teilpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,48 [0,07; 3,38] 0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4622 0,4624 0,5057	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,48 [0,07; 3,38] 0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4622 0,4624 0,5057	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	1,42 [0,15; 13,50] 1,43 [0,15; 13,85] 0,4 [-1,8; 2,6]	0,7604 0,7602 0,7442	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	0,99 [0,87; 1,12] 0,96 [0,57; 1,61] -0,8 [-10,3; 8,8]	0,8767 0,8773 0,8769	
Schwere UE	0,92 [0,55; 1,55] 0,91 [0,49; 1,68] -1,2 [-9,2; 6,7]	0,7555 0,7561 0,7589	
SUE	0,88 [0,58; 1,32] 0,84 [0,50; 1,44] -2,9 [-12,2; 6,4]	0,5304 0,5329 0,5393	
AESI: Hypersensibilität ^{1,2}	-	-	
AESI: Thrombozytopenie ²	2,38 [0,12; 49,12] 2,39 [0,11; 50,21] 0,6 [-1,1; 2,3]	0,5752 0,5746 0,5031	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ^{1,2}	-	-	
AESI: NOCD	1,43 [0,06; 34,74] 1,43 [0,06; 35,34] 0,2 [-1,4; 1,7]	0,8275 0,8274 0,8156	
Therapieabbruch aufgrund von UE ¹	-	-	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Herzerkrankungen; PT: Jeglicher	0,38 [0,15; 0,93] 0,36 [0,14; 0,93] -5,4 [-11,0; 0,2]	0,0350 0,0353 0,0594	Kein größerer oder geringerer Schaden

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
MEDLEY – Gesamtpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,67 [0,15; 2,97] 0,67 [0,15; 3,00] -0,3 [-1,6; -0,9]	0,5969 0,5970 0,6181	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,50 [0,07; 3,54] 0,50 [0,07; 3,57] -0,3 [-1,3; 0,7]	0,4892 0,4893 0,5275	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	2,48 [0,29; 21,10] 2,49 [0,29; 21,39] 0,5 [-0,5; 1,4]	0,4070 0,4064 0,3212	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,02 [0,94; 1,12] 1,08 [0,80; 1,46] 1,6 [-4,6; 7,8]	0,6180 0,6147 0,6166	
Schwere UE	0,99 [0,63; 1,57] 0,99 [0,60; 1,63] -0,1 [-3,9; 3,7]	0,9666 0,9666 0,9667	
SUE	1,04 [0,73; 1,50] 1,05 [0,69; 1,59] 0,5 [-4,0; 5,1]	0,8218 0,8216 0,8205	
AESI: Hypersensibilität ²	1,49 [0,06; 36,41] 1,49 [0,06; 36,66] 0,1 [-0,5; 0,7]	0,8076 0,8076 0,7934	
AESI: Thrombozytopenie ²	2,48 [0,12; 51,49] 2,49 [0,12; 51,94] 0,2 [-0,4; 0,9]	0,5573 0,5571 0,4828	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ^{1,2}	-	-	
AESI: NOCD	2,48 [0,12; 51,49] 2,49 [0,12; 51,94] 0,2 [-0,4; 0,9]	0,5573 0,5571 0,4828	
Therapieabbruch aufgrund von UE	1,49 [0,06; 36,41] 1,49 [0,06; 36,66] 0,1 [-0,5; 0,7]	0,8076 0,8076 0,7934	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,36 [0,18; 0,72] 0,34 [0,17; 0,71] -3,8 [-6,7; -0,9]	0,0040 0,0040 0,0098	Kein größerer oder geringerer Schaden

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
¹ Es traten keine Ereignisse auf. ² Es werden Ergebnisse der Erhebung der AESI basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes dargestellt. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio (Morbidität) bzw. Risk Ratio (Sicherheit); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität

Nirsevimab schützt die Kinder in der Studie MEDLEY hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI und einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Beide Ereignisse traten nur bei zwei Kindern (0,8 %) des Nirsevimab-Arms der MEDLEY – Teilpopulation auf; bei der MEDLEY – Gesamtpopulation wurden vier (0,6 %) RSV-bedingte LRTI und zwei (0,3 %) RSV-bedingte Hospitalisierungen verzeichnet. Dadurch werden z. B. auch Aufenthalte auf der Intensivstation vermieden. Unterschiede zwischen Nirsevimab und Palivizumab zeigen sich nicht, sodass kein Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie abgeleitet wird.

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

Hinsichtlich der erhobenen Endpunkte zur Sicherheit unterscheidet sich Nirsevimab nicht von Palivizumab als Vergleichstherapie. Es besteht kein geringerer oder höherer Schaden von Nirsevimab gegenüber Palivizumab hinsichtlich der Kategorie Sicherheit. Bei Nirsevimab handelt es sich um einen gut verträglichen Antikörper, der zudem durch die nur einmalige Injektion die Behandlungsbelastung für die Kinder minimiert und dabei gleichzeitig über die gesamte Saison vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion schützt.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab

Nirsevimab schützt Kinder mit einem erhöhten Risiko effektiv vor RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei gut verträglich. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie MEDLEY und somit für Kinder mit einer Eignung für Palivizumab nachgewiesen. Eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist bezüglich der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion und der Sicherheit mit Palivizumab als zVT vergleichbar. Damit der Schutz von Palivizumab während der gesamten RSV-Saison besteht, muss der Antikörper allerdings jeden Monat verabreicht werden, wohingegen bei Nirsevimab eine einmalige Gabe zu Beginn der RSV-Saison ausreicht. Dieser Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab kann im Kontext einer durch das Studienpersonal begleiteten RCT nicht abgebildet werden. Die gute Compliance innerhalb der Studie MEDLEY stellt eine ausreichend protektive Palivizumab-Konzentration im Serum sicher und reduziert die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund von verpassten oder verspäteten Palivizumab-Gaben. Im Versorgungsalltag sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund verpasster und / oder verspäteter Palivizumab-Gaben zu erwarten [9, 10], die bei Nirsevimab

durch die einmalige Injektion nicht auftreten. Daher sind im Praxisalltag häufiger schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei einem Einsatz von Palivizumab als bei einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab zu erwarten. Aufgrund der guten Compliance innerhalb einer Studie und der Größe der Studienpopulation sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege bei der Studie MEDLEY im Palivizumab-Arm unwahrscheinlich – ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bezüglich der realen Wirksamkeit kann nicht quantifiziert werden.

Daher ergibt sich für die Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

Fragestellung 2A

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht für Palivizumab geeignet sind, wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studien D5290C00003 und HARMONIE abgeleitet. Die Studienergebnisse können vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Verabreichung eines Placebos bzw. keiner Intervention gilt als adäquate Umsetzung der zVT beobachtendes Abwarten, da die Kinder im Krankheitsfall aufgrund der fehlenden Einschränkungen bei der Begleittherapie bestmöglich behandelt werden konnten. Zusätzlich wurde für die Ableitung des Zusatznutzens bei der Fragestellung 2A eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) vorgenommen.

Tabelle 4-74: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
D5290C00003 – Teilpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,14 [0,06; 0,31]	< 0,0001	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
	0,13 [0,05; 0,29]	< 0,0001	
	-7,7 [-11,1; -4,3]	< 0,0001	
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,12 [0,03; 0,41]	0,0008	
	0,11 [0,03; 0,40]	0,0007	
	-4,0 [-6,4; -1,5]	0,0016	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	0,34 [0,06; 2,00] 0,33 [0,06; 2,01] -0,7 [-2,0; 0,6]	0,2303 0,2303 0,2849	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,00 [0,94; 1,06] 0,98 [0,66; 1,45] -0,3 [-5,3; 4,8]	0,9138 0,9141 0,9139	
Schwere UE	0,48 [0,32; 0,72] 0,44 [0,28; 0,69] -7,8 [-12,4; -3,1]	0,0004 0,0004 0,0010	
SUE	0,58 [0,42; 0,79] 0,52 [0,36; 0,76] -8,9 [-14,4; -3,5]	0,0006 0,0007 0,0012	
AESI: Hypersensibilität	2,52 [0,12; 52,35] 2,53 [0,12; 52,84] 0,3 [-0,5; 1,0]	0,5500 0,5498 0,4746	
AESI: Thrombozytopenie ¹	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes	-	-	
AESI: NOCD	0,10 [0,00; 2,09] 0,10 [0,00; 2,09] -0,8 [-1,9; 0,3]	0,1383 0,1378 0,1637	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums; PT: Nasenverstopfung	2,32 [1,19; 4,52] 2,43 [1,21; 4,89] 4,6 [1,5; 7,6]	0,0139 0,0128 0,0036	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Abdominalschmerz	0,31 [0,10; 0,95] 0,31 [0,10; 0,95] -1,9 [-3,9; 0,1]	0,0409 0,0408 0,0681	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Leistenbruch	0,13 [0,03; 0,59] 0,12 [0,03; 0,58] -2,4 [-4,4; -0,5]	0,0085 0,0083 0,0151	
<i>Häufige schwere UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,40 [0,26; 0,63] 0,37 [0,23; 0,60] -8,3 [-12,7; -3,9]	< 0,0001 < 0,0001 0,0002	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,25 [0,09; 0,73] 0,25 [0,08; 0,72] -2,6 [-4,8; -0,4]	0,0111 0,0110 0,0235	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Infektion der unteren Atemwege	0,37 [0,15; 0,90] 0,36 [0,14; 0,90] -2,4 [-4,8; -0,0]	0,0286 0,0286 0,0493	
<i>Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,50 [0,35; 0,72] 0,45 [0,30; 0,69] -9,0 [-14,0; -3,9]	0,0002 0,0002 0,0005	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,31 [0,14; 0,68] 0,30 [0,14; 0,68] -3,8 [-6,7; -1,0]	0,0036 0,0035 0,0090	
D5290C00003 – Gesamtpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI	0,27 [0,17; 0,44] 0,25 [0,15; 0,42] -6,9 [-9,7; -4,1]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,20 [0,09; 0,45] 0,19 [0,08; 0,44] -3,3 [-5,5; -1,4]	0,0001 < 0,0001 0,0005	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	0,33 [0,06; 1,97] 0,33 [0,05; 1,97] -0,4 [-1,2; 0,3]	0,2236 0,2235 0,2805	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	0,99 [0,95; 1,04] 0,94 [0,68; 1,30] -0,7 [-4,4; 3,0]	0,7162 0,7185 0,7165	
Schwere UE	0,64 [0,46; 0,87] 0,60 [0,42; 0,86] -4,6 [-8,0; -1,2]	0,0053 0,0056 0,0088	
SUE	0,66 [0,51; 0,86] 0,62 [0,45; 0,84] -5,8 [-9,7; -1,9]	0,0022 0,0024 0,0038	
AESI: Hypersensibilität	0,82 [0,20; 3,44] 0,82 [0,20; 3,46] -0,1 [-0,9; 0,7]	0,7913 0,7913 0,7975	
AESI: Thrombozytopenie ¹	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ¹	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
AESI: NOCD	0,49 [0,12; 1,97] 0,49 [0,12; 1,98] -0,4 [-1,3; 0,5]	0,3182 0,3184 0,3634	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Abdominalschmerz	0,30 [0,11; 0,81] 0,29 [0,11; 0,81] -1,5 [-2,8; -0,1]	0,0180 0,0180 0,0361	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Leistenbruch	0,12 [0,03; 0,58] 0,12 [0,03; 0,58] -1,5 [-2,6; -0,3]	0,0080 0,0079 0,0153	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankung; PT: Durch Pilze verursachte Hautinfektion	0,31 [0,10; 0,94] 0,31 [0,10; 0,94] -1,2 [-2,4; 0,1]	0,0386 0,0386 0,0667	
<i>Häufige schwere UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,59 [0,42; 0,83] 0,56 [0,38; 0,81] -4,7 [-7,9; -1,4]	0,0024 0,0026 0,0047	Kein größerer oder geringerer Schaden
<i>Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,61 [0,45; 0,81] 0,57 [0,41; 0,79] -5,8 [-9,5; -2,2]	0,0008 0,0009 0,0018	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,47 [0,26; 0,86] 0,46 [0,25; 0,86] -2,3 [-4,4; -0,3]	0,0144 0,0145 0,0260	
HARMONIE – Dossierpopulation			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,16 [0,03; 0,70] 0,15 [0,03; 0,68] -3,05 [-5,36; -0,74]	0,0157 0,0141 0,0098	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,12 [0,02; 1,00] 0,12 [0,01; 0,98] -2,03 [-3,85; -0,20]	0,0503 0,0480 0,0297	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge ¹	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,08 [0,87; 1,33] 1,12 [0,81; 1,56] 2,68 [-4,92; 10,28]	0,4905 0,5445 0,4897	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Schwere UE	1,90 [0,58; 6,24] 1,92 [0,57; 6,45] 1,20 [-0,97; 3,37]	0,2910 0,4354 0,2779	
SUE	1,19 [0,57; 2,49] 1,20 [0,55; 2,60] 0,75 [-2,49; 3,99]	0,6516 0,8002 0,6504	
AESI: Hypersensibilität	4,75 [0,23; 98,47] 4,78 [0,23; 99,91] 0,63 [-0,24; 1,51]	0,3141 0,2658 0,1560	
AESI: Thrombozytopenie ¹	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ¹	-	-	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; PT: Rhinorrhö	0,30 [0,11; 0,80] 0,29 [0,10; 0,79] -3,76 [-6,66; -0,86]	0,0163 0,0175 0,0110	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,35 [1,02; 1,80] 1,49 [1,02; 2,17] 7,22 [0,49; 13,94]	0,0383 0,0456 0,0355	
Meta-Analyse: D5290C0003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation)			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,13 [0,05; 0,37] 0,12 [0,05; 0,34] -3,63 [-5,54; -1,72]	< 0,0001 < 0,0001 0,0002	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE	1,01 [0,95; 1,07] 1,06 [0,82; 1,36] 0,61 [-3,59; 4,82]	0,8465 0,6480 0,7752	Kein größerer oder geringerer Schaden
Schwere UE	0,55 [0,38; 0,81] 0,53 [0,34; 0,80] -0,41 [-2,38; 1,56]	0,0026 0,0029 0,6832	
SUE	0,65 [0,49; 0,87] 0,61 [0,43; 0,85] -1,77 [-4,55; 1,02]	0,0035 0,0038 0,2129	
AESI: Hypersensibilität	3,46 [0,41; 29,60] 3,48 [0,41; 29,87] 0,44 [-0,13; 1,01]	0,2565 0,2556 0,1301	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; PT: Nasenverstopfung	1,84 [1,07; 3,15] 1,89 [1,08; 3,32] 2,27 [0,27; 4,28]	0,0267 0,0264 0,0264	Kein größerer oder geringerer Schaden
¹ Es traten keine Ereignisse auf. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio (Morbidität) bzw. Risk Ratio (Sicherheit); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil von Nirsevimab. Ein Zusatznutzen einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten ergibt sich für die Vermeidung RSV-bedingter LRTI und RSV-bedingter Hospitalisierungen – beides Kennzeichen eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion. Ein bedeutsamer Anteil an Kindern weist ein erhöhtes Risiko für diesen schweren Verlauf auf, war aber vor der Zulassung von Nirsevimab nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2). Für diese Kinder besteht außer einer unspezifischen, rein symptomatischen Behandlung der LRTI keine andere Therapieoption. Bei der Studie D5290C00003 sind 9 % der Kinder in der Teilpopulation, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt. Mit 9,5 % ist der Anteil in der Gesamtpopulation vergleichbar. Dem gegenüber stehen die Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab als RSV-Prophylaxe injiziert bekommen haben. Der Anteil an RSV-bedingten LRTI beträgt im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (RR: 0,14 [95%-KI: 0,06; 0,31], p-Wert: < 0,0001). Auch unter Berücksichtigung der mit Nirsevimab unterdosierten Kinder in der Gesamtpopulation (50 mg Nirsevimab anstelle von 100 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm an Tag 1) besteht der signifikante Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo bezüglich der RSV-bedingten LRTI ebenfalls in der Gesamtpopulation (RR: 0,27 [95%-KI: 0,17; 0,44], p-Wert: < 0,0001). Ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung besteht ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist sowohl für die Teilpopulation (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41], p-Wert: 0,0008) als auch für die Gesamtpopulation (RR: 0,20 [95%-KI: 0,09; 0,45], p-Wert: 0,0001) vorhanden. Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur drei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,5 % entspricht.

Die Studie HARMONIE bestätigt die Ergebnisse der Studie D5290C00003; es zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention, da signifikant weniger RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95%-KI: 0,03; 0,70], p-Wert: 0,0157).

Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Dossierpopulation nur zwei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,6 % entspricht.

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) zeigt analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienbene einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung gegenüber beobachtendem Abwarten um 87 % reduziert wird (RR: 0,13 [95%-KI: 0,05; 0,37], p-Wert: < 0,0001).

Aufgrund der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen als schwerwiegende Symptome einer RSV-Infektion wird für die Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

Dem Zusatznutzen von Nirsevimab aus dem Endpunkt Morbidität stehen keine Nachteile bei allen Kategorien der Sicherheit gegenüber. Folgende Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit ergaben sich sowohl für die Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003, der Dossierpopulation der Studie HARMONIE und, sofern durchgeführt, die meta-analytische Auswertung dieser beiden Studien: Die Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE sowie deren nähere Betrachtung auf SOC- und PT-Ebene ergeben eine mit Placebo bzw. keiner Intervention vergleichbare gute Verträglichkeit von Nirsevimab. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab ist sowohl unmittelbar nach der Injektion als auch bezogen auf die jeweilige Beobachtungsdauer (bei der Studie D5290C00003 360 Tage) mit dem Sicherheitsprofil von Placebo bzw. keiner Intervention vergleichbar. Die beobachteten Ereignisse entsprechen jeweils dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie eingeschlossenen Kinder. Auch die nur in Einzelfällen auftretenden AESI verdeutlichen die gute Verträglichkeit ebenfalls bei den Ereignissen, die in einem direkten Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen (könnten). Todesfälle, die nach Meinung des Prüfärztes nicht mit dem Prüfpräparat zusammenhängen, wurden nur in Einzelfällen und nur in der Studie D5290C00003 in beiden Behandlungsarmen beobachtet.

Bei Nirsevimab handelt es sich um einen gut verträglichen Antikörper, dessen Sicherheitsprofil mit beobachtendem Abwarten vergleichbar ist. Dabei muss Nirsevimab nur einmalig verabreicht werden, minimiert somit die Behandlungsbelastung für die Kinder und schützt die Kinder gleichzeitig über die gesamte Saison vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab

Nirsevimab schützt Kinder mit einem erhöhten Risiko effektiv vor RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei genauso gut verträglich wie Placebo bzw. keine Intervention. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 – und somit unabhängig von der

Dosierung – sowie für die Dossierpopulation der Studie HARMONIE nachgewiesen. Bestätigt wurden die Ergebnisse durch eine meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation). Das Ziel der Prophylaxe mit Nirsevimab ist die Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion, die durch LRTI und Hospitalisierungen gekennzeichnet sind. Sowohl die Anzahl an RSV-bedingten LRTI als auch an RSV-bedingten Hospitalisierungen wird durch Nirsevimab verglichen mit Placebo bzw. keiner Intervention signifikant reduziert. Für Kinder, die ein erhöhtes Risiko für diese schweren Verläufe aufweisen, aber nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet sind, ergibt sich daher durch eine Prophylaxe mit Nirsevimab ein beträchtlicher Zusatznutzen. Diesem Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität steht kein höherer oder geringerer Schaden von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit gegenüber. Für Nirsevimab wird daher gegenüber beobachtendem Abwarten ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Fazit zum Zusatznutzen von Nirsevimab

Nirsevimab ist ein Antikörper, der mit einer einzigen Gabe alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI schützt. Sowohl bei der Studie MEDLEY als auch bei der Studie D5290C00003 traten RSV-bedingte LRTI nur in Einzelfällen auf: Unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studie MEDLEY und lediglich 1,2 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 erkrankten an einer RSV-bedingten LRTI. Nirsevimab zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie Palivizumab und ist für Kinder, die für Palivizumab geeignet sind, eine hochwirksame Therapieoption. Dabei hat Nirsevimab gegenüber dem monatlich zu injizierenden Palivizumab den Vorteil, die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal weniger zu belasten und potenzielle Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege zu verhindern, da die RSV-Prophylaxe unabhängig von der Compliance ist. Für Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne Palivizumab-Eignung bietet eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab den einzigen Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI. Die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 hatten dadurch ein um 86 % geringeres Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,14 [95%-KI: 0,06; 0,31]).

Nirsevimab schützt ebenfalls alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Bei den Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE traten RSV-bedingte Hospitalisierungen nur in Einzelfällen auf: Jeweils unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studien MEDLEY und D5290C00003 sowie der Dossierpopulation der Studie HARMONIE mussten aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden. Bei der Studie D5290C00003 hatten die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation ein um 88 % geringeres Risiko aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41]), bei der Dossierpopulation der Studie HARMONIE war das Risiko um 84 % reduziert (RR: 0,16 [95%-KI: 0,034; 0,703], p-Wert: 0,0157). Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) ergab ein 87 %

geringeres Risiko gegenüber beobachtendem Abwarten (RR: 0,13 [95%-KI: 0,05; 0,37], p-Wert: < 0,0001), sodass der beträchtliche Zusatznutzen von Nirsevimab als belegt gilt.

Sofern doch eine RSV-bedingte LRTI auftrat bzw. die Kinder aufgrund einer RSV-LRTI hospitalisiert werden mussten, benötigten die mit Nirsevimab behandelten Kinder lediglich in einem Fall eine Behandlung auf der Intensivstation und nur in Einzelfällen wurde eine Beatmung erforderlich. Dagegen war bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne eine Prophylaxe häufiger eine intensivmedizinische Betreuung notwendig, wodurch Betten auf der Intensivstation und Beatmungsgeräte benötigt werden und ein höherer Aufwand für das medizinische Personal besteht. Dies wird durch Nirsevimab vermieden.

Neben dem Zusatznutzen bezüglich der Morbidität bietet Nirsevimab eine sehr gute Verträglichkeit. Nirsevimab zeigt sowohl gegenüber Palivizumab als auch gegenüber beobachtendem Abwarten eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von UE, schweren UE und SUE. Dies trifft sowohl auf den Zeitraum unmittelbar nach einer (Schein-)Injektion als auch auf jeweilige gesamte Beobachtungsdauer (bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 360 Tage) zu. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

Ergänzend zu den im vorliegenden Dossier dargestellten RCT MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE, die die Risikofaktoren BPD, hämodynamisch relevantem CHD und Frühgeburtlichkeit berücksichtigen, liegt mit der einarmigen Studie MUSIC Evidenz für immunsupprimierte oder immundefiziente Kinder, die aufgrund ihres Immunstatus ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufweisen, vor [11]. In der Studie MUSIC wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei Kindern im Rahmen ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison untersucht, die aufgrund einer Immundefizienz, einer Infektion mit dem HIV, einer vorherigen Organ- / Knochenmarkstransplantation oder einer immunsupprimierenden Therapie vulnerabel für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion waren. Die Kinder wiesen dabei keine weiteren Risikofaktoren wie BPD, hämodynamisch relevanter CHD oder Frühgeburtlichkeit (GA \leq 28 Wochen und jünger als ein Jahr oder GA zwischen 29 und 35 Wochen und jünger als ein halbes Jahr) auf. Bei der Studie MUSIC erhielten 48 der 100 teilnehmenden Kinder mit 50 bis 100 mg Nirsevimab die zulassungskonforme Dosierung für die erste RSV-Saison, wobei zwei dieser Kinder bereits vor ihrer zweiten RSV-Saison waren. Die Gabe von Nirsevimab schützte alle Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion – innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung traten keine RSV-bedingten LRTI auf. Dabei ist Nirsevimab auch bei immunkomprimierten Kindern gut verträglich: Nur bei zwei der 48 Kinder trat innerhalb eines Tages nach der Verabreichung von Nirsevimab ein UE auf, das aber nicht als schwer eingestuft wurde. Auch innerhalb der ersten Woche wurde nur bei elf Kindern ein UE dokumentiert [11].

Zusammenfassend schützt Nirsevimab mit einer einmaligen Gabe alle Kinder mit einem erhöhten Risiko hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der ersten RSV-Saison und ist dabei sehr gut verträglich. Für die **übergeordnete Fragestellung** des Dossiers besteht daher ein **Zusatznutzen von Nirsevimab** aufgrund der geringeren

Belastung, der Vermeidung von potenziellen Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit unabhängig von der Palivizumab-Eignung für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison. Bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion, die für Palivizumab geeignet sind, und somit für die **Fragestellung 1A** besteht für Nirsevimab ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Bei Kindern, die trotz vorliegender Risikofaktoren nicht für Palivizumab geeignet sind, und somit für die **Fragestellung 2A** wird aufgrund der Vorteile in der Kategorie Morbidität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Fragestellung 1A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<u>Fragestellung 2A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ (2013): Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol; 45(3):331-79.
2. Meissner HC (2003): Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J; 22(2):S40-5.
3. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2023): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 / Version 5.0. [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab.pdf.
7. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2018): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2017/2018. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab. [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf.
9. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ (2010): A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. J Manag Care Pharm; 16(1):46-58.
10. Wong SK, Li A, Lanctot KL, Paes B (2018): Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert Rev Respir Med; 12(1):27-42.
11. AstraZeneca (2023): Final Clinical Study Report - Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-042.

13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
14. 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.
15. Thorburn K (2009): Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*; 94(2):99-103.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-273.
17. MedImmune, LLC (2019): Clinical Study Report, Version 1.0, Final, D5290C00003. A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 22.12.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
19. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. (2018): Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*; 37(9):886-92.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Projekt A22-39). [Zugriff: 14.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Relugolix (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Projekt A22-108). [Zugriff: 14.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6183/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix_D-873.pdf.
22. AstraZeneca (2019): D5290C00005 2019-000201-69 (EudraCT Number) - ClinicalTrials.gov: A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) (NCT03959488). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03959488>
23. MedImmune, LLC, (2019): D5290C00005 - EU-CTR: A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) (2019-000201-69). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69
24. AstraZeneca (2019): 2019-000201-69 D5290C00005 - WHO ICTRP: A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) (NCT03959488). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959488>

25. MedImmune, LLC, (2016): D5290C00003 - ClinicalTrials.gov: A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (NCT02878330). Stand des Eintrags: 14.10.2019. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02878330>
26. MedImmune, LLC (2016): D5290C00003 - EU-CTR: A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (2016-001677-33). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001677-33
27. MedImmune, LLC, (2016): D5290C00003 - WHO ICTRP: A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (NCT02878330). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878330>
28. Sanofi Pasteur (2022): VAS00006 - ClinicalTrials.gov: Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life (NCT05437510). Stand des Eintrags: 10.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05437510>
29. Sanofi Pasteur (2022): VAS00006 - EU-CTR: A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE) (2022-000099-20). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20
30. Sanofi Pasteur (2022): U1111-1272-2514 2022-000099-20 VAS00006 - WHO ICTRP: A Phase IIIb Randomized Open-label Study of Nirsevimab (Versus no Intervention) in Preventing Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants (HARMONIE) (NCT05437510). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05437510>
31. AstraZeneca (2021): Interim Clinical Study Report - Primary Analysis, D5290C00005. A Phase 2/3 Randomised, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY).
32. AstraZeneca (2022): Interim Clinical Study Report - Season 2 Analysis, D5290C00005. A Phase 2/3 Randomised, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY).
33. AstraZeneca (2023): Clinical Study Report - Final Analysis, D5290C00005. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY).
34. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. (2020): Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*; 383(5):415-25.

35. Sanofi Pasteur (2023): VAS00006 HARMONIE - Primary CSR Version 1.0.
36. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. (2023): Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *New England Journal of Medicine*; 389(26):2425-35.
37. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Epidemiologisches Bulletin 1/2024. RKI-Ratgeber RSV-Infektionen. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/01_24.pdf?blob=publicationFile.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Information zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-042.
39. Resch B, Eber E, Ehringer-Schetitska D, Kiechl-Kohlendorfer U, Michel-Behnke I, Popow-Kraupp T, et al. (2019): Respiratory-Syncytial-Virus-Prophylaxe mit Palivizumab. *Pädiatrie & Pädologie*; 54(6):270-6.
40. MedImmune, LLC (2018): Protocol D5290C00003 Amendment 1 (25Jan2018; Final). A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants.
41. Ruggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. (2007): Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*; 25(31):5675-84.
42. Wise RP, Bonhoeffer J, Beeler J, Donato H, Downie P, Matthews D, et al. (2007): Thrombocytopenia: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*; 25(31):5717-24.
43. Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. (2010): Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*; 125(1):e35-51.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-76 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.12.2023	
Zeitsegment	1974 bis 18.12.2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien [13] – Zeile 11	
#	Suchbegriffe	Ergebnisanzahl
1	exp Human respiratory syncytial virus/	9.233
2	respiratory syncytial virus*.mp.	26.681
3	RSV.mp.	20.874
4	1 or 2 or 3	33.235
5	nirsevimab.mp.	193
6	MEDI8897.mp.	16
7	exp nirsevimab/	184
8	beyfortus.mp.	15
9	5 or 6 or 7 or 8	196
10	4 and 9	178
11	(random* or placebo* or double-blind*).mp.	2.529.722
12	10 and 11	34

Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.12.2023	
Zeitsegment	1946 bis 18.12.2023	
Suchfilter	Angepasster Filter für randomisierte Studien [13] – Zeile 10	
#	Suchbegriffe	Ergebnisanzahl
1	exp Respiratory Syncytial Virus, Human/	4.145
2	respiratory syncytial virus*.mp.	19.187
3	RSV.mp.	15.513
4	1 or 2 or 3	23.873
5	nirsevimab.mp.	76
6	MEDI8897.mp.	10
7	beyfortus.mp.	8
8	5 or 6 or 7	82
9	4 and 8	78
10	randomi*ed controlled trial.pt. or randomi*ed.mp. or placebo.mp.	1.161.940
11	9 and 10	11

Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.12.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnisanzahl
1	exp Human respiratory syncytial virus/	112
2	respiratory syncytial virus*.mp.	1.223
3	RSV.mp.	1.097
4	1 or 2 or 3	1.445
5	nirsevimab.mp.	18
6	MEDI8897.mp.	17
7	beyfortus.mp.	0
8	5 or 6 or 7	30
9	4 and 8	29

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-79 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	19.12.2023
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	13
EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.12.2023
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	6
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	19.12.2023
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	67 Treffer für 26 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	AstraZeneca (2020): D5290C00008 2021-003221-30 (EudraCT Number) - A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age - ClinicalTrials.gov (NCT04484935). Stand des Eintrags: 15.11.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04484935	A4
2	AstraZeneca (2023): D5290C00009 - A Phase III Single-Arm Open-Label Study to Evaluate the Safety PK ADA and Anti RSV nAb Following Administration of 2 Doses of Nirsevimab Given 5 to 6 Months Apart in Infants With CHD, CLD, Immunocompromise, Down Syndrome, or Born Pre-Term in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT06042049). Stand des Eintrags: 18.11.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06042049	A4
3	AstraZeneca (2021): D5290C00007 - A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults - ClinicalTrials.gov (NCT04840849). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04840849	A1
4	AstraZeneca (2019): D5290C00005 2019-000201-69 (EudraCT Number) - A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) - ClinicalTrials.gov (NCT03959488). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03959488	Einschluss
5	MedImmune LLC (2016): D5290C00003 - A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants - ClinicalTrials.gov (NCT02878330). Stand des Eintrags: 14.10.2019. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02878330	Einschluss
6	AstraZeneca (2021): D5290C00006 2021-005075-38 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab, a Monoclonal Antibody With Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China -	A6

#	Titel	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT05110261). Stand des Eintrags: 18.11.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05110261	
7	AstraZeneca (2019): D5290C00004 2019-000114-11 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) - ClinicalTrials.gov (NCT03979313). Stand des Eintrags: 18.06.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03979313	A1
8	MedImmune LLC (2014): D5290C00002 - A Phase 1b/2a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants - ClinicalTrials.gov (NCT02290340). Stand des Eintrags: 19.09.2018. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02290340	A2
9	Sanofi Pasteur (2022): VAS00006 - Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life (NCT05437510). Stand des Eintrags: 10.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05437510	Einschluss
10	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil (2023): ENVIE 2023-A01803-42 (Other Identifier: ID-RCB) - Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis - ClinicalTrials.gov (NCT06030505). Stand des Eintrags: 19.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06030505	A4
11	MedImmune LLC (2014): D5290C00001 - A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02114268). Stand des Eintrags: 28.11.2016. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02114268	A1
12	Yale University (2023): 2000036550 1R01AI179874-01 (Other Grant/Funding Number: NIH) - Real-World Effectiveness of Perinatal RSV Immunoprophylaxis - ClinicalTrials.gov (NCT06172660). Stand des Eintrags: 15.12.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06172660	A4
13	Association Clinique Thérapeutique Infantile du val de Marne (2023): OVNI - National Observatory of Children Hospitalized for Bronchiolitis - ClinicalTrials.gov (NCT06112132). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06112132	A4
EU-CTR		
14	AstraZeneca AB (2023): D5290C00006 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab, a Monoclonal Antibody With Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China - EU-CTR (2021-005075-38). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005075-38	A6
15	AstraZeneca AB (2021): D5290C00008 - A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and	A4

#	Titel	Ausschlussgrund
	Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age - EU-CTR (2021-003221-30). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003221-30	
16	MedImmune, LLC (2019): D5290C00004 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) - EU-CTR (2019-000114-11). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000114-11	A1
17	MedImmune, LLC (2019): D5290C00005 - A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) - EU-CTR (2019-000201-69). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69	Einschluss
18	Sanofi Pasteur (2022): VAS00006 - A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE) - EU-CTR (2022-000099-20). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20	Einschluss
19	MedImmune, LLC (2016): D5290C00003 - A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants. - EU-CTR (2016-001677-33). [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001677-33	Einschluss
WHO-ICTRP		
20	AstraZeneca Ab (2023): D5290C00006 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab, a Monoclonal Antibody With Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China - CHIMES CHina Immunisation with Medi8997 for Efficacy and Safety - WHO ICTRP (EUCTR2021-005075-38-Outside-EU/EEA). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005075-38-Outside-EU/EEA	A6
21	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil (2023): ENVIE 2023-A01803-42 - Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis - WHO ICTRP (NCT06030505). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06030505	A4
22	jRct Inquiries Iqvia contact person (2023): A Phase III, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Anti-Drug Antibody, and Anti-RSV Neutralizing Antibody Following Administration of 2 Doses of Nirsevimab Given 5 to 6 Months Apart in Infants with Congenital Heart Disease, Chronic Lung Disease, Immunocompromise, Down Syndrome, or Born Pre-Term in Japan - JUBILUS - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031230256). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230256	A4
23	AstraZeneca (2023): D5290C00009 - A Phase III Single-Arm Open-Label Study to Evaluate the Safety PK ADA and Anti RSV nAb Following Administration of 2	A4

#	Titel	Ausschlussgrund
	Doses of Nirsevimab Given 5 to 6 Months Apart in Infants With CHD, CLD, Immunocompromise, Down Syndrome, or Born Pre-Term in Japan - WHO ICTRP (NCT06042049). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06042049	
24	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company (2022): U1111-1272-2514 2022-000099-20 VAS00006 - A Phase IIIb Randomized Open-label Study of Nirsevimab (Versus no Intervention) in Preventing Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants (HARMONIE) - WHO ICTRP (NCT05437510). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05437510	Einschluss
25	Sanofi Pasteur (2022): 2022-000099-20-FR VAS00006 - A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE) - HARMONIE - WHO ICTRP (EUCTR2022-000099-20-DE). Stand des Eintrags: 03.01.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000099-20-DE	Einschluss
26	AstraZeneca (2022): D5290C00004 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) - WHO ICTRP (NCT05238974). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238974	A1
27	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2021): M20-429 - A Single Arm, Open-Label, Phase 1b Trial of Epcoritamab in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Aggressive Mature B-cell Neoplasms - Mature B-cell Neoplasms: Phase 1 Study of Epcoritamab in Pediatric Patients - WHO ICTRP (2021-004555-16). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004555-16-ES	A1
28	AstraZeneca (2021): D5290C00006 2021-005075-38 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab, a Monoclonal Antibody With Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China - WHO ICTRP (NCT05110261). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05110261	A6
29	AstraZeneca Ab (2021): NCT04484935 2021-003221-30-ES D5290C00008 - A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children = 24 Months of Age - MUSIC - WHO ICTRP (EUCTR2021-003221-30-PL). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003221-30-PL	A4
30	AstraZeneca Ab (2021): D5290C00008 NCT04484935 - A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children = 24 Months of Age - MUSIC - WHO ICTRP (EUCTR2021-003221-30-BE). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003221-30-BE	A4
31	AstraZeneca Ab (2021): NCT04484935 D5290C00008 - A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children = 24 Months of Age - MUSIC - WHO ICTRP	A4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Titel	Ausschlussgrund
	(EUCTR2021-003221-30-ES). Stand des Eintrags: 03.11.2021. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003221-30-ES	
32	AstraZeneca (2021): D5290C00007 - A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults - WHO ICTRP (NCT04840849). Stand des Eintrags: 02.12.2021. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840849	A1
33	AstraZeneca (2020): D5290C00008 - A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children = 24 Months of Age - WHO ICTRP (NCT04484935). Stand des Eintrags: 02.03.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484935	A4
34	MedImmune, Llc (2019): NCT03979313 JapicCTI-194878 2019-000114-11 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080224798). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224798	A1
35	MedImmune, Llc (2019): NCT03959488 JapicCTI-194879 2019-000201-69 - A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2080224799). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224799	Einschluss
36	MedImmune, Llc (2019): D5290C00004 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) - WHO ICTRP (EUCTR2019-000114-11-LV). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000114-11-LV	A1
37	MedImmune, Llc (2019): D5290C00005 - A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) - WHO ICTRP (EUCTR2019-000201-69-BE). Stand des Eintrags: 05.07.2021. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000201-69-BE	Einschluss
38	AstraZeneca (2019): 2019-000114-11 D5290C00004 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) - WHO ICTRP (NCT03979313). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979313	A1
39	AstraZeneca (2019): 2019-000201-69 D5290C00005 - A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) - WHO ICTRP (NCT03959488). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959488	Einschluss

#	Titel	Ausschlussgrund
	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959488	
40	MedImmune LLC (2016): D5290C00003 - A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants - WHO ICTRP (NCT02878330). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878330	Einschluss
41	MedImmune, Llc (2016): 2016-001677-33-GB D5290C00003 - A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants. - WHO ICTRP (EUCTR2016-001677-33-ES). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-ES	Einschluss
42	MedImmune, Llc (2016): 2016-001677-33-GB D5290C00003 - A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants. - WHO ICTRP (EUCTR2016-001677-33-CZ). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-CZ	Einschluss
43	MedImmune, Llc (2016): D5290C00003 - A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants. - WHO ICTRP (EUCTR2016-001677-33-GB). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-GB	Einschluss
44	MedImmune LLC (2014): D5290C00002 - A Phase 1b/2a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants - WHO ICTRP (NCT02290340). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02290340	A2
45	MedImmune LLC (2014): D5290C00001 - A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults - WHO ICTRP (NCT02114268). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02114268	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-80 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MEDLEY

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie MEDLEY dient der Untersuchung der Sicherheit des monoklonalen, rekombinanten IgG-Antikörpers Nirsevimab zur Prävention von RSV-assoziierten Erkrankungen bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion, die für Palivizumab geeignet waren. Primäres Ziel dieser Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab bei der Verabreichung an Frühgeborenen (GA ≤ 35 Wochen), die ihre erste RSV-Saison erleben, und Kindern mit BPD oder CHD, die ihre erste und zweite RSV-Saison erleben. Bezüglich der Wirksamkeit und somit der Erfassung der Anzahl an RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen wurden keine Hypothesen generiert und die Ergebnisse sollten rein deskriptiv dargestellt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie MEDLEY ist eine pivotale, randomisierte, doppelblinde, Palivizumab-kontrollierte Phase-II/III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten und ggf. zweiten RSV-Saison. 925 Kinder vor ihrer ersten RSV-Saison wurden in eine von zwei Kohorten aufgenommen:</p> <p>(1) Frühgeborenen-Kohorte, die 615 Frühgeborene (≤ 35 GA) ohne BPD / CHD einschließt.</p> <p>(2) Kohorte mit BPD / CHD, die 310 Kinder mit BPD oder hämodynamisch relevantem CHD einschließt.</p> <p><u>Erste RSV-Saison, Frühgeborenen-Kohorte und Kohorte mit BPD / CHD</u></p> <p>In der ersten RSV-Saison wurden alle Kinder im Verhältnis 2:1 in den Nirsevimab-Arm (Gesamt n = 616, Frühgeborenen-Kohorte n = 407, Kohorte mit BPD / CHD n = 209) oder in den Palivizumab-Arm (Gesamt n = 309, Frühgeborenen-Kohorte n = 208, Kohorte mit BPD / CHD n = 101) randomisiert. Die Kinder im Nirsevimab-Arm erhielten eine einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab, gefolgt von vier einmal monatlich verabreichten intramuskulären Placebo-Injektionen. Die Dosis von Nirsevimab wurde nach Gewichtsklassen gestaffelt: 50 mg für Kinder mit einem Gewicht von < 5 kg oder 100 mg für Kinder mit einem Gewicht von ≥ 5 kg. Die Kinder im Palivizumab-Arm erhielten fünf einmal monatlich verabreichte intramuskuläre Dosen je 15 mg/kg Palivizumab. Der Beobachtungszeitraum betrug 360 Tage. Nach diesem Zeitraum endete die Studie für die Kinder in der Frühgeborenen-Kohorte, da sie vor der zweiten RSV-Saison im Gegensatz zu Kindern mit einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BPD und / oder einem angeborenen hämodynamisch relevanten CHD kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion mehr aufweisen. Dagegen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bei Kindern mit einer BPD und / oder einem CHD auch während ihrer zweiten RSV-Saison untersucht.</p> <p><u>Zweite RSV-Saison, ausschließlich Kohorte mit BPD / CHD</u></p> <p>Die zweite RSV-Saison umfasste 262 Kinder mit BPD / CHD der ersten RSV-Saison:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit BPD / CHD im Alter von ≤ 24 Monaten, die für die erste RSV-Saison in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurden, erhielten eine einmalige intramuskuläre Injektion von 200 mg Nirsevimab zu Beginn der zweiten Saison, gefolgt von vier einmal monatlich verabreichten Dosen Placebo (n = 180). • Kinder mit BPD / CHD im Alter von ≤ 24 Monaten, die für die erste RSV-Saison in den Palivizumab-Arm randomisiert wurden, wurden im Verhältnis 1:1 entweder auf Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert. Kinder im Nirsevimab-Arm erhielten eine einmalige intramuskuläre Injektion von 200 mg Nirsevimab zu Beginn der zweiten RSV-Saison, gefolgt von vier einmal monatlich verabreichten Dosen Placebo (n = 40). Die Kinder im Palivizumab-Arm erhielten fünf einmal monatlich verabreichte intramuskuläre Dosen je 15 mg/kg Palivizumab (n = 42). <p>Der Beobachtungszeitraum für die zweite RSV-Saison betrug 360 Tage nach Erhalt der ersten Dosis innerhalb der zweiten RSV-Saison.</p> <p><u>Erste und zweite RSV-Saison</u></p> <p>Für Kinder, die sich einer Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass nach Erhalt der ersten Dosis und vor Erhalt der fünften und somit letzten Dosis der Studienmedikation unterziehen mussten, galt sowohl in der ersten als auch in der zweiten RSV-Saison: Sofern die Kinder nach Meinung des Prüfarztes für eine intramuskuläre Injektion stabil genug waren, konnten sie eine Ersatzdosis der Studienmedikation, für die sie randomisiert wurden, unmittelbar nach der Operation erhalten. Alle weiteren Dosen sollten nach dem im Protokoll festgelegten Dosierungsschema verabreicht werden. Kinder, die in der zweiten RSV-Saison eine Ersatzdosis erhalten haben, wurden 360 Tage nach der Verabreichung Ersatzdosis weiterverfolgt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Amendment vom 31.03.2021 beinhaltet folgende relevante Änderungen verglichen mit dem Originalprotokoll:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aufgrund der COVID-19-Pandemie wurde die geplante Anzahl an Studienteilnehmern reduziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Hinzufügen einer Primäranalyse und einer Analyse für die zweite Saison, um frühere Bewertungen der Daten der ersten bzw. zweiten RSV-Saison zu ermöglichen.</p> <p>3. Entfernen der Side-by-Side-Wirksamkeits-Zusammenfassungen für zwei aufeinanderfolgende Saisons, da die Inzidenz von RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen (und der entsprechenden HRU) in der zweiten RSV-Saison voraussichtlich niedriger sein werden als in der ersten RSV-Saison. Die Kombination der Ereignisse aus der ersten und zweiten RSV-Saison bieten möglicherweise keinen Mehrwert gegenüber den einzelnen Darstellungen der beiden RSV-Saisons.</p> <p>4. Die HRU werden nur für Kinder mit mindestens einer RSV-bedingten LRTI (Protokoll-definiert) zusammengefasst. Andere Untergruppen wurden bei der Betrachtung der HRU und Caregiver Burden entfernt, da die COVID-19-Pandemie eine hohe Auswirkung auf die Anzahl von RSV-bedingten LRTI und Nicht-RSV-bedingten LRTI hat.</p> <p>Aufgrund der COVID-19-Pandemie wurden zudem unter anderem folgende Analyse im statistischen Analyseplan hinzugefügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie werden zusammengefasst und separat gelistet. • Bestätigte oder Verdachtsfälle von COVID-19 werden zusammengefasst und entsprechend als UE aufgeführt. <p>Durch ein Addendum zum statistischen Analyseplan vom 21.02.2022 wurde die Subgruppe Alter, die bereits als Randomisierungsstratum genutzt wurde (Alter: ≤ 3 Monate, > 3 Monate bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate), für die zweite RSV-Saison nicht berücksichtigt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Kinder, die die folgenden Kriterien erfüllten, waren zur Teilnahme an der Studie MEDLEY berechtigt:</p> <p>1. Frühgeborenen-Kohorte (Ausschluss von Kindern mit BPD oder hämodynamisch signifikantem CHD und exklusiv in Japan mit Trisomie 21): Frühgeborene in ihrem ersten Lebensjahr mit einem GA ≤ 35 Wochen, die gemäß den lokalen Richtlinien für Palivizumab geeignet sind. Dazu zählen auch Frühgeborene mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) unkomplizierten kleinen Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekten oder einem offenen Ductus arteriosus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> (b) Aortenstenose, Pulmonalstenose oder einer alleinigen Koarktation der Aorta.

		<p>2. Für die Kohorte mit BPD / CHD (einschließlich Trisomie 21 in Japan):</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Kinder mit BPD – Kinder in ihrem ersten Lebensjahr und mit einer BPD-Diagnose, die eine medizinische Intervention / Behandlung erfordert (d. h. zusätzlicher Sauerstoff, Bronchodilatoren oder Diuretika) innerhalb der letzten sechs Monate vor der Randomisierung. (b) Kinder mit CHD – Kinder in ihrem ersten Lebensjahr und mit einem dokumentierten, hämodynamisch relevantem CHD (nicht operiert oder teilweise korrigiert). Hinweis: Kinder mit hämodynamisch relevanten azyanotischen Herzläsionen müssen eine pulmonale Hypertonie (≥ 40 mmHg gemessener Druck in der Pulmonalarterie) oder die Notwendigkeit einer täglichen Medikation zur Behandlung des CHD aufweisen. <p>3. Kinder zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.</p> <p>4. Vorliegen der schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung und aller lokal erforderlichen Genehmigungen (z. B. Health Insurance Portability and Accountability Act in den USA oder die EU Data Privacy Directive in der Europäischen Union). Einholung der Zustimmung der Eltern oder eines anderen gesetzlichen Vertreters des Kindes bevor Untersuchungen, die mit der Studie zusammenhängen wie z. B. die Eingangsuntersuchung, durchgeführt werden.</p> <p>5. Die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter des Kindes waren in der Lage den Anforderungen des Studienprotokolls (inklusive der Beobachtungsphase und abhängig von der Einschätzung des Prüfarztes ebenfalls notwendige Visiten bei einer vorliegenden Erkrankung) zu verstehen und zu erfüllen.</p> <p>6. Die Kinder waren in einer Verfassung, die für eine Beendigung der Studie inklusive der jeweiligen Beobachtungsdauer für die erste (und ggf. zweite) RSV-Saison und somit eines Beobachtungszeitraums von einem Jahr nach Verabreichung der jeweiligen initialen Injektion (bei Kindern mit einer Auffrischdosis nach erfolgreicher Bypassoperation nach Erhalt der Auffrischinjektion) sprach.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Kinder, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Jegliches Fieber ($\geq 100,4$ °F [$\geq 38,0$ °C]), unabhängig von dem Verlauf) oder jegliche akute Krankheit innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung. 2. Jegliche Vorgeschichte einer LRTI oder aktiven LRTI vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung.
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Bekannte Vorgeschichte einer RSV-Infektion oder eine aktive RSV-Infektion vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung. 4. Hospitalisierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, es sei denn, die Entlassung wurde innerhalb von sieben Tage nach der Randomisierung erwartet. 5. Erfordernis einer mechanischen Beatmung, extrakorporalen Membranoxygenierung, CPAP oder andere mechanische Unterstützung der Atmung oder des Herzens zum Zeitpunkt der Randomisierung. 6. Voraussichtliche Herzoperation innerhalb von zwei Wochen nach der Randomisierung. 7. Überlebenswahrscheinlichkeit von unter sechs Monaten nach der Randomisierung. 8. Einnahme einer Studienmedikation. 9. Bekannte Nierenfunktionsstörungen. 10. Bekannte Leberfunktionsstörung einschließlich bekannter oder vermuteter aktiver oder chronischer Hepatitis-Infektion. 11. Klinisch relevante angeborene Atemwegeanomalie. 12. Chronische Krampfanfälle oder sich entwickelnde oder instabile neurologische Störungen. 13. Vorheriges (angenommenes oder tatsächliches) akut lebensbedrohliches Ereignis. 14. Bekannte Immundefizienz inklusive Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). 15. Eine vorliegende HIV-Infektion der Mutter (Ausnahme: das Kind ist nachweislich nicht infiziert). 16. Jegliche bekannte Allergie inklusive gegen Ig-Produkte oder Vorgeschichte einer allergischen Reaktion. 17. Einnahme von Palivizumab oder anderer monoklonaler RSV-Antikörper oder jeglicher RSV-Impfstoffe inklusive einer RSV-Impfung der Mutter. 18. (Geplante) Einnahme jeglicher monoklonaler oder polyklonaler Antikörper (z. B. Hepatitis-B-Ig, intravenöse Ig). 19. Jeglicher Zustand, der nach der Meinung des Prüfarztes die Auswertung der Studienmedikation, die Aussagen zur Sicherheit der Kinder oder der Studienergebnisse beeinträchtigen würde. 20. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie. 21. Kinder von Mitarbeitern des Sponsors oder eines Studienzentrums bzw. jeglicher Personen, die an der Planung der Studie beteiligt waren oder die mit diesen Personen unmittelbar verwandt sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es war geplant, die Studie in 33 verschiedenen Ländern durchzuführen. Letztendlich fand die Studie in 126 Studienzentren verteilt auf 25 Länder statt. Der nördlichen Hemisphäre wurden die folgenden Länder zugeordnet: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich. Die südliche Hemisphäre beinhaltete Südafrika. Die ursprünglich vorgesehenen Studienzentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Israel, Kolumbien, Neuseeland und Panama nahmen nicht teil.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Studie umfasste zwei RSV-Saisons, die separat betrachtet werden. Aus diesem Grund werden die Interventionen einzeln für die erste und zweite RSV-Saison angegeben.</p> <p><u>Erste RSV-Saison, Frühgeborenen- und BPD / CHD-Kohorte</u></p> <p>In der ersten RSV-Saison wurden alle Kinder im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert. Die genauere geplante Intervention des jeweiligen Behandlungsarm lautet wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab: Eine einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1 der Studie und somit vor Beginn der ersten RSV-Saison der Kinder. Bei Kindern mit einem Körpergewicht von < 5 kg wurden 50 mg verabreicht. Kinder mit einem Körpergewicht \geq 5 kg erhielten 100 mg Nirsevimab. Aufgrund der Verblindung folgten in den anschließenden vier Monaten (Tag 31, Tag 61, Tag 91 und Tag 121) jeweils eine intramuskuläre Injektion von Placebo. Für jede Injektion galt: Bei Kindern \geq 6,7 kg wurde zwecks Verblindung das Volumen auf zwei identische Spritzen verteilt und zwei Injektionen verabreicht. • Palivizumab: Eine intramuskuläre Injektion von Palivizumab an Tag 1 der Studie sowie an den vier darauffolgenden Monaten (Tag 31, Tag 61, Tag 91 und Tag 121) und somit zu Beginn und während der ersten RSV-Saison. Die Dosierung von Palivizumab sind 15 mg/kg, sodass das Injektionsvolumen von dem Körpergewicht des Kindes am Tag der Injektion abhing. Ab einem benötigten Volumen von 1,0 ml und somit einem Gewicht ab 6,7 kg wurden zwei Spritzen benötigt. <p>Alle intramuskulären Injektionen sollten in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels erfolgen.</p> <p>Für Kinder, die sich einer Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass nach Erhalt der ersten Dosis und vor Erhalt der fünften und somit letzten Dosis der Studienmedikation unterziehen mussten, galt: Sofern die Kinder nach Meinung des Prüfarztes für eine intramuskuläre Injektion stabil genug waren, konnten sie eine Ersatzdosis der Studienmedikation, die ihnen an Tag 1 verabreicht wurde, unmittelbar nach der Operation erhalten. Alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachfolgenden Dosen des Studienmedikaments wurden weiterhin nach dem im Protokoll festgelegten Dosierungsschema verabreicht. Bei Kindern, die während der gleichen Saison mehrere Operationen benötigen, wurde das unten beschriebene Dosierungs- und Zeitschema in Bezug auf die letzte Ersatzdosis befolgt.</p> <p>Ersatzdosis Nirsevimab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit einer Operation < 90 Tage nach der ersten Dosis und 50 mg Nirsevimab als Initialdosis erhielten einmalig Nirsevimab in einer Dosierung abhängig vom Körpergewicht zum Zeitpunkt der zu verabreichenden Ersatzdosis. • Kinder mit einer Operation < 90 Tage nach der ersten Dosis und 100 mg Nirsevimab als Initialdosis erhielten einmalig 100 mg Nirsevimab als Ersatzdosis. • Kinder mit einer Operation ≥ 90 Tage nach der ersten Dosis erhielten einmalig 50 mg Nirsevimab als Ersatzdosis. <p>Ersatzdosis Palivizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig vom Zeitpunkt der Operation erhielten die Kinder Palivizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg. <p><u>Zweite RSV-Saison, ausschließlich Kohorte mit BPD / CHD</u></p> <p>Während alle Kinder des Nirsevimab-Arms der Kohorte mit BPD / CHD der ersten RSV-Saison ebenfalls in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurden die Kinder des Palivizumab-Arms der ersten RSV-Saison der Kohorte mit BPD / CHD 1:1 auf die Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab für die zweite RSV-Saison randomisiert. Die genauere geplante Intervention des jeweiligen Behandlungsarm lautet wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab: Eine einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1 der Studie (Saison 2) und somit vor Beginn der zweiten RSV-Saison der Kinder. Alle Kinder erhielten Nirsevimab in einer Dosierung von 200 mg aufgeteilt auf zwei Spritzen injiziert. Aufgrund der Verblindung folgten in den anschließenden vier Monaten (Tag 31, Tag 61, Tag 91 und Tag 121) jeweils eine intramuskuläre Injektion von Placebo aufgeteilt auf zwei Spritzen. Für jede Injektion galt: Bei Kindern ≥ 13,4 kg wurden zwecks Verblindung Nirsevimab bzw. Placebo auf drei identische Spritzen verteilt. • Palivizumab: Eine intramuskuläre Injektion von Palivizumab an Tag 1 der Studie (zweite RSV-Saison) sowie an den vier darauffolgenden Monaten (Tag 31, Tag 61, Tag 91 und Tag 121) und somit zu Beginn und während der zweiten RSV-Saison. Die Dosierung von Palivizumab sind 15 mg/kg. Ab einem Gewicht von 13,4 kg wurden drei Spritzen benötigt. <p>Alle intramuskulären Injektionen sollten in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels erfolgen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Studienmedikament (Nirsevimab, Placebo oder Palivizumab) muss am selben Tag verabreicht werden, an dem das Studienmedikament zugewiesen wird. Sollte sich die Verabreichung des Prüfpräparats verzögern, sodass es nicht innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens verabreicht werden kann, muss das unverblindete Kontrollgremium unverzüglich benachrichtigt werden.</p> <p>Für Kinder, die sich einer Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass nach Erhalt der ersten Dosis und vor Erhalt der fünften und somit letzten Dosis der Studienmedikation unterziehen mussten, galt: Sofern die Kinder nach Meinung des Prüfarztes für eine intramuskuläre Injektion stabil genug waren, konnten sie eine Ersatzdosis der Studienmedikation, die ihnen an Tag 1 (Saison 2) verabreicht wurde, unmittelbar nach der Operation erhalten. Alle nachfolgenden Dosen des Studienmedikaments wurden weiterhin nach dem im Protokoll festgelegten Dosierungsschema verabreicht. Bei Kindern, die während der gleichen Saison mehrere Operationen benötigen, wurde das unten beschriebene Dosierungs- und Zeitschema in Bezug auf die letzte Ersatzdosis befolgt.</p> <p>Ersatzdosis Nirsevimab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit einer Operation < 90 Tage nach der ersten Dosis erhielten einmalig 200 mg Nirsevimab als Ersatzdosis. • Kinder mit einer Operation ≥ 90 Tage nach der ersten Dosis erhielten einmalig 100 mg Nirsevimab als Ersatzdosis. <p>Ersatzdosis Palivizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig vom Zeitpunkt der Operation erhielten die Kinder Palivizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg.
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab bei Frühgeborenen während ihrer ersten RSV-Saison und Kindern mit BPD oder CHD während ihrer ersten und zweiten RSV-Saison.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewertung der Serumkonzentration von Nirsevimab und Palivizumab. 2. Bewertung von der ADA-Antwort auf Nirsevimab und Palivizumab im Serum. 3. Deskriptive Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab bei Verabreichung einer einzelnen Dosis Nirsevimab (50 / 100 mg in der ersten oder 200 mg in der zweiten RSV-Saison) verglichen mit Palivizumab hinsichtlich der Reduzierung der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Ziele und Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewertung der HRU und Caregiver Burden bei Kindern im Nirsevimab-Arm und Palivizumab-Arm. 2. Bestimmung der Anti-RSV neutralisierenden Antikörper im Serum, die nach einer einmaligen Dosis von Nirsevimab im Vergleich zu fünf monatlichen Dosen Palivizumab nachweisbar sind. 3. Bewertung der Exposition gegenüber RSV durch serologische Messung verschiedener RSV-Proteine. 4. Bestimmung der Konzentration der maternalen Anti-RSV-Antikörper in der Experimental- und Kontrollgruppe. 5. Charakterisierung der Resistenz gegenüber Nirsevimab und Palivizumab durch genotypische und phänotypische Analysen. 6. Bewertung der RSV-bedingten LRTI verglichen mit Palivizumab nach Tag 151 und somit zwischen Tag 152 und Tag 361. <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab anhand des Auftretens aller therapiebedingter UE, therapiebedingter SUE, AESI und NOCD.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Serumkonzentrationen von Nirsevimab und Palivizumab und die dazugehörigen pharmakokinetische Parameter (Übersicht der Serumkonzentrationen sowie die Parameter gemessene maximale Konzentration, Fläche unter der Konzentration-gegen-Zeit-Kurve, augenscheinliche Clearance und Halbwertszeit) von Nirsevimab und Palivizumab. 2. Auftreten von ADA gegen Nirsevimab bzw. Palivizumab im Serum. 3. Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI und der RSV-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 150 Tagen nach der ersten Dosis für die erste und zweite RSV-Saison. <p>Explorative Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konzentration an neutralisierenden Anti-RSV-Antikörpern im Serum von Kindern, die Nirsevimab bzw. Palivizumab erhalten haben und eine Übersicht der Konzentrationen (konnte die Parameter geometrisches Mittel des Titters, geometrischer mittlerer Anstieg, gemessene maximale Konzentration, augenscheinliche Clearance und Halbwertszeit beinhalten). 2. Antikörper gegen die RSV-Proteine F, G oder N zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Veränderungen der

		<p>RSV-Antikörper-Konzentrationen, die auf eine Infektion mit RSV hindeuteten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Konzentration an RSV-Antigen-Antikörpern gegen unterschiedliche RSV-Antigene und eine Übersicht der Konzentrationen (konnte die Parameter geometrisches Mittel des Titers, geometrischer mittlerer Anstieg, Serokonversionsrate, augenscheinliche Clearance und Halbwertszeit beinhalten). 4. Umfang der HRU (z. B. Anzahl an Aufnahmen ins Krankenhaus und auf die Intensivstation sowie die Dauer der Aufenthalte; Anzahl an Kindern, die eine Unterstützung bei der Atmung oder zusätzlichen Sauerstoff benötigten, und die Dauer der unterstützenden Maßnahmen; Anzahl und Art der ambulanten Visiten (wie Notaufnahme, Notfallversorgung, Ambulanz), Anzahl an Verschreibungen von rezeptfreien Präparaten und die Dauer deren Einnahme) im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm. 5. Caregiver Burden (z. B. verpasste Arbeitstage der Eltern / Betreuer, Kinder nicht in der Betreuung) für Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI. 6. Analyse des Genotyps und der neutralisierenden Wirkung von Nirsevimab und Palivizumab bei unterschiedlichen RSV-Varianten. 7. Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI zwischen Tag 152 und Tag 361 in der ersten und zweiten RSV-Saison. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p><u>Erste RSV-Saison</u></p> <p>An Tag 1, Tag 15, Tag 31, Tag 61, Tag 91, Tag 121, Tag 151 sowie Tag 361 erfolgten ärztliche Untersuchungen der Kinder. Zu diesen Zeitpunkten und zusätzlich an Tag 8 (telefonisch) wurden die UE bewertet. Zwischen Tag 1 und Tag 151 standen die Familien und die Studienzentren durch zweiwöchentliche Telefonate zur Erhebung der Begleittherapie und UE in Kontakt. Zwischen Tag 151 und Tag 361 wurde einmal monatlich telefoniert.</p> <p>Den Kindern wurde zusätzlich bei den Tag 1-, Tag 31- (vor der Injektion), Tag 151- und Tag 361-Visiten Blut entnommen.</p> <p><u>Zweite RSV-Saison</u></p> <p>An Tag 1, Tag 15, Tag 31, Tag 61, Tag 91, Tag 121, Tag 151 sowie Tag 361 erfolgten ärztliche Untersuchungen der Kinder. Zu diesen Zeitpunkten und zusätzlich an Tag 8 (telefonisch) wurden die UE bewertet. Zwischen Tag 1 und Tag 151 standen die Familien und die Studienzentren durch zweiwöchentliche Telefonate zur Erhebung der Begleittherapie und UE in Kontakt. Zwischen Tag 151 und Tag 361 wurde einmal monatlich telefoniert.</p> <p>Den Kindern wurde zusätzlich bei den Tag 31- (vor der Injektion), Tag 151- und Tag 361-Visiten Blut entnommen.</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bezüglich der Wirksamkeit und somit der Erfassung der Anzahl an RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen sollten die Ergebnisse rein deskriptiv dargestellt werden.</p> <p>In Bezug auf die Sicherheit ergibt sich bei 600 Kindern, die Nirsevimab in der ersten RSV-Saison erhalten, eine 95%ige Wahrscheinlichkeit, dass mindestens ein UE beobachtet wird, wenn die tatsächliche Ereignisrate 0,5 % beträgt. Werden keine UE beobachtet, bietet diese Studie eine 95%ige Sicherheit, dass die tatsächliche Ereignisrate < 0,5 % ist. Die Größe der Stichprobe richtete sich nach der Aussagekraft zur Sicherheit. Was die Wirksamkeit betrifft, so werden etwa 600 Kinder mit Nirsevimab und 300 Kinder mit Palivizumab behandelt, um eine zahlenmäßig ähnliche Wirksamkeit für beide Antikörper zu beobachten. Aufgrund des geringeren Auftretens von RSV-Erkrankungen in dieser Population nach der Einführung von Palivizumab ist ein Überlegenheits- oder Nicht-Unterlegenheits-Design nicht praktikabel. Eine gültige Nicht-Unterlegenheitsgrenze kann nicht festgelegt werden, da keine historischen Wirksamkeitsdaten für den Endpunkt RSV-bedingte LRTI für Palivizumab vorliegen. Daher gibt es keinen Hypothesentest für die Wirksamkeit. Unter der Annahme einer 6%igen RSV-LRTI-Rate bei Palivizumab-Empfängern werden in dieser Gruppe etwa 18 Ereignisse beobachtet. Die 6%ige RSV-LRTI-Rate (1,9 % RSV-bedingte Hospitalisierungen und 3,9 % ambulant behandelte RSV-Erkrankungen) basiert auf einer früheren Studie von Frühgeborenen mit oder ohne BPD, die Palivizumab erhielten [43]. Geht man von einer 6%igen RSV-LRTI-Rate bei Nirsevimab-Empfängern aus, so würden 600 Kinder im Nirsevimab-Arm in der ersten RSV-Saison etwa 36 Ereignisse zeigen. Die während der COVID-19-Pandemie stark zurückgegangene RSV-Zirkulation könnte die beobachteten Ereignisse gegenüber der angenommenen Anzahl reduzieren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind drei Analysen geplant: Die primäre Analyse, Saison-2-Analyse und finale Analyse. Die primäre Analyse konnte durchgeführt werden, sobald alle randomisierten Kinder den Beobachtungszeitraum für die fünfmonatige RSV-Saison (erste RSV-Saison Tag 151) abgeschlossen haben. Sie beinhaltet alle verfügbaren Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und ADA bis zum Data Cut-Off der ersten RSV-Saison. Die Saison-2-Analyse konnte durchgeführt werden, sobald alle Kinder der Kohorte mit BPD / CHD den Beobachtungszeitraum für die fünfmonatige RSV-Saison (zweite RSV-Saison Tag 151) abgeschlossen haben. Sie beinhaltet alle verfügbaren Daten der ersten und zweiten RSV-Saison zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und ADA bis zum Data Cut-Off. Die finale Analyse erfolgte, sobald alle Kinder die letzte Studienvisite abgeschlossen haben, und beinhaltet somit alle in der Studie gesammelten Daten.</p> <p>Ein Kind erhielt keine weiteren Dosen der Studienmedikation, wenn die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme zurückgezogen wurde oder sich Überempfindlichkeitsreaktionen zeigten, die auf die Studienmedikation zurückzuführen ließen. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie definiert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und somit die Zuordnung der verblindeten Studienpräparat-Chargennummer erfolgte mithilfe des IWRS. Ein Kind wurde innerhalb der Studie randomisiert, sobald der Prüfarzt in das IWRS eingetragen hat, dass das Kind alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllt. Daraufhin vergab das IWRS die verblindete Studienpräparat-Chargennummer.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Für die erste RSV-Saison wurden die Kinder in der Frühgeborenen-Kohorte und Kohorte mit BPD / CHD in einem Verhältnis von 2:1 in den Nirsevimab-Arm (n = 616) oder in den Palivizumab-Arm (n = 309) randomisiert. In jeder Kohorte wurden nach der Hemisphäre (nördliche und südliche) sowie nach dem Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) stratifiziert.</p> <p>Für die zweite RSV-Saison wurde nur die Kohorte mit BPD / CHD randomisiert. Kinder, die in der ersten RSV-Saison in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurden, erhielten auch in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab. Kinder, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab verabreicht bekommen haben, wurden in einem Verhältnis von 1:1 in den Nirsevimab-Arm (n = 40) oder in den Palivizumab-Arm (n = 42) rerandomisiert.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt des jeweiligen Studienzentrums untersuchte, ob die Kinder für die Studie geeignet waren und somit eingeschlossen wurden. Daraufhin wurden die Kinder mithilfe des IWRS in den Nirsevimab- oder Palivizumab-Arm randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um eine doppelblinde Studie, sodass a) die Kinder und ihre Eltern / Betreuer, b) diejenigen, die die Intervention durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet waren.</p> <p>Falls die Zuteilung der Studienmedikation für die Eltern / gesetzlichen Vertreter, dem Prüfarzt oder anderem Studienpersonal, der / das an der Betreuung der Studienteilnehmer beteiligt ist, bekannt wurde, musste der Sponsor unverzüglich informiert werden. Wenn die Gruppenzuteilung eines Kindes bekannt sein musste, um ein einzelnes UE zu behandeln, musste der Prüfarzt den Sponsor unverzüglich benachrichtigen. Die Prüfstelle führte schriftliche Aufzeichnungen, aus denen hervorgeht, welche Mitarbeiter verblindet / entblindet waren und wie das Verfahren zur Verabreichung der Studienmedikation genutzt wurde, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Primäranalyse wurden die Daten der ersten RSV-Saison für den Sponsor bzw. die für die Analyse, der Erstellung des Studienberichts und der Zulassungsanträge vorgesehene klinische Forschungsorganisation entblindet. Um die Verblindung der Behandlung in der zweiten RSV-Saison für den Palivizumab-Arm (erste RSV-Saison) der Kohorte mit BPD / CHD sicherzustellen, wurden alle Daten mit potenziellem Entblindungsrisiko von den entsprechenden Datenanbietern nach erster und zweiter RSV-Saison aufgeteilt. Zum Zeitpunkt des Database Locks der primären Analyse wurden nur unverblindete Daten aus der ersten RSV-Saison an den Sponsor zur Analyse übermittelt. Das Personal des Studienzentrums, die Kinder und ihre Eltern / Betreuer und die Mitglieder des Studienteams, die die Kinder und ihre Eltern / Betreuer unterstützten oder die an der täglichen Interaktion mit dem Studienzentrum beteiligt waren, blieben bis zum Ende der Studie verblindet, um die Integrität der Studie zu gewährleisten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verabreichung von Palivizumab, Nirsevimab und Placebo war für das Studienpersonal nicht voneinander zu unterscheiden, da jeweils identisch aussehende Flüssigkeiten in identisch aussehenden Spritzen intramuskulär injiziert wurden. Die Anzahl der erforderlichen Spritzen (maximales Injektionsvolumen: 1,0 ml) hing von dem Körpergewicht des Kindes am Tag der Injektion und somit von der theoretisch benötigten Anzahl der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Spritzen für eine Palivizumab-Gabe ab (siehe Item 5). Somit wurde eine einheitliche Anzahl an Spritzen sichergestellt, die keine Rückschlüsse auf das verabreichte Präparat ermöglichte.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Studienpopulationen</p> <p>Es wurden sowohl für die erste als auch für die zweite RSV-Saison zwei unterschiedliche Studienpopulationen definiert: Die ITT-Population und die As-Treated-Population.</p> <p><u>Erste RSV-Saison</u></p> <p>ITT-Population: Alle für die erste RSV-Saison randomisierten Kinder, die entsprechend ihres randomisierten Behandlungsarm für die erste RSV-Saison analysiert wurden. Die Analyse der Baseline-Charakteristika, der Wirksamkeit und der HRU für die erste RSV-Saison basierte auf der ITT-Population (erste RSV-Saison).</p> <p>As-Treated-Population: Alle Kinder, die ein Prüfpräparat in der ersten RSV-Saison erhalten haben, wurden entsprechend der tatsächlich in dieser RSV-Saison verabreichten Studienmedikation analysiert. Die Auswertungen zur Sicherheit, Pharmakokinetik, ADA, Serologie und zu den RSV-neutralisierenden Antikörpern für die erste RSV-Saison basierten auf der As-Treated-Population. Für Kinder, die in der ersten RSV-Saison versehentlich sowohl Nirsevimab als auch Palivizumab erhalten haben, galt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Zusammenfassungen zur Sicherheit wurden die Kinder, die eine beliebige Menge von Nirsevimab erhalten haben, dem Nirsevimab-Arm zugeordnet. • Für die Zusammenfassungen zur Pharmakokinetik, ADA, Serologie und RSV-neutralisierenden Antikörpern wurden die Kinder entsprechend der ersten Dosis, die sie erhielten, analysiert. Die Daten, die bis zum Wechsel der Dosis gesammelt wurden, wurden in die Zusammenfassungen aufgenommen. Alle danach erhobenen Daten wurden in einer Auflistung dargestellt. <p><u>Zweite RSV-Saison</u></p> <p>ITT-Population: Alle Kinder der Kohorte mit BPD / CHD, die für die zweite RSV-Saison der Studie erfasst waren. In dieser Population wurden die Kinder entsprechend ihres randomisierten Behandlungsarm über die beiden RSV-Saisons hinweg analysiert (z. B. erste und zweite RSV-Saison). Die Analyse der Baseline-Charakteristika, der Wirksamkeit und der HRU für die zweite RSV-Saison und / oder über die erste und zweite RSV-Saison hinweg basierte auf dieser Population.</p> <p>As-Treated-Population: Alle Kinder, die in der zweiten RSV-Saison ein Prüfpräparat erhalten haben, wurden entsprechend der tatsächlich in den beiden RSV-Saisons (z. B. in der ersten und zweiten RSV-Saison) verabreichten Studienmedikation analysiert. Die Auswertungen zur Sicherheit, Pharmakokinetik,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ADA, Serologie und der RSV-neutralisierenden Antikörper für die zweite RSV-Saison und / oder über die erste und zweite RSV-Saison hinweg basierten auf der As-Treated-Population. Für Kinder, die versehentlich sowohl Nirsevimab als auch Palivizumab erhielten, galten die für die erste RSV-Saison beschriebenen Regeln.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren</p> <p>Das Studiendesign sah zwei Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung und für die Datenauswertung vor. Dabei handelte es sich zum einen um die Altersgruppe bei Randomisierung (Alter: ≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) und zum anderen um die Hemisphäre (nördliche Hemisphäre, südliche Hemisphäre). Bei Kindern, die dem falschen Stratum hinsichtlich des Alters bei Randomisierung zugeordnet wurden, weicht das bei der elektronischen Case Report Form (CRF) berechnete Altersstratum vom Stratum in der IWRS-Datenbank ab. Falls nicht anders aufgeführt, wurden die Berechnung mit dem Alter anhand der CRF durchgeführt.</p> <p>Analysen zur Wirksamkeit</p> <p>Alle Analysen zur Wirksamkeit basierten auf der ITT-Population.</p> <p><u>RSV-bedingte LRTI</u></p> <p><i>Erste RSV-Saison</i></p> <p>Die Inzidenz von ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI bis 150 Tage nach der ersten Dosis und somit während einer typischen fünfmonatigen RSV-Saison war der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Das 95%-Clopper-Pearson-KI der Inzidenzraten des Nirsevimab- und Palivizumab-Arms wurde mittels des SAS-Verfahrens PROC FREQ inklusive des EXACT-Statements berechnet.</p> <p>Bei Kindern mit einer mehrfach auftretenden RSV-bedingte LRTI wurde nur die erste RSV-bedingte LRTI berücksichtigt.</p> <p><i>Zweite RSV-Saison</i></p> <p>Für die zweite RSV-Saison wurden keine Analysen zum direkten Vergleich der Arme Nirsevimab / Nirsevimab, Palivizumab / Nirsevimab und Palivizumab / Nirsevimab aufgrund der möglichen hohen Verzerrung, die auf Studienabbrüche während der ersten RSV-Saison zurückzuführen sind, durchgeführt.</p> <p>Für alle weiteren Beurteilungen der Wirksamkeit wurden keine statistischen Analysen spezifiziert.</p> <p>Analysen zur Sicherheit</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen basierten auf der As-Treated-Population und erfolgten für jede RSV-Saison separat sowie für die erste und zweite RSV-Saison zusammen. Bei der ersten RSV-Saison wurde zusätzlich nach Frühgeborenen und Kohorte mit BPD / CHD unterschieden.</p>

		<p><u>Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende Ereignisse</u></p> <p>Die Kodierung der UE und SUE erfolgte mittels MedDRA (mindestens Version 22). Die Art, Häufigkeit, Schwere und Abhängigkeit von der Studienmedikation der UE und SUE wurden anhand der Behandlungsarme zusammengefasst. Spezifische UE wurden einmal für jedes Kind zur Berechnung der Anteile gezählt. Zusätzlich wurde, wenn das gleiche UE bei einem Kind häufiger auftrat, das UE mit dem höchsten Schweregrad und der stärksten Korrelation mit der Studienmedikation berücksichtigt. Alle therapiebedingten UE und SUE wurden als Gesamtrate und anhand von MedDRA kategorisiert nach SOC und PT ausgewertet. Therapiebedingte UE, die bei mindestens 1 % der Kinder in einem der Behandlungsarme auftraten, wurden auf PT-Ebene dargestellt. UE / SUE, die nicht therapiebedingt sind und vor der Verabreichung der ersten Dosis bei der ersten RSV-Saison oder bei den Frühgeborenen nach Tag 361 der ersten RSV-Saison oder bei der Kohorte mit BPD / CHD zwischen Tag 361 der ersten und Tag 1 der zweiten RSV-Saison bzw. nach Tag 361 der zweiten RSV-Saison auftraten, werden separat gelistet (gilt ebenfalls für geplante Eingriffe mit dem PT „Herzoperation“ bei Kindern mit einem CHD).</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u></p> <p>AESI beinhalteten UE im Zusammenhang mit Hypersensibilität (inklusive Anaphylaktische Reaktion), Thrombozytopenie oder einer Erkrankung des Immunkomplexes (z. B. Vaskulitis, Endokarditis, Neuritis, Glomerulonephritis). Die Anzahl wurde für jeden Behandlungsarm und nach SOC und PT dargestellt. Die AESI wurden primär vom Prüfarzt eingeschätzt und zusätzlich mittels der SMQ für Hypersensibilität und Anaphylaktische Reaktion sowie studienspezifischen Abfragen basierend auf passenden PT zu Thrombozytopenie und einer Erkrankung des Immunkomplexes ausgewertet.</p> <p><u>Haut- und Hypersensibilitätsreaktionen</u></p> <p>Die Anzahl aller Hautreaktionen (einschließlich Hypersensibilitätsreaktionen), die in der elektronischen CRF erfasst und vom Prüfarzt als behandlungsassoziiert eingeordnet wurden, wurde für beide Behandlungsarme und nach SOC und PT anhand von MedDRA zusammengefasst.</p> <p><u>Neuaufretende chronische Erkrankungen</u></p> <p>NOCD beinhalten Erkrankungen wie Diabetes, Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, Rheumatoide Arthritis) und neurologische Erkrankungen (z. B. Epilepsie). Ihre Art, Häufigkeit und Korrelation mit der Studienmedikation wurden für beide Behandlungsarme und nach SOC und PT anhand von MedDRA zusammengefasst.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen und Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan sahen zahlreiche ergänzende Analysen und Zusammenfassungen sowie für den Endpunkt RSV-bedingte LRTI Sensitivitätsanalysen vor.</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es waren folgende Subgruppenanalysen im Studienprotokoll beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre) • Alter bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate vs. Alter > 3 bis ≤ 6 Monate vs. Alter > 6 Monate) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Herkunft (Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch) • Geburtsgewicht (Gewicht ≤ 2,5 kg vs. Gewicht > 2,5 kg) • Gewicht an Tag 1 (Erste RSV-Saison: Gewicht < 5 kg vs. Gewicht ≥ 5 kg; Zweite RSV-Saison: Gewicht < 10 kg vs. Gewicht ≥ 10 kg) • GA (< 29 Wochen vs. ≥ 29 bis < 32 Wochen vs. ≥ 32 bis < 35 Wochen vs. > 35 Wochen) • Geschwisterkind nimmt ebenfalls an der Studie teil (Ja vs. Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie MEDLEY zur ersten RSV-Saison (Abbildung 4-22).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Angaben zur Anzahl der Studienteilnehmer:</p> <p><u>Erste RSV-Saison</u></p> <p>a) Randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab: 616 • Palivizumab: 309 <p>b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab: 614 • Palivizumab: 304 <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab: 614 • Palivizumab: 304 <p><u>Zweite RSV-Saison</u></p> <p>a) Randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (Saison 1 und Saison 2): 180 • Palivizumab (Saison 1) und Nirsevimab (Saison 2): 40 • Palivizumab (Saison 1 und Saison 2): 42 <p>b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (Saison 1 und Saison 2): 180 • Palivizumab (Saison 1) und Nirsevimab (Saison 2): 40 • Palivizumab (Saison 1 und Saison 2): 42 <p>c) In der Analyse des primären Zielkriterium berücksichtigt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (Saison 1 und Saison 2): 180 • Palivizumab (Saison 1) und Nirsevimab (Saison 2): 40 • Palivizumab (Saison 1 und Saison 2): 42
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie MEDLEY zur ersten RSV-Saison (Abbildung 4-22).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 30.07.2019 und endete am 20.01.2023, da an diesem Tag der letzte Patient die Studienbeobachtungsdauer von 360 Tagen der zweiten Saison abgeschlossen hatte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADA: Antidrug-Antikörper; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; CRF: Case Report Form; GA: Gestationsalter; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRU: Healthcare Resource Utilization; Ig: Immunglobulin; ITT: Intention To Treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie D5290C00003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie D5290C00003 dient der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des rekombinanten, monoklonalen IgG-Antikörpers Nirsevimab zur Prävention von RSV-assoziierten Erkrankungen verglichen mit Placebo. Mithilfe der Studie sollte die Hypothese überprüft werden, dass eine einmalige Injektion von Nirsevimab gegenüber Placebo die Anzahl an RSV-bedingten LRTI in gesunden Frühgeborenen mit einem GA zwischen 29 und 35 Wochen während ihrer ersten RSV-Saison bei einer akzeptablen Verträglichkeit reduziert. Ob Nirsevimab ebenfalls zu einer geringeren Anzahl an Hospitalisierungen aufgrund einer RSV-Infektion führt, ist eine weitere Fragestellung der vorliegenden Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie D5290C00003 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen intramuskulären Injektion von 50 mg-Nirsevimab gegenüber Placebo zur Prävention einer RSV-Infektion gesunden Frühgeborenen (GA: 29 bis 35 Wochen) während einer RSV-Saison mit einem Beobachtungszeitraum von 360 Tagen.</p> <p>Die Kinder, die laut der American Academy of Pediatrics oder der jeweiligen lokaler Richtlinien nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet waren, wurden randomisiert auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab vor Beginn der ersten RSV-Saison • Eine einmalige intramuskuläre Injektion einer 0,9%igen Kochsalzlösung als Placebo vor Beginn der ersten RSV-Saison <p>Die Randomisierung sollte in einem Verhältnis von 2:1 erfolgen. Final wurden 1.453 Kinder in der Studie randomisiert, wobei 484 Kinder dem Placebo-Arm und 969 Kinder dem Nirsevimab-Arm zugeordnet wurden.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Amendment vom 25.01.2018 beinhaltet folgende relevante Änderungen verglichen mit dem Originalprotokoll:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die vorhergesehene Interimsanalyse wurde gestrichen und durch eine primäre Analyse ersetzt. 2. Aufgrund der Entfernung der Interimsanalyse beträgt das zweiseitige Signifikanzniveau α wieder 0,05 anstelle von 0,049 und eine statistische Signifikanz wird bei $\leq 0,05$ statt $< 0,049$ erreicht. 3. Es wurden erklärende Textpassagen zur primären Analyse, die die Wirksamkeitsanalysen aller Studienteilnehmer bis Tag 151 und hinsichtlich der Sicherheit abhängig vom Zeitpunkt des Datenschnitts teilweise auch über Tag 151 hinaus, ergänzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Kinder, die die folgenden Kriterien erfüllten, waren zur Teilnahme an der Studie D5290C00003 berechtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesunde Kinder mit einem GA zwischen 29 Wochen plus null Tage und 34 Wochen plus sechs Tage. 2. In allen Ländern mit Ausnahme der EU: Kinder, die sich zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung vor ihrer ersten kompletten RSV-Saison befinden. In der EU: Kinder, die zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung acht Monate oder jünger alt sind und sich vor ihrer ersten kompletten RSV-Saison befinden. 3. Das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung der Eltern oder eines anderen gesetzlichen Vertreters des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kindes / der Kinder sowie gegebenenfalls notwendiger lokaler Genehmigungen wie der Health Insurance Portability and Accountability Act in den USA oder die EU Data Privacy Directive in der Europäischen Union bevor Untersuchungen, die mit der Studie zusammenhängen wie z. B. die Eingangsuntersuchung, durchgeführt werden.</p> <p>4. Die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter des Kindes / der Kinder waren in der Lage den Anforderungen des Studienprotokolls (inklusive der Beobachtungsphase und abhängig von der Einschätzung des Prüfarztes ebenfalls notwendige Visiten bei einer vorliegenden Erkrankung) zu verstehen und zu erfüllen.</p> <p>5. Die Kinder waren in einer Verfassung, die für eine Beendigung der Studie inklusive der Beobachtungsdauer und somit eines Beobachtungszeitraums von einem Jahr nach Verabreichung der Injektion sprach.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Kinder, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Kinder erfüllten die Kriterien der American Academy of Pediatrics oder anderer lokaler Richtlinien für die Eignung zur Prophylaxe mit Palivizumab. 2. Jegliches Fieber ($\geq 100,4$ °F [$\geq 38,0$ °C], unabhängig vom der Messort) oder eine Erkrankung der oberen Atemwege sieben Tage vor der Randomisierung. 3. Eine akute Erkrankung (definiert als Vorhandensein moderater oder schwerer Anzeichen und Symptome) zum Zeitpunkt der Randomisierung. 4. Eine aktive RSV-Infektion (für ein Kind mit Anzeichen / Symptomen für eine Atemwegserkrankung muss ein negativer Test auf das RSV vorliegen) oder eine bekannte vorherige RSV-Infektion. 5. Jegliche medikamentöse Therapie (chronisch oder andere) innerhalb der sieben Tage vor der Randomisierung oder eine zu erwartende Einnahme während der Studie mit Ausnahme von: 1) Multivitaminen und Eisen; 2) einem unregelmäßigen Einsatz von rezeptfreien Präparaten zur systemischen Behandlung von typischen Symptomen im Säuglingsalter (z. B. Schmerzmittel, Hustenstiller oder Nasentropfen), die nach Einschätzung des Prüfarztes erlaubt waren. 6. Jegliche laufende oder erwartete Einnahme von Immunsuppressiva inklusive Steroide (eine Ausnahme kann nach Einschätzung des Prüfarztes der Einsatz von topischen Steroiden sein). 7. Vorheriger oder im Studienzeitraum geplanter Erhalt von Bluttransfusionen oder Ig-Päparaten. 8. Einnahme einer Studienmedikation. 9. Bekannte Niereninsuffizienz. 10. Bekannte Leberfunktionsstörung inklusive einer bekannten oder vermuteten chronischen Hepatitis-Infektion. 11. Eine vorliegende chronische Lungenerkrankung / BPD.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Eine klinisch relevante angeborene Anomalie der Atemwege.</p> <p>13. Chronische Anfälle oder eine entstehende oder labile neurologische Erkrankung.</p> <p>14. Ein CHD, ausgenommen Kinder mit einem unkomplizierten CHD (z. B. offener Ductus arteriosus, kleiner Septumdefekt).</p> <p>15. Vorheriges (angenommenes oder tatsächliches) akut lebensbedrohliches Ereignis.</p> <p>16. Bekannte Immundefizienz inklusive HIV.</p> <p>17. Eine vorliegende HIV-Infektion der Mutter (Ausnahme: das Kind ist nachweislich nicht infiziert).</p> <p>18. Jegliche bekannte Allergie inklusive gegen Ig-Präparate oder Vorgeschichte einer allergischen Reaktion.</p> <p>19. Einnahme von Palivizumab oder anderer monoklonaler RSV-Antikörper oder jeglicher RSV-Impfstoffe inklusive einer RSV-Impfung der Mutter.</p> <p>20. Einnahme jeglicher monoklonaler oder polyklonaler Antikörper (z. B. Hepatitis-B-Ig, intravenöse Ig).</p> <p>21. Jeglicher Gesundheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes die Evaluation des Studienpräparats oder der Einschätzung der Sicherheit des Kindes oder der Studienergebnisse beeinflussen würde.</p> <p>22. Gleichzeitiger Einschluss /gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.</p> <p>23. Kinder von Mitarbeitern des Sponsors oder eines Studienzentrums bzw. jeglicher Personen, die an der Planung der Studie beteiligt waren oder die mit diesen Personen unmittelbar verwandt sind.</p> <p>Anmerkung: Ein Kind, das ursprünglich von der Studienteilnahme aufgrund eines oder mehrerer der aufgeführten zeitabhängigen Kriterien (z. B. akute Krankheit) ausgeschlossen wurde, konnte zu einem späteren Zeitpunkt, wenn die akuten Zustände nicht mehr vorlagen und wenn ebenfalls alle anderen Kriterien dafürsprachen, an der Studie teilnehmen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 164 Studienzentren in 23 verschiedenen Ländern durchgeführt. Dabei waren 136 Studienzentren in 17 verschiedenen Ländern der nördlichen Hemisphäre (Belgien, Bulgarien, Estland, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Polen, Schweden, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) und 28 Studienzentren in sechs verschiedenen Ländern der südlichen Hemisphäre (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Neuseeland, Südafrika) an der Studie beteiligt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In der Studie wurden die Kinder im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Nirsevimab und Placebo randomisiert. Die genauere geplante Intervention des jeweiligen Behandlungsarms lautet wie folgt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab: Eine einmalige Injektion von 50 mg Nirsevimab erfolgte an Tag 1 der Studie intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels. • Placebo: Eine einmalige Injektion einer 0,9%igen sterilen Kochsalzlösung in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels erfolgte an Tag 1 der Studie vor der ersten RSV-Saison der Kinder.
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit einer einmaligen Injektion von 50 mg Nirsevimab bei gesunden Frühgeborenen mit einem GA zwischen 29 Wochen plus null Tagen und 34 Wochen plus sechs Tagen vor ihrer ersten RSV-Saison zur Reduktion der LRTI aufgrund einer RT-PCR-bestätigten vorliegenden RSV-Infektion gegenüber Placebo.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab hinsichtlich der Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund einer RT-PCR-bestätigten RSV-Infektion vergleichen mit Placebo. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab bei einer einmaligen Injektion verglichen mit Placebo. 3. Beurteilung der Serumkonzentration von Nirsevimab bei einer einmaligen Verabreichung. 4. Beurteilung der ADA-Antwort auf Nirsevimab im Serum. <p>Explorative Zielkriterien</p> <p>Beurteilung der HRU und der Caregiver Burden bei einer Behandlung mit Nirsevimab verglichen mit Placebo.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI während der fünfmonatigen RSV-Saison.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierungen während der fünfmonatigen RSV-Infektion. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab anhand des Auftretens aller therapiebedingter UE, therapiebedingter SUE, AESI und NOCD. 3. Serumkonzentration von Nirsevimab nach einer einmaligen Injektion. 4. Inzidenz von ADA gegen Nirsevimab im Serum. <p>Explorative Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Umfang der HRU (z. B. Anzahl an Aufnahmen ins Krankenhaus und auf die Intensivstation sowie die Dauer der Aufenthalte; Anzahl an Kindern, die eine Unterstützung bei der Atmung oder zusätzlichen Sauerstoff benötigten, und die Dauer der unterstützenden Maßnahmen; Anzahl und Art der ambulanten Visiten (wie Notaufnahme, Notfallversorgung, Ambulanz), Anzahl an Verschreibungen von rezeptfreien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Präparaten und die Dauer deren Einnahme) bei Kindern, die Nirsevimab erhalten haben verglichen mit Kindern, denen ein Placebo injiziert wurde.</p> <p>2. Caregiver Burden (z. B. verpasste Arbeitstage der Eltern / Betreuer, Kinder nicht in der Betreuung) für Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>An Tag 1, Tag 8, Tag 31, Tag 91, Tag 151 sowie Tag 361 erfolgten ärztliche Untersuchungen der Kinder sowie die Bewertung der UE. Zwischen Tag 1 und Tag 151 standen die Familien und die Studienzentren durch zweiwöchentliche Telefonate zur Erhebung der Begleittherapie und UE in Kontakt. Zwischen Tag 151 und Tag 361 wurde einmal monatlich telefoniert.</p> <p>Den Kindern wurde zusätzlich bei den Tag 91-, Tag 151- und Tag 361-Visiten Blut entnommen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Food and Drug Administration der USA hat zu einer Anzahl von 1.000 gesunden Frühgeborenen in dieser Studie geraten, die Nirsevimab erhalten sollen. Aufgrund der angestrebten 2:1 Randomisierung ergibt sich somit eine Fallzahl von 1.500 Kindern. Mithilfe dieser Fallzahl kann mit einer Power von > 99 % eine Reduktion des RR von 70 % nachgewiesen werden. Voraussetzung für diese Annahme ist eine Inzidenz von RSV-bedingten LRTI in dem Placebo-Arm von 8 %. Die Berechnungen zur statistischen Power basieren auf dem Poisson-Regressionsmodell mit einer robusten Varianz zum Vergleich von 50 mg Nirsevimab und Placebo mit einem zweiseitigen Test und einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.</p> <p>Die Annahme zur Reduktion des RR um 70 % basiert auf einer Placebo-kontrollierten Studie mit Native-American-Kindern. In dieser Studie wurde eine relative Reduktion von 87 % bei der Inzidenz von RSV-bedingten Hospitalisierungen (11,3 % Placebo; 1,5 % Motavizumab; $p < 0,001$) und von 71 % bei der Inzidenz von ambulanten RSV-bedingten LRTI (10 % Placebo; 2,9 % Motavizumab; $p < 0,001$) Bei Kindern mit einer Motavizumab-Prophylaxe nachgewiesen.</p> <p>Bei der Beurteilung des Risikos ermöglicht eine Anzahl von 1.000 Kindern, die Nirsevimab erhalten, eine 90%ige Wahrscheinlichkeit, um mindestens ein UE zu beobachten, wenn die wahre Ereignisrate 0,2 % beträgt. Falls keine UE beobachtet werden, gewährleistet die Studie eine 95%ige Sicherheit, dass die wahre Ereignisrate < 0,3 % beträgt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Das ursprüngliche Studienprotokoll sah eine Interimsanalyse vor, sobald ca. 750 Kinder in die Studie eingeschlossen worden sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>und über eine RSV-Saison hinweg beobachtet wurden. Durch ein späteres Amendment ersetzt eine primäre Analyse diese Interimsanalyse.</p> <p>Die primäre Analyse konnte durchgeführt werden, sobald alle randomisierten Kinder den Beobachtungszeitraum für die fünfmonatige RSV-Saison (Tag 151) abgeschlossen haben. Für die primäre Analyse sollte die gesamte Wirksamkeit, die Pharmakokinetik, die ADA und die Sicherheit bis mindestens einschließlich Tag 151 analysiert werden.</p> <p>Die finale Analyse diente der Beurteilung der Sicherheit während der kompletten Beobachtungsphase und sollte durchgeführt werden, sobald alle Kinder Tag 361 abgeschlossen haben.</p> <p>Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und somit die Zuordnung der verblindeten Studienpräparat-Chargennummer erfolgte mithilfe des IWRS. Ein Kind wurde innerhalb der Studie randomisiert, sobald der Prüfarzt in das IWRS eingetragen hat, dass das Kind alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllt. Daraufhin vergab das IWRS die verblindete Studienpräparat-Chargennummer.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Kinder wurden in einem Verhältnis von 2:1 in den Nirsevimab-Arm oder in den Placebo-Arm randomisiert. Dabei wurde nach der nördlichen und südlichen Hemisphäre sowie nach dem Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) stratifiziert. Der Einschluss von Kindern mit einem Alter > 6 Monate wurde auf ca. 500 Kinder begrenzt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Das IWRS wurde folgendermaßen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Prüfarzt oder der Bevollmächtigte kontaktierte das IWRS, sodass die Subject Identification Number erstellt wurde. Mithilfe des Abgleichs der Baseline-Charakteristika wurde die korrekte Zuordnung des Kindes und der Identifizierungsnummer sichergestellt. • Das System ordnete dem Kind Placebo (bereitgestellt vom Studienzentrum) oder Nirsevimab (Vial aus einer Charge) zu. • Diese Information wurde an den unverblindeten Investigational Product Manager weitergeleitet und dieser bereitete das Studienmedikament, das dem Kind laut System verabreicht werden sollte, zu. Zudem erfasste der Manager die Information zur Studienmedikation im Investigational Product Accountability Log.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt des jeweiligen Studienzentrums untersuchte, ob die Kinder für die Studie geeignet waren und somit eingeschlossen wurden. Daraufhin wurden die Kinder mithilfe des IWRS in den Nirsevimab- oder Placebo-Arm randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie D5290C00003 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, sodass a) die Kinder und ihre Eltern / Betreuer, b) diejenigen, die die Intervention durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet waren. Für die Verblindung wurde das Ergebnis der Zuordnung in den Nirsevimab- und Placebo-Arm des IWRS nur dem unverblindeten Investigational Product Manager mitgeteilt. Dieser bereitete daraufhin das Studienmedikament vor. Die Verblindung des Prüfarztes und des Studienpersonals wurde sichergestellt, indem Placebo und Nirsevimab in den Spritzen nicht zu unterscheiden sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verabreichung von Placebo und Nirsevimab war für das Studienpersonal nicht voneinander zu unterscheiden, da jeweils 0,5 ml einer identisch aussehenden Flüssigkeit in einer identisch aussehenden Spritze intramuskulär injiziert wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Studienpopulationen Es wurden drei unterschiedliche Studienpopulationen definiert: Während die ITT-Population alle Kinder umfasst, die randomisiert wurden und deren Gruppenzuordnung allein von der Randomisierung abhängt, erfolgt die Gruppenzuordnung bei der As-Treated-Population anhand der tatsächlich verabreichten Studienmedikation. Im Gegensatz dazu beinhaltet die Per-Protocol-Population nur die Kinder der ITT-Population, die die ihnen zugeteilte Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine schwere Verletzung des Studienprotokolls festgestellt wurde. Während die Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab auf Grundlage der ITT-Population erfolgen sollte, basierte die Auswertung der Sicherheit auf der As-Treated-Population. Neben den verschiedenen Populationen wurden zusätzlich zwei Analyse-Datensets definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Datenset enthält alle Daten (Wirksamkeit, Sicherheit, ADA, Pharmakokinetik) von allen randomisierten Kindern bis einschließlich der Tag-151-Visite und hinsichtlich der Sicherheit alle verfügbaren Daten bis zum Data-Cut-Off-Datum. Die primäre Analyse basiert auf dem primären Datenset.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Das finale Datenset enthält alle Daten, die in der Studie erhoben wurden und somit neben den Daten des primären Datensets ebenfalls die Daten bis einschließlich der Tag-361-Visite von allen Kindern. Die finale Analyse basiert auf dem finalen Datenset. <p>Stratifizierungsfaktoren</p> <p>Das Studiendesign sah zwei Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung und für die Datenauswertung vor. Dabei handelte es sich zum einen um die Altersgruppe bei Randomisierung (Alter: ≤ 3 Monate (z. B. ≤ 91 Tage), > 3 bis ≤ 6 Monate (z. B. >91 Tage bis ≤ 183 Tage), > 6 Monate (z. B. > 183 Tage)) und zum anderen um die Hemisphäre (nördliche Hemisphäre, südliche Hemisphäre). Der nördlichen Hemisphäre wurden die folgenden Länder zugeordnet: Belgien, Bulgarien, Estland, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Polen, Schweden, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich. Die südliche Hemisphäre beinhaltete Argentinien, Australien, Brasilien, Chile Neuseeland und Südafrika. Bei Kindern, die dem falschen Stratum hinsichtlich des Alters bei Randomisierung zugeordnet wurden, weicht das bei der elektronischen CRF berechnete Altersstratum vom Stratum in der IWRS-Datenbank ab. Falls nicht anders aufgeführt, wurden die Berechnung mit dem Alter anhand der CRF durchgeführt.</p> <p>Primäre Analyse zur Wirksamkeit</p> <p>Bei dem primären Endpunkt handelt es sich um die Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation. Bei Kindern mit einer mehrfach auftretenden RSV-bedingten LRTI wurde nur die erste Infektion für die primäre Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts basierte auf der ITT-Population. Ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz wurde für diese Analyse verwendet, um das RR der Inzidenz der RSV-bedingten LRTI zwischen dem Nirsevimab- und Placebo-Arm einzuschätzen. Das Modell beinhaltete den Term bzgl. des Behandlungsarm sowie die Altersgruppe bei Randomisierung (z. B. Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) und die dichotome gemäßigte (nördlichen und südlichen) Hemisphäre als Kovariable. Die Reduktion des RR und das dazugehörige zweiseitige 95%-KI wurde mithilfe dieses Modells berechnet. Zusätzlich wurde der p-Wert für die Überprüfung der Nullhypothese (die Inzidenz der RSV-bedingten LRTI des Nirsevimab- und des Placebo-Arms sind identisch) von diesem Modell abgeleitet. Eine statistische Signifikanz lag vor, wenn der zweiseitige p-Wert ≤ 0,05 war.</p> <p>Das Poisson-Regressionsmodell mit einer robusten Varianzanalyse nutzte bei der Implementierung die SAS PROC GENMOD-Prozedur mit dem REPEATED-Statement für die Probanden ID und der Logarithmus-Linkfunktion. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geschätzten Parameter β [z. B. $\log(\text{Relatives Risiko})$], das zweiseitige 95%-KI für β und der zweiseitige p-Wert wurden den SAS-Outputs entnommen. Das geschätzte Relative Risiko und das dazugehörige KI für dieses Relative Risiko ergab sich durch die Rücktransformation von β und seines KI. Daher berechnete sich die Reduktion des Relativen Risikos durch die Formel $[1 - \exp(\beta) \times 100 \ %]$ und die obere und untere Grenze für das dazugehörige KI durch die Formeln $[1 - \exp(\text{obere Konfidenzgrenze für } \beta) \times 100 \ %]$ und $[1 - \exp(\text{untere Konfidenzgrenze für } \beta) \times 100 \ %]$.</p> <p>Sofern die Berechnungen des Poisson-Regressionsanalysemodells z. B. aufgrund zu geringer Anzahl Kinder in den Strata nicht konvergieren, sollte auf einen stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test zur Untersuchung des primären Endpunkts zurückgegriffen werden.</p> <p>Bei der Analyse mithilfe des Poisson-Regressionsmodells wurden alle RSV-bedingten LRTI berücksichtigt, die innerhalb von 150 Tagen nach der Injektion auftraten. Bei Kindern ohne berichtete RSV-bedingte LRTI bis Tag 151 und Studienabbruch vor Tag 151 wurde das zu berücksichtigende Ereignis bei der Analyse imputiert. Diese Imputation basierte auf der Rate an RSV-bedingten LRTI in dem Placebo-Arm und erfolgte abhängig von den Stratifizierungsfaktoren mittels multipler Imputationsmethoden.</p> <p>Für die primäre Analyse wurde eine Poisson-Regression mit robuster Varianz verwendet, die einen Datensatz auf Ebene der teilnehmenden Kinder benötigt. Es wurde ein Ansatz der wiederholten Imputation eingeführt, um den RSV-bedingten LRTI-Status für fehlende Beobachtungen auf Ebene der teilnehmenden Kinder für die Modellanpassung zu imputieren. Durch Einbeziehung der Varianz zwischen den Imputationen wurde eine zuverlässige statistische Inferenz sowohl bei Hypothesentests als auch der Schätzung des KI des Behandlungseffekts durch die wiederholte Imputation erwartet. Für die primäre Analyse wurden für Kinder, die die Studie ohne eine RSV-bedingte LRTI vor Tag 151 beendet haben, die Daten pro Stratum, die sich durch die zwei Stratifizierungsfaktoren ergaben, anhand der Placebo-Ereignisrate imputiert. Die Imputation und die nachfolgenden Analysen erfolgten mithilfe der Programme SAS PROC MI (monotone logistische Regressionsmethode) und SAS PROC MIANALYZE.</p> <p>Der stratifizierte Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test nach der Hemisphäre und dem Alter bei Randomisierung wurde mithilfe des SAS-Verfahrens PROC FREQ mit CMH-Option durchgeführt und bildete die zweite Hauptanalyse für den primären Endpunkt. Das SAS-Verfahren berechnete das Relative Risiko für Nirsevimab gegenüber Placebo für die Inzidenz der RSV-bedingten LRTI inklusive des 95%-KI. Der Anteil der Reduktion des Relativen Risikos und das 95%-KI basierte auf der Verhältnismäßigkeit zur Reduktion des Relativen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Risikos (%) = $(1 - \text{Relatives Risiko}) \times 100 \%$. Diese Analyse erfolgte ohne Imputationen für Kinder, die die Studie vor Tag 151 abbrachen und für die bis dahin keine RSV-bedingte LRTI berichtet wurde.</p> <p>Sekundäre Analyse zur Wirksamkeit</p> <p>Ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz basierend einzig auf dem Behandlungsarm berechnete mithilfe des Programms PROC GENMOD analog zur primären Wirksamkeitsanalyse die Reduktion des Relativen Risikos und das dazugehörige 95%-KI der Inzidenz von RSV-bedingten Hospitalisierungen. Die Nullhypothese wurde statistisch vergleichbar zur primären Wirksamkeitsanalyse überprüft. Ebenfalls ist das Vorgehen zur Imputation von fehlenden Daten der Beschreibung zur primären Analyse zur Wirksamkeit zu entnehmen. Als zusätzliche Analyse wurden auch die RSV-bedingten Hospitalisierungen mittels CMH-Tests ausgewertet.</p> <p>Explorative Analysen</p> <p><u>HRU</u></p> <p>Der Umfang der HRU (gemessen anhand der Anzahl an Aufnahmen ins Krankenhaus und auf die Intensivstation sowie die Dauer der Aufenthalte; Anzahl an Kindern, die eine Unterstützung bei der Atmung oder zusätzlichen Sauerstoff benötigten, und die Dauer der unterstützenden Maßnahmen; Anzahl der ambulanten Visiten (wie Notaufnahme, Notfallversorgung, Ambulanz), Anzahl an Verschreibungen von rezeptfreien Präparaten und die Dauer deren Einnahme) wurden nach Behandlungsarm und für die Zeitpunkte bis Tag 151, nach Tag 151 und bis Tag 361 für die ITT-Population zusammengefasst. Die Angaben zur deskriptiven Statistik (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) bezogen sich dabei auf unterschiedliche Populationen (z. B. Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI oder Kinder mit einer RSV-unabhängigen LRTI).</p> <p><u>Caregiver Burden</u></p> <p>Die Caregiver Burden wurde mittels an der Anzahl der Arbeitstage, die die betreuende Person verpasst und der Anzahl der Tage, die das Kind bei der Tagespflege / Kindergarten verpasst, berechnet und z. B. für die Kinder mit RSV-bedingter LRTI pro Behandlungsarm dargestellt. Die Caregiver Burden bezogen auf unterschiedliche Populationen oder Beobachtungszeiträume wurde deskriptiv durch Nennung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben</p> <p>Analysen zur Sicherheit</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen basierten auf der As-Treated-Population.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende Ereignisse</u></p> <p>Die Kodierung der UE und SUE erfolgte mittels MedDRA (mindestens Version 19). Die Art, Häufigkeit, Schwere und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abhängigkeit von der Studienmedikation der UE und SUE wurden anhand der Behandlungsarme zusammengefasst. Bei der Auswertung der Ereignisse nach SOC und PT wurde pro Kind höchstens ein Ereignis für diese SOC und diesen PT gezählt. Zusätzlich wurde, wenn das gleiche UE bei einem Kind häufiger auftrat, das UE mit dem höchsten Schweregrad und Korrelation mit der Studienmedikation berücksichtigt. Alle therapiebedingten UE wurden als Gesamtrate und anhand von MedDRA kategorisiert nach SOC und PT ausgewertet. Zusätzliche Aufstellungen dienten der Übersicht der therapiebedingten UE nach SOC sowie der nichttherapiebedingten UE und SUE.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u></p> <p>AESI beinhalteten UE im Zusammenhang mit Hypersensibilität (inklusive Anaphylaktische Reaktion), Thrombozytopenie oder einer Erkrankung des Immunkomplexes (z. B. Vaskulitis, Endokarditis, Neuritis, Glomerulonephritis). Die Art, Häufigkeit und die Korrelation zur Studienmedikation wurde für jeden Behandlungsarm und nach SOC und PT anhand von MedDRA dargestellt.</p> <p><u>Haut- und Hypersensibilitätsreaktionen</u></p> <p>Alle Hautreaktionen und Hautreaktionen, die als Hypersensibilität / allergische Reaktion identifiziert werden konnten, sowie ihre Art, Häufigkeit und Korrelation mit der Studienmedikation wurden für beide Behandlungsarme und nach SOC und PT anhand von MedDRA zusammengefasst.</p> <p><u>Neuaufretende chronische Erkrankungen</u></p> <p>NOCD beinhalten Erkrankungen wie Diabetes, Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, Rheumatoide Arthritis) und neurologische Erkrankungen (z. B. Epilepsie). Ihre Art, Häufigkeit und Korrelation mit der Studienmedikation wurden für beide Behandlungsarme und nach SOC und PT anhand von MedDRA zusammengefasst.</p> <p><u>Zusätzliche Analysen und Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan sahen zahlreiche ergänzende Analysen und Zusammenfassungen sowie für die Endpunkte RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen Sensitivitätsanalysen vor.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Analyse des primären und sekundären Endpunkts waren folgende Subgruppenanalysen im Studienprotokoll beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre) • Alter bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate vs. Alter > 3 bis ≤ 6 Monate vs. Alter > 6 Monate) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Herkunft (Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch) • Geburtsgewicht (Gewicht ≤ 2,5 kg vs. Gewicht > 2,5 kg) • Gewicht an Tag 1 (Gewicht ≤ 2,5 kg vs. Gewicht > 2,5 bis ≤ 5 kg vs. Gewicht > 5 kg)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> GA (29–32 Wochen vs. > 32 Wochen) Geschwisterkind nimmt ebenfalls an der Studie teil (Ja vs. Nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie D5290C00003 – Finale Analyse (Abbildung 4-23).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben zur Anzahl der Studienteilnehmer: a) Randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> Nirsevimab: 969 Placebo: 484 b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten: <ul style="list-style-type: none"> Nirsevimab: 966 Placebo: 479 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> Nirsevimab: 969 Placebo: 484
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie D5290C00003 – Finale Analyse (Abbildung 4-23).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 3.11.2016 und endete am 6.12.2018, da an diesem Tag der letzte Patient die Studienbeobachtungsdauer von 360 Tagen abgeschlossen hatte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADA: Antidrug-Antikörper; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Case Report Form; GA: Gestationsalter; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRU: Healthcare Resource Utilization; Ig: Immunglobulin; ITT: Intention To Treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HARMONIE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie HARMONIE dient der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen, rekombinanten IgG-Antikörpers Nirsevimab zur Prävention von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei gesunden Kindern mit einem GA \geq 29 Wochen vor ihrer ersten RSV-Saison, die nicht für Palivizumab geeignet sind. Primäres Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen durch den Vergleich mit keiner Intervention.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie HARMONIE ist eine laufende, randomisierte, offene, gegen keine Intervention vergleichende Phase-IIIb-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierung bei gesunden reifgeborenen und frühgeborenen Kindern, die vor oder während ihrer ersten RSV-Saison geboren wurden. Der Beobachtungszeitraum der Studie beträgt 366 Tage. Die Kinder, die gemäß den regionalen Richtlinien nicht für Palivizumab geeignet sind, werden randomisiert auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab (Körpergewicht < 5 kg) bzw. 100 mg Nirsevimab (Körpergewicht \geq 5 kg) zu Beginn oder während ihrer ersten RSV-Saison • Keine Intervention <p>Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1. Innerhalb der primären Analyse waren 8058 Kinder randomisiert, wobei 4021 Kinder dem Kontrollarm und 4037 Kinder dem Nirsevimab-Arm zugeordnet wurden.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Am 17.06.2022 wurde die zweite Version des Studienprotokolls genehmigt, die verglichen mit der ersten Version vom 01.03.2022 die folgenden relevante Änderungen beinhaltet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI werden über die gesamte Studiendauer von zwölf Monaten anstatt von sechs Monaten erfasst. • Kinder mit einem GA < 29 Wochen wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Daher wurde bei dem betreffenden Einschlusskriterium das notwendige GA ergänzt, sodass es heißt: Kinder mit einem GA \geq 29 Wochen im Alter von 0 bis 12 Monaten (kalendarisches Alter), bei denen die erste RSV-Saison mit dem Tag der Randomisierung (Tag 1) der Studie beginnt. <p>Am 19.07.2023 und somit nach Erscheinen des Studienberichts zur primären Analyse wurde die dritte Version des Studienprotokolls genehmigt, die folgende relevante Änderung beinhaltet:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Die Studiendauer wurde von 12 auf 24 Monate verlängert. Einzig im Vereinigten Königreich wird die Beobachtungsdauer um 12 Monate ausgeweitet, wodurch zusätzliche Telefongespräche an Tag 546 und Tag 731 erfolgen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Kinder, die die folgenden Kriterien erfüllen, sind zur Teilnahme an der Studie HARMONIE berechtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kinder mit einem GA \geq 29 Wochen im Alter von 0 bis 12 Monaten (kalendrisches Alter), bei denen die erste RSV-Saison mit dem Tag der Randomisierung (Tag 1) der Studie beginnt. Es liegt eine datierte von den Eltern oder von einem anderen gesetzlichen Vertreter des Kindes (und, falls die regionalen Vorschriften dies vorsahen, ebenfalls von einem unabhängigen Zeugen) unterzeichnete Einwilligungserklärung vor. Die Kinder und ihre Eltern bzw. ihre gesetzlichen Vertreter sind in der Lage, an den geplanten Visiten teilzunehmen und alle Vorgänge / Verfahren während der Studie durchzuführen / wahrzunehmen. Dazu gehört z. B. die Bereitschaft eine App auf das Smartphone zu installieren. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Kinder, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Bekannte oder vermutete angeborene oder erworbene Immundefekte oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie wie eine Chemo- oder Strahlentherapie zur Krebsbekämpfung innerhalb der vorangegangenen sechs Monaten oder eine langfristige systemische Kortikosteroidtherapie (Prednison oder Äquivalent für mehr als zwei aufeinanderfolgende Wochen innerhalb der letzten drei Monate). Aktive und bestätigte RSV-Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung / Dosierung. Aktive LRTI zum Zeitpunkt der Randomisierung / Dosierung. Bekannte systemische Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienmedikation oder Vorgeschichte einer lebensbedrohlichen Reaktion auf die in der Studie verwendete Studienmedikation oder auf ein Produkt, das einen der gleichen Stoffe enthält. Im Labor bestätigte Thrombozytopenie oder bekannte Thrombozytopenie, die von den Eltern oder einem gesetzlichen Vertreter berichtet wird und die eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert. Blutungsstörungen oder eine Einnahme von Antikoagulantien in den letzten drei Wochen vor dem Einschluss, die eine Kontraindikation für eine intramuskuläre Injektion darstellen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüferarztes so weit fortgeschritten ist, dass sie die Durchführung oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen könnte.</p> <p>8. Mäßige oder schwere akute Erkrankung / Infektion (nach Einschätzung des Prüferarztes) oder fiebrige Krankheit (Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ [$\geq 100,4^{\circ}\text{F}$]) am Tag der Verabreichung der Studienmedikation. Ein Kind, das potenziell an der Studie teilnehmen konnte, sollte erst dann in die Studie aufgenommen werden, wenn die Erkrankung / Infektion / fiebrige Krankheit abgeklungen ist.</p> <p>9. Der Mutter des Kindes, das an der Studie teilnehmen soll, wurde während der Schwangerschaft mit diesem Kind ein RSV-Vakzin verabreicht.</p> <p>10. Das Kind erhielt / erhält einen monoklonalen Antikörper.</p> <p>11. Das Kind erhielt / erhält Immunglobuline, Blut oder Blutpräparate innerhalb der letzten drei Monate.</p> <p>12. Teilnahme zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder geplante Teilnahme während der laufenden Studie an einer anderen klinischen Studie zur Untersuchung eines Impfstoffs, Arzneimittels, Medizinprodukts oder medizinischen Verfahrens, wobei reine Beobachtungsstudien nicht dazuzählten.</p> <p>13. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gemäß den regionalen Richtlinien für Palivizumab geeignet.</p> <p>14. Befindet sich in der Notaufnahme oder unfreiwillig im Krankenhaus.</p> <p>15. Leibliches oder adoptiertes Kind des Prüferarztes oder eines Mitarbeiters mit direkter Beteiligung an der Studie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie findet in 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und Großbritannien statt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In der Studie wurden die Kinder im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Nirsevimab und in den Studienarm ohne Intervention randomisiert. Die genauere geplante Intervention im Nirsevimab-Arm lautet wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine einmalige Injektion von 50 mg Nirsevimab (Kinder mit einem Körpergewicht von unter fünf Kilogramm zu Studienbeginn) bzw. 100 mg Nirsevimab (Kinder mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm) erfolgte an Tag 1 der Studie intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p>Primäres Zielkriterium Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention während der RSV-Saison.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien 1. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI gegenüber keiner Intervention während der RSV-Saison.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>2. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention in jedem einzelnen Land während der RSV-Saison.</p> <p>3. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI gegenüber keiner Intervention während der RSV-Saison.</p> <p>4. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land).</p> <p>5. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land).</p> <p>6. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land).</p> <p>7. Weitere Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Nirsevimab.</p> <p>Explorative Ziele und Endpunkte</p> <p>1. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land).</p> <p>2. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land).</p> <p>3. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land).</p> <p>4. Beurteilung der Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierungen zwischen Tag 181 und dem Ende der Studie (gesamt und für jedes einzelne Land).</p> <p>5. Beurteilung der Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI zwischen Tag 181 und dem Ende der Studie.</p> <p>6. Beurteilung der HRU.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Gesamtinzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung während der RSV-Saison.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>1. Inzidenz der sehr schweren RSV-bedingten LRTI – definiert als RSV-bedingten Hospitalisierung mit einer Sauerstoffsättigung von < 90 % (jederzeit während des</p>

		<p>Krankenhausaufenthalts) und zusätzlicher Sauerstoff – während der RSV-Saison.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung während der RSV-Saison in jedem einzelnen Land. 3. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI während der RSV-Saison. 4. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land). 5. Inzidenz der sehr schweren RSV-bedingten LRTI – definiert als RSV-bedingten Hospitalisierung mit einer Sauerstoffsättigung von < 90 % (jederzeit während des Krankenhausaufenthalts) und zusätzlicher Sauerstoff – bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land). 6. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land). 7. Anzahl folgender UE zur Charakterisierung des Sicherheitsprofils: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle UE, die innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Verabreichung dokumentiert wurden. ○ Nicht-schwerwiegende UE zwischen Tag 1 und Tag 31. ○ AESI zwischen Tag 1 und Tag 366 bzw. bis zwölf Monate nach der Behandlung / Randomisierung. ○ Ärztlich behandeltes UE zwischen Tag 1 und Tag 366 bzw. bis zwölf Monate nach der Behandlung / Randomisierung. ○ SUE zwischen Tag 1 und Tag 366 bzw. bis zwölf Monate nach der Behandlung / Randomisierung. <p>Explorative Endpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land). 2. Inzidenz der sehr schweren RSV-bedingten LRTI – definiert als RSV-bedingten Hospitalisierung mit einer Sauerstoffsättigung von < 90 % (jederzeit während des Krankenhausaufenthalts) und zusätzlicher Sauerstoff – bis Tag 181. 3. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land). 4. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung zwischen Tag 181 und dem Ende der Studie (gesamt und für jedes einzelne Land). 5. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI zwischen Tag 181 und dem Ende der Studie (gesamt und für jedes einzelne Land). 6. HRU: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer der Hospitalisierung ○ Aufenthalt auf der Intensivstation und Dauer des Aufenthalts. ○ Anzahl der Kinder, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen.
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Kinder, die intravenöse Flüssigkeitszufuhr benötigen. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Einzig an Tag 1 ist eine ärztliche Untersuchung der Kinder vorgesehen. An Tag 31, 61, 91, 121, 151, 181 und 366 werden die Informationen des eDiarys überprüft. An Tag 366 erfolgt ein Telefonat, das in Deutschland und Frankreich den Abschluss der Studie darstellt. Bis zu diesem Zeitpunkt werden die SUE, AESI und ärztlich behandelten UE ebenso wie die Diagnose einer LRTI bei hospitalisierten Kindern berichtet. Im Vereinigten Königreich werden die SUE und die Hospitalisierungen für ein weiteres Jahr erfasst und es finden daher zwei weitere Telefonate an Tag 546 sowie zum Studienabschluss an Tag 731 statt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt wird erwartet, dass 28.860 Kinder in die Studie eingeschlossen werden und dass etwa 14.330 dieser Kinder Nirsevimab und 14.330 dieser Kinder keine Intervention erhalten. Die Fallzahl ergibt sich aus dem Nachweis der Wirksamkeit von Nirsevimab unabhängig für die drei teilnehmenden Länder bezüglich der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen während der RSV-Saison.</p> <p>Aufgrund der berichteten Inzidenzraten der RSV-bedingten Hospitalisierung in Frankreich, Deutschland und Großbritannien wird von einer durchschnittlichen Inzidenzrate von 1,1 % bei den Kindern ohne eine Behandlung ausgegangen. Basierend auf dieser Annahme müssen jeweils 9.620 Kinder in jedem der drei Länder eingeschlossen werden (dies entspricht einer erwarteten Anzahl an 74 Ereignissen bei der RSV-bedingten LRTI in jedem Land), damit mit einer Power von 90 % eine Wirksamkeit von 60 % von Nirsevimab in der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierung gegenüber keiner Intervention in jedem Land mit einem zweiseitigen α von 1,66 % unter Berücksichtigung einer Multiplizitätsadjustierung nach Bonferroni.</p> <p>Mit einer Fallzahl von 28.860 Kindern kann mit einer Power von mindestens 99 % eine Wirksamkeit von 60 % in der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen kombiniert für alle drei Länder bei einer angenommenen Inzidenzrate von 0,86 % in der Kohorte ohne Intervention (entspricht der niedrigsten Rate, die in den drei Ländern berichtet wurde) mit einem zweiseitigen α von 5 % nachgewiesen werden. Außerdem wird bei dieser Fallzahl der Nachweis einer Wirksamkeit von 60 % bei der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI unter Annahme einer Inzidenzrate von 0,4 % in der Kohorte ohne Intervention mit einem zweiseitigen α von 5 % mit einer Power von etwa 95 % ermöglicht. Für eine Power von mindestens 90 %</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sind bei der sehr schweren RSV-bedingten LRTI mindestens 61 Ereignisse notwendig.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studie sind zwei Analysen geplant: Die primäre und die finale Analyse. Die primäre Analyse ist vorgesehen, sobald mindestens 61 Ereignisse einer RSV-bedingten Hospitalisierung in allen drei Ländern berichtet wurden oder, falls die benötigte Anzahl an Ereignissen bis dahin nicht beobachtet wurde, am 30.04.2023. Alle bis zum Data Cut-Off dokumentierten und verfügbaren Daten werden für die primäre Analyse ausgewertet. Die finale Analyse wird durchgeführt, wenn alle teilnehmenden Kinder das vorgesehene zwölfmonatige Sicherheits-Follow-Up abgeschlossen haben.</p> <p>Die Auswertungen zur Wirksamkeit, die in der primären Analyse ausgeführt werden, dienen der Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab in der Studienpopulation. Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI werden auch nach Ende der RSV-Saison dokumentiert. Diese Wirksamkeit wird zwar bei der finalen Analyse berechnet, aber nur deskriptiv dargestellt. Außerdem werden keine die primäre Analyse bestätigenden Schlussfolgerungen gezogen. Daher ist keine Multiplizitätsadjustierung für die beiden Hauptanalysen erforderlich.</p> <p>Die Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beendigung der Entwicklung der Studienmedikation. • Informationen über die Studienmedikation lassen Zweifel am Verhältnis von Nutzen zu Risiko aufkommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt mithilfe der Interactive Response Technology (IRT). Ein Kind wird innerhalb der Studie randomisiert, sobald sichergestellt wird, dass das Kind alle Einschlusskriterien erfüllt und keines der Ausschlusskriterien vorliegt. Außerdem muss die von den Eltern und dem gesetzlichen Vertreter unterschriebene Einwilligungserklärung vorliegen. Nach Eingabe der Daten in die IRT, wird die Randomisierungsnummer des Kindes und die Gruppenzuordnung von der IRT vergeben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Kinder werden in einem Verhältnis von 1:1 in den Nirsevimab-Arm oder in den Kontroll-Arm, der keine Behandlung erhält, randomisiert. Dabei wird nach dem Land sowie nach dem Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Das Studienpersonal wählt sich, nachdem das Kind in die Studie eingeschlossen wurde, an Tag 1 in die IRT ein, gibt Informationen zur Identifizierung und Sicherheit ein und bestätigt nach Aufforderung durch die IRT eine minimale Menge

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	an Daten. Die IRT vergibt anschließend die Randomisierungsnummer des Kindes und weist die Gruppenzuordnung aus. Diese Angaben müssen vom Studienpersonal bestätigt werden. Wenn das Kind nicht für die Teilnahme an der Studie infrage kommt, wird die Information nur im Rekrutierungsprotokoll festgehalten. Wenn die Eltern oder der gesetzliche Vertreter des Kindes die Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie unterschrieben haben, das Kind anschließend aber nicht randomisiert wird, werden die Teilnehmernummer und der Grund für die Nichtteilnahme in der in der IRT-Datenbank erfasst und anschließend in die klinische Datenbank übertragen. <ul style="list-style-type: none">• Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, enthält das Studienprotokoll keine Angaben zur Geheimhaltung der Zuteilung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt des jeweiligen Studienzentrums untersucht, ob die Kinder für die Studie geeignet sind und somit eingeschlossen werden. Daraufhin werden die Kinder mithilfe der IRT in den Nirsevimab- oder Keine-Intervention-Arm randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Bei der Studie HARMONIE werden Kinder, die eine einmalige Injektion von Nirsevimab erhalten, mit Kindern, die nicht behandelt werden, verglichen. Eine Ähnlichkeit der Interventionen zwischen den beiden Studienarmen kann nicht gegeben sein, da eine Kohorte keine Intervention erhält.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Studienpopulationen Es sind drei unterschiedliche Studienpopulationen definiert: Während die ITT-Population („Randomized“) alle Kinder umfasst, die randomisiert wurden und deren Gruppenzuordnung allein von der Randomisierung abhängt, erfolgt die Gruppenzuordnung bei der As-Treated-Population („Safety Analysis Set“) anhand der Intervention (alle Kinder, die Nirsevimab verabreicht bekommen und alle in den Kontrollarm randomisierten Kinder, die nicht versehentlich Nirsevimab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhalten). Im Gegensatz dazu beinhaltet die Per-Protocol-Population („Per-Protocol Analysis Set“) nur die Kinder der ITT-Population, die keine der folgenden Protokollverletzungen aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Kind erfüllte nicht alle der im Protokoll beschriebenen Einschlusskriterien oder erfüllte mindestens eines der im Protokoll beschriebenen Ausschlusskriterien. • Dem Kind, das in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurde, wurde Nirsevimab gar nicht oder in einer falschen Dosierung verabreicht. • Das Kind erhielt Nirsevimab, obwohl es in den Keine-Intervention-Arm randomisiert wurde. • Nirsevimab wurde abweichend vom Protokoll verabreicht. • Es gab keinen Kontakt während des Beobachtungszeitraums zur Überprüfung der Wirksamkeit. • Alle anderen Protokollabweichungen, die während der Durchführung der Studie für den Ausschluss aus der Per-Protocol-Population relevant sind. <p>Während die Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab auf Grundlage der ITT-Population erfolgen sollte, basierte die Auswertung der Sicherheit auf der As-Treated-Population.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren</p> <p>Das Studiendesign sah zwei Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung und für die Datenauswertung vor. Dabei handelte es sich zum einen um die Altersgruppe bei Randomisierung (Alter: ≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) und zum anderen um das Land (Frankreich, Deutschland, Großbritannien).</p> <p>Analysen zur Wirksamkeit</p> <p>Der primäre und die wichtigsten sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit werden in der primären Analyse in einer hierarchischen Reihenfolge bewertet. Nur wenn die Überlegenheit für den primären Endpunkt nachgewiesen ist, wird ein Überlegenheitsansatz verwendet, um die Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI während einer RSV-Saison mit keiner Intervention in allen drei teilnehmenden Ländern kombiniert zu vergleichen.</p> <p>Wenn die Überlegenheit hinsichtlich der sehr schweren RSV-LRTI nachgewiesen werden kann, wird ein Überlegenheitsansatz verwendet, um die Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierung während einer RSV-Saison mit keiner Intervention für jedes der drei teilnehmenden Länder separat zu vergleichen. Für diesen Ansatz würde das Bonferroni-Holm-Verfahren bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden.</p> <p>Für die anderen sekundären sowie die explorativen Endpunkte werden keine Hypothesen getestet und die Analysen sind rein deskriptiv.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Primäre Analyse zur Wirksamkeit</p> <p>Bei dem primären Endpunkt handelt es sich um die Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung während einer RSV-Saison in gesunden reifgeborenen und frühgeborenen Kindern kombiniert in allen drei teilnehmenden Ländern. Die Definition der Variablen für diesen Endpunkt lautet 1 minus das Verhältnis der Inzidenzrate.</p> <p>Die Nullhypothese $(1 - (CN / NN) / (CC / NC)) \times 100 \% \leq 0 \%$ wird gegen die alternative Hypothese $(1 - (CN / NN) / (CC / NC)) \times 100 \% > 0 \%$ unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ getestet. Dabei beschreiben CC und CN die Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen während der RSV-Saison im Nirsevimab-Arm bzw. in der Kohorte ohne Intervention. NN und NC geben die komplette Person-Time für die Kinder an, die in den Nirsevimab-Arm bzw. in die Kohorte ohne Intervention randomisiert wurden.</p> <p>Falls ein Kind mehrere Ereignisse beim gleichen primären Endpunkt aufweist, wird nur das erste Ereignis berücksichtigt.</p> <p>Die folgenden Regeln werden zur Berechnung der kompletten Person-Time für die Zeit des Follow-ups angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den Beginn des Follow-ups stellt das Datum der Randomisierung bei den Kindern, die in die Kohorte ohne Intervention randomisiert wurden, dar. Bei den Kindern im Nirsevimab-Arm handelt es sich um das Datum der Verabreichung der Studienmedikation. • Bei den Kindern, bei denen der Cut-Off der primären Analyse und der primäre Endpunkt zusammenfällt, stellt im Falle eines Cut-Off-Datums vor dem Ende der RSV-Saison der Zeitpunkt der Hospitalisierung das Ende des Follow-ups für die Wirksamkeit dar. Andernfalls werden die Kinder am Ende der RSV-Saison zensiert. • Die Kinder, bei denen der Cut-Off der primären Analyse nicht mit dem primären Endpunkt zusammenfällt, werden zum Enddatum des Follow-ups zur Wirksamkeit zensiert, wobei sich das Enddatum folgendermaßen definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei den Kindern, die weiterhin an der Studie teilnehmen und kein Kontakt bzgl. der Sicherheitsendpunkte bestand, handelt es sich bei dem Enddatum des Follow-ups zur Wirksamkeit abhängig davon, was zuerst auftrat, um das Ende der RSV-Saison, das letztmögliche Datum, an dem bestätigt wurde, dass keine RSV-bedingte Hospitalisierung vorlag, oder das Cut-Off-Datum. ○ Bei den Kindern, die die Studie vor dem Ende der RSV-Saison abbrachen, aber Kontakt bzgl. der Sicherheitsendpunkte bestand, erfolgten weitere Betrachtungen, die in Tabelle 2 in Abschnitt 3.1.4 des statistischen Analyseplans beschrieben werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei den Kindern ohne jeglichen Kontakt bzgl. der Sicherheitsendpunkte während des Follow-ups zur Wirksamkeit handelt es sich bei dem Enddatum für dieses Follow-up um das Datum der Randomisierung, bei den Kindern ohne Intervention bzw. das Datum der Nirsevimab-Gabe, bei den Kindern im Nirsevimab-Arm. <p>Die komplette Person-Time für die Zeit des Follow-ups jedes Kindes wird mithilfe folgender Formel berechnet:</p> <p>Person-Months = (Das Enddatum - das Startdatum + 1) / 30,4375 NN (Tage), die komplette Person-Time der Kinder, die in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurden, ergibt sich aus der Addition der Person-Months aller Kinder des Nirsevimab-Arms. NC (Tage), die komplette Person-Time der Kinder, die in die Kohorte ohne Intervention randomisiert wurden, ergibt sich aus der Addition der Person-Months aller Kinder der Kohorte ohne Intervention.</p> <p>Das zweiseitige 95%-KI für die Wirksamkeit wird mit einer exakten Methode berechnet, bei der eine Binomialverteilung hinsichtlich der Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen im Nirsevimab-Arm unter Berücksichtigung der Gesamtzahl in beiden Gruppen angenommen wird, wobei die Nachbeobachtungszeit nach der Dosierung / Randomisierung berücksichtigt wird.</p> <p>Eine Überlegenheit von Nirsevimab bzgl. der Wirksamkeit und somit bei der Vermeidung von RSV-bedingter Hospitalisierungen ist gegeben, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95%-KI der Wirksamkeit bei > 0 % liegt. Der dazugehörige p-Wert wird ebenfalls angegeben. Die primäre Analyse zur Wirksamkeit des primären Endpunkts erfolgt mit der ITT-Population („All Randomized Set“).</p> <p>Bei der RSV-Saison handelt es sich um die Zeit mit einer erhöhten Anzahl an RSV-Infektionen. Für die Wirksamkeitsanalysen wurde der Anfang und das Ende der RSV-Saison länderspezifisch basierend auf den jeweiligen epidemiologischen Beobachtungen definiert und festgelegt.</p> <p>Zusätzlich zu der beschriebenen Hauptanalyse sind Sensitivitätsanalysen wie eine Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells oder einer Time-To-Event-Analyse, eine Tipping-Point-Analyse oder die beschriebenen Hauptanalysen basierend auf der Per-Protocol-Population anstelle der ITT-Population für diese Analyse zur Wirksamkeit vorgesehen.</p> <p>Sekundäre Analysen zur Wirksamkeit</p> <p><u>Sehr schwere RSV-bedingte LRTI</u></p> <p>Falls die Wirksamkeit von Nirsevimab in der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen durch die primäre Analyse zur Wirksamkeit nachgewiesen wird, wird mithilfe der gleichen Methode wie bei der primären Analyse zur Wirksamkeit die sehr</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schwere RSV-bedingte LRTI während der RSV-Saison zwischen der ITT-Population des Nirsevimab-Arms und der Kohorte ohne Intervention verglichen. Bei der sehr schweren RSV-bedingten LRTI handelt es sich um eine striktere Definition der RSV-bedingten Hospitalisierung, da bei einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI eine Sauerstoffsättigung von < 90 % (zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Hospitalisierung) und eine Versorgung mit Sauerstoff vorliegen muss. Bei Kindern mit mehrfach auftretenden sehr schweren RSV-bedingten LRTI wird lediglich das erste Ereignis für die Analysen berücksichtigt. Eine Überlegenheit von Nirsevimab bzgl. der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI ist gegeben, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95%-KI der Wirksamkeit bei > 0 % liegt.</p> <p>Zusätzlich zu der beschriebenen Hauptanalyse sind Sensitivitätsanalysen wie eine Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells oder einer Time-To-Event-Analyse, eine Tipping-Point-Analyse oder die beschriebenen Hauptanalysen basierend auf der Per-Protocol-Population anstelle der ITT-Population für diese Analyse zur Wirksamkeit vorgesehen.</p> <p><u>RSV-bedingte Hospitalisierung in jedem Land</u></p> <p>Nachdem die Untersuchung der Wirksamkeit von Nirsevimab in der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI verglichen mit keiner Intervention abgeschlossen ist, wird die RSV-bedingte Hospitalisierung für jedes einzelne der drei teilnehmenden Länder evaluiert. Dazu wird die bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschriebene Methode um die Bonferroni-Holm-Prozedur ergänzt, die auf den adjustierten p-Werte für die Adjustierung der Multiplizität beruht. Eine Überlegenheit von Nirsevimab hinsichtlich der Vermeidung RSV-bedingter Hospitalisierungen ist für ein Land gegeben, wenn der adjustierte p-Wert < 0,05 beträgt. Die p-Werte der drei Länder werden aufsteigend sortiert und einem Rang zugeordnet, wobei dem niedrigsten p-Wert der Rang 1 und dem größten p-Wert der Rang 3 zugewiesen wird. Anschließend wird der niedrigste p-Wert und somit dem Rang 1 mit dem Alpha-Niveau $0,05 / (3 + 1 - \text{Rang})$ verglichen. Falls der p-Wert kleiner ist, wird die Null-Hypothese für diesen individuellen Test verworfen und der p-Wert des nächsten Rangs untersucht. Ansonsten ist die Hypothese nicht signifikant und die Analyse wird beendet. Das Testen endet, sobald zum ersten Mal die Null-Hypothese nicht abgelehnt wird. Alle nachfolgenden Hypothesen sind in diesem Fall nicht signifikant. Nur Länder mit adjustierten p-Werten und das erste Land mit einem nicht signifikanten, adjustierten p-Wert wird dargestellt. Die adjustierten p-Werte werden mithilfe von PROC MULTTEST in SAS berechnet.</p> <p>Zusätzlich zu der beschriebenen Hauptanalyse sind Sensitivitätsanalysen wie eine Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells oder einer Time-To-Event-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse, eine Tipping-Point-Analyse oder die beschriebenen Hauptanalysen basierend auf der Per-Protocol-Population anstelle der ITT-Population für diese Analyse zur Wirksamkeit vorgesehen.</p> <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Die Wirksamkeit mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95-%-KI von Nirsevimab verglichen mit keiner Intervention bezüglich der Vermeidung der nachfolgenden Wirksamkeitsendpunkte wird mithilfe der für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschriebenen exakten Methode aus einem explorativen Grund berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund einer LRTI während der RSV-Saison (gesamt und für jedes einzelne Land) • RSV-bedingte Hospitalisierung bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) • Sehr schwere RSV-bedingte LRTI bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) • Hospitalisierung aufgrund einer LRTI bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) <p>Die beschriebenen Analysen, die anstelle der RSV-Saison die ersten 150 Tage nach der Dosierung bzw. Randomisierung berücksichtigen, werden nur für die finale Analyse, wenn alle Daten erfasst wurden, durchgeführt. Kinder ohne eine RSV-bedingte Hospitalisierung, sehr schwere RSV-bedingte LRTI bzw. Hospitalisierung aufgrund einer LRTI werden zu Tag 151 oder dem letztmöglichen Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass kein Ereignis vorlag, zensiert. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Plots für die RSV-bedingte Hospitalisierung bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) erstellt und die p-Werte berechnet mit einem Log Rank-Test dargestellt.</p> <p>Sicherheit</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Alle in der elektronischen CRF dokumentierten UE werden mithilfe von MedDRA (Version 25.0) kodiert und wie nachfolgend beschrieben als treatment-emergent UE klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pre-Treatment-UE sind Ereignisse, die <ul style="list-style-type: none"> ○ vor dem Start des Behandlungszeitraums beginnen und enden oder ○ nach dem Start des Behandlungszeitraums enden, aber nur einen Schweregrad von maximal I aufweisen. • Treatment-emergent UE (nachfolgend nur als UE bezeichnet) sind Ereignisse, die <ul style="list-style-type: none"> ○ während des Behandlungszeitraums auftreten oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ bereits vor dem Beginn des Behandlungszeitraums auftreten und erstens einen Schweregrad von I aufweisen bzw. bei denen kein Schweregrad ausgewiesen ist und zweitens das Enddatum fehlt bzw. das Enddatum nicht vor dem Behandlungszeitraum liegt. • SUE sind durch ein „Serious = Yes“ definiert. • Der Zusammenhang zwischen einem UE und der Behandlung wird durch assoziiert oder nicht-assoziert beschrieben. Bei Kindern, die an Tag 1 Nirsevimab erhalten, liegt ein Behandlungs-assoziertes UE vor, wenn der Prüfarzt einen Zusammenhang zwischen dem UE und der Behandlung sieht oder wenn keine Einschätzung zu einem möglichen Zusammenhang vorliegt. Ein UE bei Kindern ohne Intervention wird auch ohne Einschätzung bzgl. des Zusammenhangs zwischen UE und der Behandlung als nicht-assoziert angesehen. • Die Beurteilung der Schwere des UE basiert auf UE-Schweregraden, die von der „FDA Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, September 2007“ adaptiert wurden. • UE, die zum Studienabbruch führen, sind durch ein „Caused Study Discontinuation = Yes“ definiert. <p>Zusätzlich wurden AESI in der elektronischen CRF identifiziert („Is the event an AESI = Yes“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilität inklusive Anaphylaktische Reaktion • Erkrankungen des Immunkomplexes • Thrombozytopenie <p>Sofortige UE werden dokumentiert, um die klinisch relevanten UE, die innerhalb von 30 Minuten nach der Immunisierung auftreten, zu erfassen.</p> <p>Ein ärztlich behandeltes UE ist ein neu auftretender oder sich verschlechternder Zustand, der das Kind bzw. die Eltern / den gesetzlichen Vertreter des Kindes veranlasst, ungeplant medizinischen Rat in einer Arztpraxis oder Notaufnahme zu suchen. Ein Anruf bei oder eine E-Mail an eine Arztpraxis wird als ausreichend angesehen, damit das ursächliche UE als ärztlich behandelt gezählt wird. Außerdem gilt ein UE, weswegen medizinischer Rat während einer Studiervisite oder bei einer medizinischen Routineversorgung gesucht wird, als ärztlich behandelt. Diese Definition schließt die pädiatrischen Check-ups ebenso aus wie die Untersuchungen aufgrund einer chronischen Erkrankung, die bereits vor dem Einschluss in die Studie begann.</p> <p>Bei ärztlich behandeltes UE wird in der CRF „No“ angegeben, sofern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „None“ oder „Medication“ bei den ergriffenen Maßnahmen für das UE angegeben ist und • „Health Care Provider“ oder „Hospitalized“ markiert ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Andernfalls wird bei ärztlich behandeltes UE „Yes“ in der CRF angegeben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>UE werden durch standardmäßige deskriptive zusammenfassende Statistiken für kategoriale Variablen für die As-Treated-Population nach Behandlungsgruppe und insgesamt wie folgt zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Überblick über die UE einschließlich der Anzahl und des Anteils der Kinder mit mindestens einem UE in der jeweiligen UE-Kategorie inklusive der Angaben eines 95%-Clopper-Pearson-KI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliches sowie Behandlungs-assoziiertes UE <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III ○ Jegliches sowie Behandlungs-assoziiertes SUE <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ○ Nichtschwerwiegendes UE innerhalb von 30 Tagen nach Tag 1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III ○ Sofortiges UE innerhalb von 30 Minuten nach der Immunisierung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III ○ Ärztlich behandeltes UE <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III ○ AESI <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Anteil der Kinder, die über das jeweilige UE berichten, sowie die Anzahl der Ereignisse und das 95%-Clopper-Pearson-KI werden für die folgenden UE-Kategorien nach SOC und PT zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtschwerwiegende UE innerhalb von 30 Tagen nach Tag 1 ○ Sofortige UE innerhalb von 30 Minuten nach der Immunisierung bzw. Randomisierung ○ Ärztlich behandelte UE ○ AESI ○ UE, die zum Tod führen ○ UE gemäß der maximalen Schwere ○ UE gemäß Zusammenhang mit der Behandlung ○ Behandlungs-assoziierte UE, die zum Tod führen ○ SUE ○ Behandlungs-assoziierte SUE • Die Anzahl und der Anteil der Kinder, die verstarben, werden basierend auf der primären Todesursache zusammengefasst <p>Alle UE-Tabellen mit den Zusammenfassungen nach SOC und PT werden mit Ausnahme der Behandlungs-assoziierten SUE ebenfalls für die Kinder dargestellt, die andere Vakzine</p> <ul style="list-style-type: none"> • am selben Tag wie Nirsevimab • innerhalb von sieben Tagen vor oder nach der Immunisierung mit Nirsevimab • innerhalb von 14 Tagen vor oder nach der Immunisierung mit Nirsevimab <p>erhalten haben.</p> <p>Bei der Zusammenfassung der maximalen Schwere zählt bei den Kindern mit mehreren UE innerhalb einer bestimmten SOC oder eines bestimmten PT die SOC / das PT des schwersten UE. UE mit fehlendem Schweregrad werden bei den Zusammenfassungen bei der „Anzahl der Kinder mit mindestens einem UE“, „SOC“ und „PT“ aber nicht bei „Schwere“ gelistet.</p> <p>Es erfolgt kein statistischer Vergleich hinsichtlich der Sicherheit zwischen den Behandlungsarmen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen sind im Studienprotokoll beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Geburtsgewicht (Gewicht ≤ 2,5 kg, Gewicht > 2,5 kg) • Gewicht an Tag 1 (< 5 kg, Gewicht ≥ 5 kg) • GA (< 37 Wochen, ≥ 37 Wochen) • Zeitpunkt der Dosierung (Dosierung erfolgte zum Beginn der RSV-Saison bzw. während der RSV-Saison, Dosierung erfolgte vor Beginn der RSV-Saison) • Land (Frankreich, Deutschland, Großbritannien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HARMONIE – Primäre Analyse (siehe Abbildung 4-24).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben zur Anzahl der Studienteilnehmer: a) Randomisiert: • Nirsevimab: 4037 • Keine Intervention: 4021 b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten: • Nirsevimab: 4014 • Keine Intervention: 4020 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Nirsevimab: 4037 • Keine Intervention: 4021
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HARMONIE – Primäre Analyse (siehe Abbildung 4-24).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 08.08.2022 und bis zum 28.02.2023 wurden Patienten eingeschlossen. Am 26.06.2023 wurde der Studienbericht zur primären Analyse mit dem Data Cut-Off am 28.02.2023 für die Erfassung der Hospitalisierungen und der UE veröffentlicht.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CRF: Case Report Form; GA: Gestationsalter; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRU: Healthcare Resource Utilization; Ig: Immunglobulin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

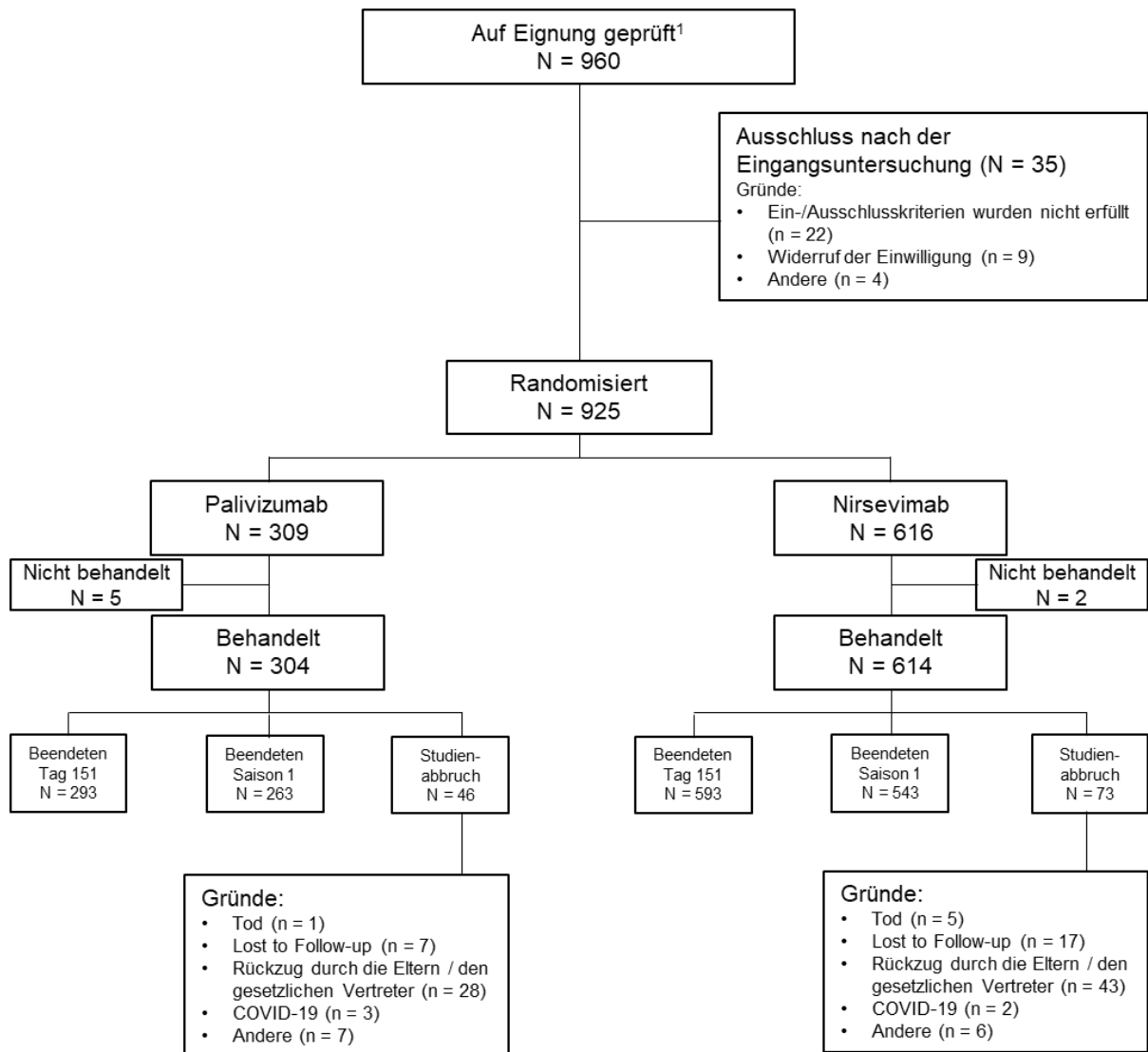


Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie MEDLEY der ersten RSV-Saison nach [32]

¹ Kinder, für die die Einwilligungserklärung unterschrieben wurde

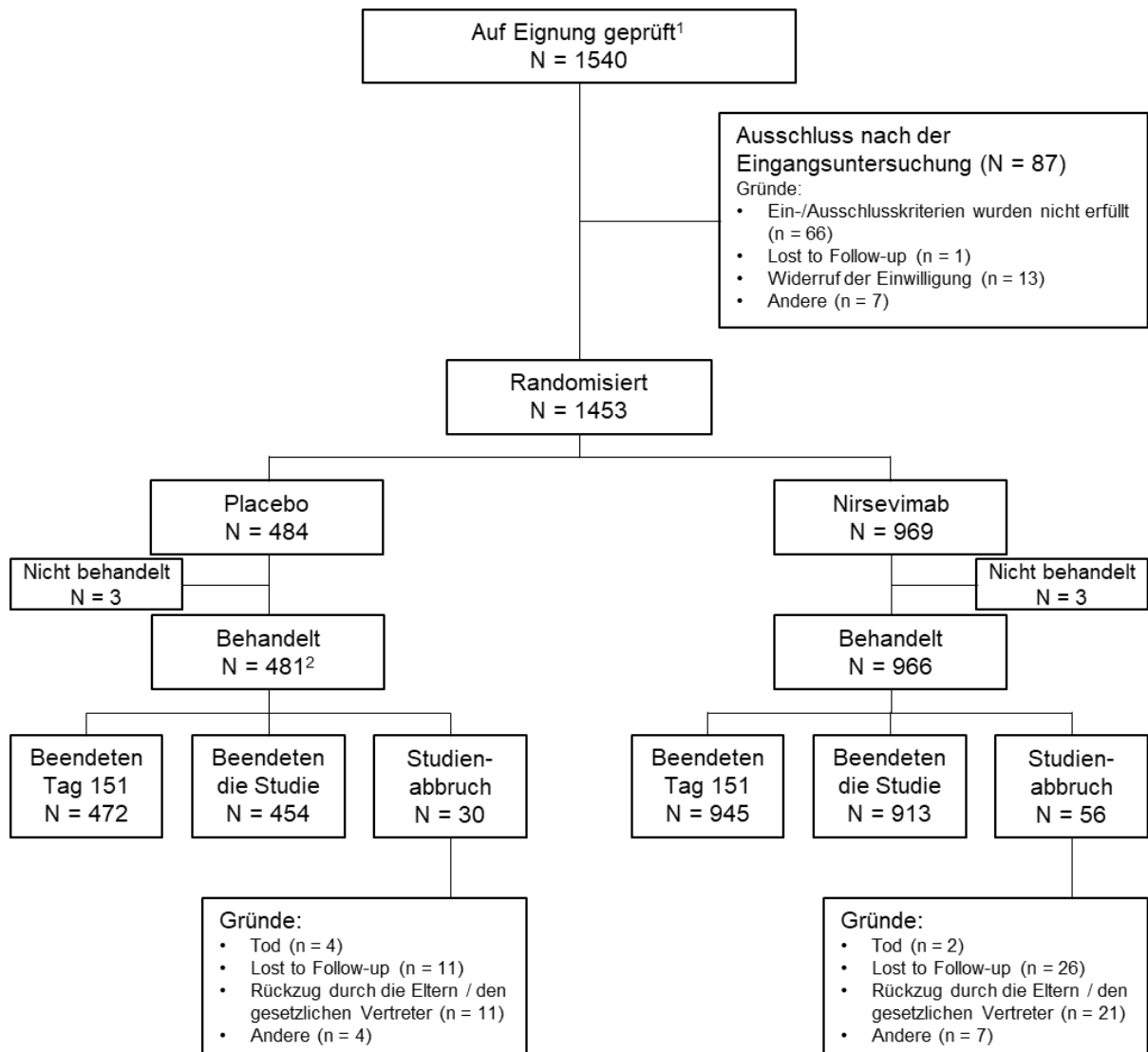


Abbildung 4-23: Patientenfluss der Studie D5290C00003 – Finale Analyse nach [17]

¹ Kinder, für die die Einwilligungserklärung unterschrieben wurde² Zwei Kinder, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, haben fälschlicherweise Nirsevimab erhalten.

Beide Kinder zählten bei der As-Treated-Population zum Nirsevimab-Arm

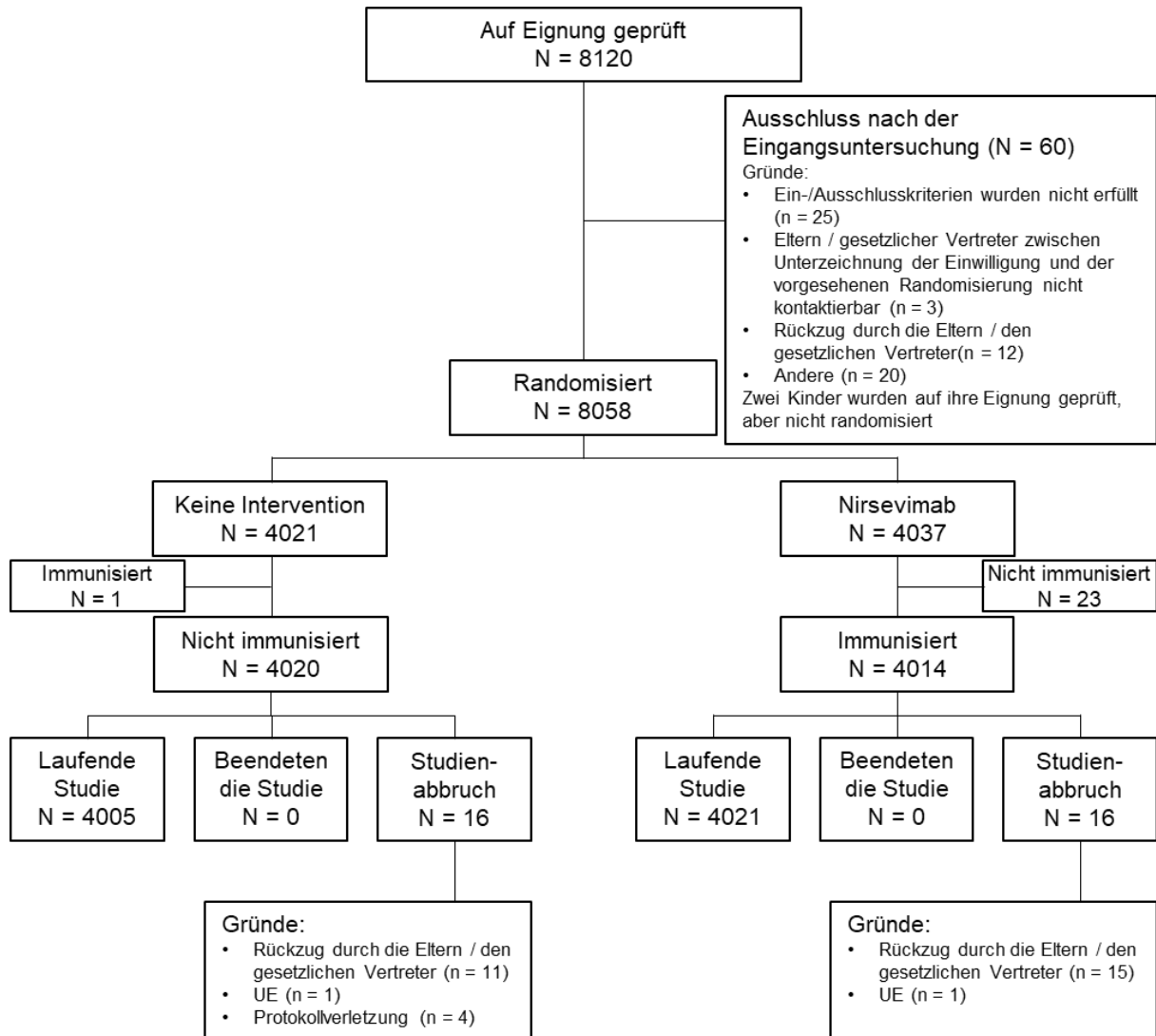


Abbildung 4-24: Patientenfluss der Studie HARMONIE – Primäre Analyse nach [35]

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEDLEY

Studie: MEDLEY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung erfolgte mittels des Interactive Web Response Systems.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral über ein webbasiertes System (Interactive Web Response System).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Kinder waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Zum Zeitpunkt der Studie konnte es aufgrund der COVID-19-Pandemie zu Einschränkungen bei der Wahrnehmung der geplanten Visiten und zu Verzögerungen bei der Verabreichung der Studienmedikation kommen. Zudem beeinflussten die Coronaschutzmaßnahmen ebenfalls die RSV-Verbreitung und somit das Risiko einer RSV-Infektion. Aufgrund dessen wurden Änderungen des Studienprotokolls und bei den geplanten Analysen beschlossen. Diese Maßnahmen sowie die vergleichbare Situation für alle teilnehmenden Kinder unabhängig von der Studienmedikation ergeben kein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial wird durch die COVID-19-Pandemie und somit beeinflussende Aspekte nicht erhöht.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: RSV-bedingte LRTI**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte auf Endpunktebene können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: RSV-bedingte Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte auf Endpunktebene können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: HRU**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte auf Endpunktebene können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte auf Endpunktebene können nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5290C00003

Studie: D5290C00003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie D5290C00003 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung erfolgte mittels des Interactive Web Response Systems.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral über ein webbasiertes System (Interactive Web Response System).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Kinder waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: RSV-bedingte LRTI

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: RSV-bedingte Hospitalisierung**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: HRU**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: Sicherheit

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONIE

Studie: HARMONIE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung erfolgte mittels der Interactive Response Technology.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie. Die Randomisierung erfolgte mithilfe der Interactive Response Technology.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Berichterstattung ergebnisunabhängig war und sonstige endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte fehlen. Das offene Studiendesign beeinflusst nur das Verzerrungspotenzial bei subjektiv erhobenen Endpunkten, sodass die fehlende Verblindung nur bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Mortalität wurde bei der Stufe innerhalb der Sicherheit als UE mit Todesfolge erhoben. Ein Todesfall wird zweifelsfrei festgestellt, sodass die Erhebung von dem offenen Studiendesign nicht beeinflusst wird. Da zudem keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: RSV-bedingte Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ein Ereignis wird aufgrund klar definierter, objektiv erhobener Parameter als RSV-bedingte Hospitalisierung gezählt. Daher wird die Erhebung von dem offenen Studiendesign nicht beeinflusst. Da zudem keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sehr schwere RSV-bedingte LRTI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ein Ereignis wird aufgrund klar definierter, objektiv erhobener Parameter als sehr schwere RSV-bedingte LRTI gezählt. Daher wird die Erhebung von dem offenen Studiendesign nicht beeinflusst. Da zudem keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte LRTI als niedrig eingestuft.

Endpunkt: HRU**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ein Ereignis wird aufgrund klar definierter, objektiv erhobener Parameter als HRU gezählt. Daher wird die Erhebung von dem offenen Studiendesign nicht beeinflusst. Da zudem keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HRU als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung, ob ein UE vorliegt, kann durch die Kenntnis der Eltern bzw. die betreuenden Personen über die Studienbehandlung potenziell beeinflusst werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial bei der Sicherheit als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Anhang 4-G1: Ergebnisse der Subgruppenanalysen MEDLEY – Teilpopulation

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.1.2
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE)
AMNOG Safety Analysis Set

Subgroup /Category	Palivizumab (N=115)		MEDI8897 (N=243)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	115	87 (75.7%)	243	182 (74.9%)	0.96 (0.57, 1.61)	0.8773	0.99 (0.87, 1.12)	0.8767	-0.8 (-10.3, 8.8)	0.8769	
Sex											0.1278
Male	71	51 (71.8%)	131	101 (77.1%)	1.32 (0.68, 2.55)	0.4082	1.07 (0.90, 1.28)	0.4226	5.3 (-7.4, 18.0)	0.4161	
Female	44	36 (81.8%)	112	81 (72.3%)	0.58 (0.24, 1.39)	0.2211	0.88 (0.74, 1.06)	0.1800	-9.5 (-23.6, 4.6)	0.1865	
Age at randomisation											0.7342
Age <= 3.0 Months	38	32 (84.2%)	74	58 (78.4%)	0.68 (0.24, 1.91)	0.4637	0.93 (0.78, 1.12)	0.4406	-5.8 (-20.7, 9.1)	0.4434	
Age > 3.0 To <= 6.0 Months	50	36 (72.0%)	104	77 (74.0%)	1.11 (0.52, 2.36)	0.7887	1.03 (0.84, 1.26)	0.7915	2.0 (-13.0, 17.1)	0.7904	
Age > 6.0 Months	27	19 (70.4%)	65	47 (72.3%)	1.10 (0.41, 2.95)	0.8510	1.03 (0.77, 1.37)	0.8530	1.9 (-18.4, 22.3)	0.8521	
Ethnicity											0.5935
Caucasian	97	70 (72.2%)	204	144 (70.6%)	0.93 (0.54, 1.58)	0.7780	0.98 (0.84, 1.14)	0.7758	-1.6 (-12.5, 9.3)	0.7766	
Non-Caucasian	18	17 (94.4%)	39	38 (97.4%)	2.24 (0.13, 37.89)	0.5775	1.03 (0.91, 1.17)	0.6195	3.0 (-8.7, 14.7)	0.6159	
Siblings in study											0.4988
Y	17	13 (76.5%)	34	23 (67.6%)	0.64 (0.17, 2.44)	0.5161	0.88 (0.62, 1.26)	0.4942	-8.8 (-34.4, 16.7)	0.4988	
N	98	74 (75.5%)	209	159 (76.1%)	1.03 (0.59, 1.80)	0.9139	1.01 (0.88, 1.15)	0.9142	0.6 (-9.7, 10.9)	0.9141	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=115)		MEDI8897 (N=243)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Gestational age											0.7922
<= 29 Weeks	61	48 (78.7%)	132	98 (74.2%)	0.78 (0.38, 1.61)	0.5040	0.94 (0.80, 1.11)	0.4891	-4.4 (-17.1, 8.3)	0.4926	
> 29 To <= 32 Weeks	10	6 (60.0%)	26	18 (69.2%)	1.50 (0.33, 6.82)	0.5998	1.15 (0.65, 2.03)	0.6210	9.2 (-25.9, 44.4)	0.6069	
> 32 To <= 35 Weeks	14	7 (50.0%)	31	18 (58.1%)	1.38 (0.39, 4.92)	0.6148	1.16 (0.64, 2.12)	0.6271	8.1 (-23.4, 39.5)	0.6150	
> 35 Weeks	30	26 (86.7%)	54	48 (88.9%)	1.23 (0.32, 4.76)	0.7634	1.03 (0.87, 1.21)	0.7692	2.2 (-12.6, 17.0)	0.7681	
Weight at birth											0.9910
Weight <= 2.5 Kg	86	62 (72.1%)	193	139 (72.0%)	1.00 (0.57, 1.76)	0.9901	1.00 (0.85, 1.17)	0.9901	-0.1 (-11.5, 11.3)	0.9901	
Weight > 2.5 Kg	29	25 (86.2%)	50	43 (86.0%)	0.98 (0.26, 3.69)	0.9796	1.00 (0.83, 1.20)	0.9795	-0.2 (-16.0, 15.6)	0.9795	
Weight at baseline (D1)											0.5924
Weight < 2.5 Kg	3	3 (100.0%)	15	11 (73.3%)	0.37 (0.02, 8.58)	0.5316	0.82 (0.51, 1.33)	0.4226	-15.6 (-54.8, 23.6)	0.4345	
Weight >= 2.5 Kg To < 5 Kg	62	50 (80.6%)	116	90 (77.6%)	0.83 (0.39, 1.79)	0.6354	0.96 (0.82, 1.12)	0.6278	-3.1 (-15.5, 9.4)	0.6293	
Weight >= 5 Kg	50	34 (68.0%)	111	80 (72.1%)	1.21 (0.59, 2.51)	0.5992	1.06 (0.85, 1.32)	0.6086	4.1 (-11.3, 19.5)	0.6040	
Study entry criteria											0.7146
Preterm	17	13 (76.5%)	35	25 (71.4%)	0.77 (0.20, 2.94)	0.7010	0.93 (0.67, 1.31)	0.6914	-5.0 (-30.2, 20.1)	0.6939	
Cld/Chd	98	74 (75.5%)	208	157 (75.5%)	1.00 (0.57, 1.75)	0.9955	1.00 (0.87, 1.15)	0.9955	-0.0 (-10.4, 10.3)	0.9955	

Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.5.2
Subjects experiencing any TEAE graded as severe
AMNOG Safety Analysis Set

Subgroup /Category	Palivizumab (N=115)		MEDI8897 (N=243)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	115	18 (15.7%)	243	35 (14.4%)	0.91 (0.49, 1.68)	0.7561	0.92 (0.55, 1.55)	0.7555	-1.2 (-9.2, 6.7)	0.7589	
Sex											0.1663
Male	71	13 (18.3%)	131	16 (12.2%)	0.62 (0.28, 1.38)	0.2409	0.67 (0.34, 1.31)	0.2380	-6.1 (-16.7, 4.5)	0.2597	
Female	44	5 (11.4%)	112	19 (17.0%)	1.59 (0.56, 4.57)	0.3861	1.49 (0.59, 3.75)	0.3940	5.6 (-6.1, 17.3)	0.3470	
Age at randomisation											0.6245
Age <= 3.0 Months	38	9 (23.7%)	74	13 (17.6%)	0.69 (0.26, 1.79)	0.4419	0.74 (0.35, 1.58)	0.4377	-6.1 (-22.2, 9.9)	0.4554	
Age > 3.0 To <= 6.0 Months	50	5 (10.0%)	104	14 (13.5%)	1.40 (0.47, 4.13)	0.5422	1.35 (0.51, 3.53)	0.5455	3.5 (-7.1, 14.1)	0.5218	
Age > 6.0 Months	27	4 (14.8%)	65	8 (12.3%)	0.81 (0.22, 2.94)	0.7454	0.83 (0.27, 2.53)	0.7441	-2.5 (-18.1, 13.1)	0.7528	
Ethnicity											0.5616
Caucasian	97	16 (16.5%)	204	29 (14.2%)	0.84 (0.43, 1.63)	0.6046	0.86 (0.49, 1.51)	0.6031	-2.3 (-11.1, 6.5)	0.6119	
Non-Caucasian	18	2 (11.1%)	39	6 (15.4%)	1.45 (0.26, 8.03)	0.6672	1.38 (0.31, 6.20)	0.6706	4.3 (-14.1, 22.7)	0.6492	
Siblings in study											0.2142
Y	17	3 (17.6%)	34	2 (5.9%)	0.29 (0.04, 1.94)	0.2028	0.33 (0.06, 1.81)	0.2031	-11.8 (-31.5, 8.0)	0.2435	
N	98	15 (15.3%)	209	33 (15.8%)	1.04 (0.53, 2.01)	0.9134	1.03 (0.59, 1.81)	0.9135	0.5 (-8.2, 9.2)	0.9130	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=115)		MEDI8897 (N=243)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Gestational age											0.9142
<= 29 Weeks	61	8 (13.1%)	132	14 (10.6%)	0.79 (0.31, 1.99)	0.6108	0.81 (0.36, 1.83)	0.6092	-2.5 (-12.5, 7.5)	0.6218	
> 29 To <= 32 Weeks	10	0	26	2 (7.7%)	2.14 (0.09, 48.59)	0.6322	2.04 (0.11, 39.09)	0.6369	4.7 (-11.8, 21.2)	0.5747	
> 32 To <= 35 Weeks	14	1 (7.1%)	31	3 (9.7%)	1.39 (0.13, 14.70)	0.7829	1.35 (0.15, 11.91)	0.7842	2.5 (-14.5, 19.6)	0.7706	
> 35 Weeks	30	9 (30.0%)	54	16 (29.6%)	0.98 (0.37, 2.61)	0.9716	0.99 (0.50, 1.96)	0.9716	-0.4 (-20.8, 20.1)	0.9717	
Weight at birth											0.1188
Weight <= 2.5 Kg	86	7 (8.1%)	193	23 (11.9%)	1.53 (0.63, 3.71)	0.3498	1.46 (0.65, 3.28)	0.3545	3.8 (-3.6, 11.1)	0.3150	
Weight > 2.5 Kg	29	11 (37.9%)	50	12 (24.0%)	0.52 (0.19, 1.39)	0.1920	0.63 (0.32, 1.25)	0.1860	-13.9 (-35.2, 7.3)	0.1980	
Weight at baseline (D1)											0.2102
Weight < 2.5 Kg	3	0	15	4 (26.7%)	2.74 (0.12, 64.39)	0.5316	2.25 (0.15, 33.77)	0.5573	15.6 (-23.6, 54.8)	0.4345	
Weight >= 2.5 Kg To < 5 Kg	62	15 (24.2%)	116	18 (15.5%)	0.58 (0.27, 1.24)	0.1588	0.64 (0.35, 1.18)	0.1549	-8.7 (-21.2, 3.9)	0.1748	
Weight >= 5 Kg	50	3 (6.0%)	111	13 (11.7%)	2.08 (0.56, 7.65)	0.2711	1.95 (0.58, 6.55)	0.2787	5.7 (-3.2, 14.6)	0.2082	
Study entry criteria											0.6657
Preterm	17	1 (5.9%)	35	3 (8.6%)	1.50 (0.14, 15.59)	0.7343	1.46 (0.16, 12.99)	0.7359	2.7 (-11.8, 17.2)	0.7168	
Cld/Chd	98	17 (17.3%)	208	32 (15.4%)	0.87 (0.45, 1.65)	0.6625	0.89 (0.52, 1.52)	0.6613	-2.0 (-10.9, 7.0)	0.6677	

Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.3.2
Subjects experiencing any serious TEAE
AMNOG Safety Analysis Set

Subgroup /Category	Paliivizumab (N=115)		MEDI8897 (N=243)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	115	27 (23.5%)	243	50 (20.6%)	0.84 (0.50, 1.44)	0.5329	0.88 (0.58, 1.32)	0.5304	-2.9 (-12.2, 6.4)	0.5393	
Sex											0.2294
Male	71	19 (26.8%)	131	25 (19.1%)	0.65 (0.33, 1.28)	0.2088	0.71 (0.42, 1.20)	0.2042	-7.7 (-20.0, 4.6)	0.2213	
Female	44	8 (18.2%)	112	25 (22.3%)	1.29 (0.53, 3.14)	0.5695	1.23 (0.60, 2.51)	0.5743	4.1 (-9.6, 17.9)	0.5554	
Age at randomisation											0.6570
Age <= 3.0 Months	38	13 (34.2%)	74	20 (27.0%)	0.71 (0.31, 1.66)	0.4307	0.79 (0.44, 1.41)	0.4245	-7.2 (-25.3, 11.0)	0.4382	
Age > 3.0 To <= 6.0 Months	50	10 (20.0%)	104	17 (16.3%)	0.78 (0.33, 1.86)	0.5772	0.82 (0.40, 1.65)	0.5746	-3.7 (-16.8, 9.5)	0.5866	
Age > 6.0 Months	27	4 (14.8%)	65	13 (20.0%)	1.44 (0.42, 4.89)	0.5610	1.35 (0.48, 3.77)	0.5668	5.2 (-11.4, 21.7)	0.5393	
Ethnicity											0.2964
Caucasian	97	24 (24.7%)	204	40 (19.6%)	0.74 (0.42, 1.32)	0.3099	0.79 (0.51, 1.24)	0.3052	-5.1 (-15.3, 5.0)	0.3224	
Non-Caucasian	18	3 (16.7%)	39	10 (25.6%)	1.72 (0.41, 7.23)	0.4562	1.54 (0.48, 4.92)	0.4679	9.0 (-13.0, 31.0)	0.4241	
Siblings in study											0.4425
Y	17	3 (17.6%)	34	3 (8.8%)	0.45 (0.08, 2.52)	0.3651	0.50 (0.11, 2.22)	0.3621	-8.8 (-29.3, 11.7)	0.3984	
N	98	24 (24.5%)	209	47 (22.5%)	0.89 (0.51, 1.57)	0.6983	0.92 (0.60, 1.41)	0.6970	-2.0 (-12.2, 8.2)	0.7012	

Subgroup /Category	Paliivizumab (N=115)		MEDI8897 (N=243)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Gestational age											0.9531
<= 29 Weeks	61	13 (21.3%)	132	23 (17.4%)	0.78 (0.36, 1.67)	0.5198	0.82 (0.44, 1.50)	0.5167	-3.9 (-16.0, 8.3)	0.5304	
> 29 To <= 32 Weeks	10	1 (10.0%)	26	2 (7.7%)	0.75 (0.06, 9.32)	0.8229	0.77 (0.08, 7.57)	0.8221	-2.3 (-23.5, 18.9)	0.8313	
> 32 To <= 35 Weeks	14	2 (14.3%)	31	5 (16.1%)	1.15 (0.20, 6.82)	0.8746	1.13 (0.25, 5.13)	0.8751	1.8 (-20.6, 24.3)	0.8721	
> 35 Weeks	30	11 (36.7%)	54	20 (37.0%)	1.02 (0.40, 2.56)	0.9731	1.01 (0.56, 1.81)	0.9731	0.4 (-21.2, 21.9)	0.9731	
Weight at birth											0.2196
Weight <= 2.5 Kg	86	14 (16.3%)	193	35 (18.1%)	1.14 (0.58, 2.25)	0.7069	1.11 (0.63, 1.96)	0.7082	1.9 (-7.7, 11.4)	0.7021	
Weight > 2.5 Kg	29	13 (44.8%)	50	15 (30.0%)	0.53 (0.20, 1.36)	0.1867	0.67 (0.37, 1.20)	0.1785	-14.8 (-36.9, 7.3)	0.1888	
Weight at baseline (D1)											0.1627
Weight < 2.5 Kg	3	1 (33.3%)	15	6 (40.0%)	1.33 (0.10, 18.19)	0.8292	1.20 (0.22, 6.68)	0.8351	6.7 (-52.2, 65.5)	0.8242	
Weight >= 2.5 Kg To < 5 Kg	62	21 (33.9%)	116	25 (21.6%)	0.54 (0.27, 1.07)	0.0757	0.64 (0.39, 1.04)	0.0714	-12.3 (-26.3, 1.6)	0.0836	
Weight >= 5 Kg	50	5 (10.0%)	111	19 (17.1%)	1.86 (0.65, 5.30)	0.2462	1.71 (0.68, 4.32)	0.2557	7.1 (-3.8, 18.0)	0.1996	
Study entry criteria											0.6586
Preterm	17	2 (11.8%)	35	5 (14.3%)	1.25 (0.22, 7.22)	0.8030	1.21 (0.26, 5.63)	0.8041	2.5 (-16.7, 21.7)	0.7970	
Cld/Chd	98	25 (25.5%)	208	45 (21.6%)	0.81 (0.46, 1.41)	0.4519	0.85 (0.55, 1.30)	0.4482	-3.9 (-14.2, 6.4)	0.4602	

Anhang 4-G2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen MEDLEY – Gesamtpopulation

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.1.1
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE)
Safety Analysis Set

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	304	215 (70.7%)	614	444 (72.3%)	1.08 (0.80, 1.46)	0.6147	1.02 (0.94, 1.12)	0.6180	1.6 (-4.6, 7.6)	0.6166	
Sex											0.9454
Male	173	123 (71.1%)	318	232 (73.0%)	1.10 (0.73, 1.65)	0.6604	1.03 (0.91, 1.15)	0.6635	1.9 (-6.5, 10.2)	0.6622	
Female	131	92 (70.2%)	296	212 (71.6%)	1.07 (0.68, 1.68)	0.7695	1.02 (0.89, 1.16)	0.7716	1.4 (-8.0, 10.8)	0.7707	
Age at randomisation											0.1096
Age <= 3.0 Months	140	103 (73.6%)	273	185 (67.8%)	0.76 (0.48, 1.19)	0.2248	0.92 (0.81, 1.05)	0.2104	-5.8 (-15.0, 3.4)	0.2146	
Age > 3.0 To <= 6.0 Months	101	71 (70.3%)	209	162 (77.5%)	1.46 (0.85, 2.49)	0.1694	1.10 (0.95, 1.28)	0.1906	7.2 (-3.3, 17.8)	0.1804	
Age > 6.0 Months	63	41 (65.1%)	132	97 (73.5%)	1.49 (0.78, 2.84)	0.2288	1.13 (0.92, 1.39)	0.2521	8.4 (-5.6, 22.4)	0.2384	
Region											0.7060
Northern Hemisphere	278	192 (69.1%)	567	400 (70.5%)	1.07 (0.79, 1.47)	0.6586	1.02 (0.93, 1.12)	0.6612	1.5 (-5.1, 8.1)	0.6600	
Southern Hemisphere	26	23 (88.5%)	47	44 (93.6%)	1.91 (0.36, 10.24)	0.4486	1.06 (0.90, 1.24)	0.4812	5.2 (-9.0, 19.3)	0.4745	
Ethnicity											0.9751
Caucasian	244	162 (66.4%)	481	325 (67.6%)	1.05 (0.76, 1.46)	0.7504	1.02 (0.91, 1.13)	0.7518	1.2 (-6.1, 8.4)	0.7511	
Non-Caucasian	59	52 (88.1%)	133	119 (89.5%)	1.14 (0.44, 3.00)	0.7841	1.02 (0.91, 1.13)	0.7889	1.3 (-8.4, 11.1)	0.7882	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Siblings in study											0.4285
Y	94	61 (64.9%)	168	118 (70.2%)	1.28 (0.75, 2.19)	0.3729	1.08 (0.91, 1.29)	0.3844	5.3 (-6.5, 17.2)	0.3775	
N	210	154 (73.3%)	446	326 (73.1%)	0.99 (0.68, 1.43)	0.9486	1.00 (0.90, 1.10)	0.9485	-0.2 (-7.5, 7.0)	0.9485	
Gestational age											0.8248
<= 29 Weeks	83	65 (78.3%)	165	125 (75.8%)	0.87 (0.46, 1.63)	0.6538	0.97 (0.84, 1.12)	0.6478	-2.6 (-13.6, 8.5)	0.6493	
> 29 To <= 32 Weeks	102	66 (64.7%)	168	113 (67.3%)	1.12 (0.67, 1.88)	0.6667	1.04 (0.87, 1.24)	0.6696	2.6 (-9.1, 14.2)	0.6679	
> 32 To <= 35 Weeks	89	58 (65.2%)	226	158 (69.9%)	1.24 (0.74, 2.09)	0.4147	1.07 (0.90, 1.28)	0.4296	4.7 (-6.8, 16.3)	0.4215	
> 35 Weeks	30	26 (86.7%)	55	48 (87.3%)	1.05 (0.28, 3.94)	0.9366	1.01 (0.85, 1.20)	0.9370	0.6 (-14.4, 15.6)	0.9370	
Weight at birth											0.1749
Weight <= 2.5 Kg	270	186 (68.9%)	532	381 (71.6%)	1.14 (0.83, 1.57)	0.4227	1.04 (0.94, 1.14)	0.4297	2.7 (-4.0, 9.4)	0.4264	
Weight > 2.5 Kg	34	29 (85.3%)	82	63 (76.8%)	0.57 (0.19, 1.68)	0.3097	0.90 (0.75, 1.08)	0.2638	-8.5 (-23.5, 6.5)	0.2688	
Weight at baseline (D1)											0.2515
Weight < 2.5 Kg	30	22 (73.3%)	59	39 (66.1%)	0.71 (0.27, 1.87)	0.4883	0.90 (0.68, 1.20)	0.4717	-7.2 (-27.1, 12.7)	0.4765	
Weight >= 2.5 Kg To < 5 Kg	144	107 (74.3%)	285	206 (72.3%)	0.90 (0.57, 1.42)	0.6557	0.97 (0.86, 1.10)	0.6517	-2.0 (-10.9, 6.8)	0.6530	
Weight >= 5 Kg	130	86 (66.2%)	269	198 (73.6%)	1.43 (0.91, 2.25)	0.1243	1.11 (0.97, 1.28)	0.1414	7.5 (-2.2, 17.1)	0.1318	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Study entry criteria											0.7174
Preterm	206	141 (68.4%)	406	287 (70.7%)	1.11 (0.77, 1.60)	0.5675	1.03 (0.92, 1.16)	0.5722	2.2 (-5.5, 10.0)	0.5699	
Cld/Chd	98	74 (75.5%)	208	157 (75.5%)	1.00 (0.57, 1.75)	0.9955	1.00 (0.87, 1.15)	0.9955	-0.0 (-10.4, 10.3)	0.9955	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“) und PT (jeglicher)

Table 14.3.17.1
TEAEs SOC or PT occurring in at least 10 patients
Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Sex											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Male	173	13 (7.5%)	318	11 (3.5%)	0.44 (0.19, 1.01)	0.0519	0.46 (0.21, 1.01)	0.0516	-4.1 (-8.5, 0.4)	0.0716	0.2994
Female	131	5 (3.8%)	296	2 (0.7%)	0.17 (0.03, 0.90)	0.0365	0.18 (0.03, 0.90)	0.0370	-3.1 (-6.6, 0.3)	0.0711	
Age at randomisation											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Age <= 3.0 Months	140	14 (10.0%)	273	5 (1.8%)	0.17 (0.06, 0.48)	0.0008	0.18 (0.07, 0.50)	0.0009	-8.2 (-13.4, -3.0)	0.0022	0.1116
Age > 3.0 To <= 6.0 Months	101	2 (2.0%)	209	4 (1.9%)	0.97 (0.17, 5.36)	0.9683	0.97 (0.18, 5.19)	0.9683	-0.1 (-3.4, 3.2)	0.9685	
Age > 6.0 Months	63	2 (3.2%)	132	4 (3.0%)	0.95 (0.17, 5.35)	0.9565	0.95 (0.18, 5.07)	0.9565	-0.1 (-5.4, 5.1)	0.9568	
Region											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Northern Hemisphere	278	18 (6.5%)	567	13 (2.3%)	0.34 (0.16, 0.70)	0.0036	0.35 (0.18, 0.71)	0.0036	-4.2 (-7.3, -1.0)	0.0091	NA
Southern Hemisphere	26	0	47	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Ethnicity											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Caucasian	244	15 (6.1%)	481	9 (1.9%)	0.29 (0.13, 0.68)	0.0040	0.30 (0.14, 0.69)	0.0041	-4.3 (-7.5, -1.0)	0.0099	0.2587
Non-Caucasian	59	2 (3.4%)	133	4 (3.0%)	0.88 (0.16, 4.96)	0.8884	0.89 (0.17, 4.71)	0.8883	-0.4 (-5.8, 5.1)	0.8907	
Siblings in study											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Y	94	5 (5.3%)	168	3 (1.8%)	0.32 (0.08, 1.39)	0.1284	0.34 (0.08, 1.37)	0.1289	-3.5 (-8.5, 1.4)	0.1628	0.9270
N	210	13 (6.2%)	446	10 (2.2%)	0.35 (0.15, 0.81)	0.0138	0.36 (0.16, 0.81)	0.0138	-3.9 (-7.5, -0.4)	0.0287	
Weight at birth											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Weight <= 2.5 Kg	270	14 (5.2%)	532	12 (2.3%)	0.42 (0.19, 0.93)	0.0313	0.44 (0.20, 0.93)	0.0312	-2.9 (-5.9, 0.0)	0.0501	0.2183
Weight > 2.5 Kg	34	4 (11.8%)	82	1 (1.2%)	0.09 (0.01, 0.86)	0.0366	0.10 (0.01, 0.89)	0.0392	-10.5 (-21.6, 0.5)	0.0623	
Weight at baseline (D1)											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Weight < 2.5 Kg	30	2 (6.7%)	59	1 (1.7%)	0.24 (0.02, 2.78)	0.2540	0.25 (0.02, 2.69)	0.2554	-5.0 (-14.5, 4.5)	0.3057	0.1248
Weight >= 2.5 Kg To < 5 Kg	144	14 (9.7%)	285	6 (2.1%)	0.20 (0.08, 0.53)	0.0013	0.22 (0.08, 0.55)	0.0013	-7.6 (-12.7, -2.5)	0.0035	
Weight >= 5 Kg	130	2 (1.5%)	269	6 (2.2%)	1.46 (0.29, 7.34)	0.6458	1.45 (0.30, 7.09)	0.6463	0.7 (-2.1, 3.4)	0.6225	
Study entry criteria											
Congenital, familial and genetic disorders: All											
Preterm	206	12 (5.8%)	406	6 (1.5%)	0.24 (0.09, 0.66)	0.0053	0.25 (0.10, 0.67)	0.0054	-4.3 (-7.8, -0.9)	0.0124	0.2915
Cld/Chd	98	6 (6.1%)	208	7 (3.4%)	0.53 (0.17, 1.63)	0.2714	0.55 (0.19, 1.59)	0.2702	-2.8 (-8.1, 2.6)	0.3117	

Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.5.1
Subjects experiencing any TEAE graded as severe
Safety Analysis Set

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	304	25 (8.2%)	614	50 (8.1%)	0.99 (0.60, 1.63)	0.9666	0.99 (0.63, 1.57)	0.9666	-0.1 (-3.9, 3.7)	0.9667	
Sex											0.3441
Male	173	17 (9.8%)	318	26 (8.2%)	0.82 (0.43, 1.55)	0.5371	0.83 (0.46, 1.49)	0.5362	-1.7 (-7.0, 3.7)	0.5463	
Female	131	8 (6.1%)	296	24 (8.1%)	1.36 (0.59, 3.10)	0.4703	1.33 (0.61, 2.88)	0.4725	2.0 (-3.1, 7.1)	0.4460	
Age at randomisation											0.7707
Age <= 3.0 Months	140	13 (9.3%)	273	22 (8.1%)	0.86 (0.42, 1.76)	0.6719	0.87 (0.45, 1.67)	0.6713	-1.2 (-7.0, 4.6)	0.6779	
Age > 3.0 To <= 6.0 Months	101	7 (6.9%)	209	14 (6.7%)	0.96 (0.38, 2.47)	0.9392	0.97 (0.40, 2.32)	0.9392	-0.2 (-6.2, 5.8)	0.9396	
Age > 6.0 Months	63	5 (7.9%)	132	14 (10.6%)	1.38 (0.47, 4.01)	0.5579	1.34 (0.50, 3.55)	0.5604	2.7 (-5.8, 11.2)	0.5379	
Region											0.2991
Northern Hemisphere	278	24 (8.6%)	567	50 (8.8%)	1.02 (0.62, 1.70)	0.9287	1.02 (0.64, 1.63)	0.9287	0.2 (-3.9, 4.2)	0.9284	
Southern Hemisphere	26	1 (3.8%)	47	0	0.18 (0.01, 4.55)	0.2974	0.19 (0.01, 4.44)	0.3000	-4.5 (-13.6, 4.6)	0.3312	
Ethnicity											0.3254
Caucasian	244	23 (9.4%)	481	41 (8.5%)	0.90 (0.52, 1.53)	0.6858	0.90 (0.56, 1.47)	0.6854	-0.9 (-5.3, 3.5)	0.6901	
Non-Caucasian	59	2 (3.4%)	133	9 (6.8%)	2.07 (0.43, 9.88)	0.3623	2.00 (0.44, 8.96)	0.3688	3.4 (-2.9, 9.7)	0.2925	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Siblings in study											0.9151
Y	94	6 (6.4%)	168	11 (6.5%)	1.03 (0.37, 2.87)	0.9586	1.03 (0.39, 2.68)	0.9586	0.2 (-6.0, 6.4)	0.9585	
N	210	19 (9.0%)	446	39 (8.7%)	0.96 (0.54, 1.71)	0.8985	0.97 (0.57, 1.63)	0.8984	-0.3 (-5.0, 4.4)	0.8990	
Gestational age											0.9450
<= 29 Weeks	83	9 (10.8%)	165	17 (10.3%)	0.94 (0.40, 2.22)	0.8957	0.95 (0.44, 2.04)	0.8956	-0.5 (-8.7, 7.6)	0.8965	
> 29 To <= 32 Weeks	102	4 (3.9%)	168	6 (3.6%)	0.91 (0.25, 3.30)	0.8826	0.91 (0.26, 3.15)	0.8826	-0.4 (-5.0, 4.3)	0.8838	
> 32 To <= 35 Weeks	89	3 (3.4%)	226	11 (4.9%)	1.47 (0.40, 5.39)	0.5639	1.44 (0.41, 5.05)	0.5655	1.5 (-3.2, 6.2)	0.5311	
> 35 Weeks	30	9 (30.0%)	55	16 (29.1%)	0.96 (0.36, 2.53)	0.9300	0.97 (0.49, 1.92)	0.9298	-0.9 (-21.2, 19.4)	0.9301	
Weight at birth											0.0188
Weight <= 2.5 Kg	270	14 (5.2%)	532	38 (7.1%)	1.41 (0.75, 2.64)	0.2893	1.38 (0.76, 2.50)	0.2914	2.0 (-1.5, 5.4)	0.2637	
Weight > 2.5 Kg	34	11 (32.4%)	82	12 (14.6%)	0.36 (0.14, 0.92)	0.0332	0.45 (0.22, 0.92)	0.0294	-17.7 (-35.2, -0.2)	0.0470	
Weight at baseline (D1)											0.0459
Weight < 2.5 Kg	30	0	59	9 (15.3%)	11.48 (0.64, 204.24)	0.0967	9.82 (0.59, 163.15)	0.1112	14.2 (4.0, 24.5)	0.0065	
Weight >= 2.5 Kg To < 5 Kg	144	19 (13.2%)	285	22 (7.7%)	0.55 (0.29, 1.05)	0.0716	0.59 (0.33, 1.05)	0.0702	-5.5 (-11.8, 0.9)	0.0904	
Weight >= 5 Kg	130	6 (4.6%)	269	19 (7.1%)	1.57 (0.61, 4.03)	0.3479	1.53 (0.63, 3.74)	0.3507	2.4 (-2.3, 7.2)	0.3106	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Study entry criteria											0.6123
Preterm	206	8 (3.9%)	406	18 (4.4%)	1.15 (0.49, 2.69)	0.7501	1.14 (0.50, 2.58)	0.7503	0.6 (-2.8, 3.9)	0.7448	
Cld/Chd	98	17 (17.3%)	208	32 (15.4%)	0.87 (0.45, 1.65)	0.6625	0.89 (0.52, 1.52)	0.6613	-2.0 (-10.9, 7.0)	0.6677	

Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.3.1
Subjects experiencing any serious TEAE
Safety Analysis Set

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	304	38 (12.5%)	614	80 (13.0%)	1.05 (0.69, 1.59)	0.8216	1.04 (0.73, 1.50)	0.8218	0.5 (-4.0, 5.1)	0.8205	
Sex											0.7059
Male	173	25 (14.5%)	318	46 (14.5%)	1.00 (0.59, 1.70)	0.9965	1.00 (0.64, 1.57)	0.9965	0.0 (-6.5, 6.5)	0.9965	
Female	131	13 (9.9%)	296	34 (11.5%)	1.18 (0.60, 2.31)	0.6345	1.16 (0.63, 2.12)	0.6357	1.6 (-4.7, 7.8)	0.6256	
Age at randomisation											0.4172
Age <= 3.0 Months	140	20 (14.3%)	273	39 (14.3%)	1.00 (0.56, 1.79)	1.0000	1.00 (0.61, 1.65)	1.0000	0.0 (-7.1, 7.1)	1.0000	
Age > 3.0 To <= 6.0 Months	101	12 (11.9%)	209	20 (9.6%)	0.78 (0.37, 1.68)	0.5314	0.81 (0.41, 1.58)	0.5299	-2.3 (-9.8, 5.2)	0.5439	
Age > 6.0 Months	63	6 (9.5%)	132	21 (15.9%)	1.80 (0.69, 4.70)	0.2322	1.67 (0.71, 3.93)	0.2402	6.4 (-3.2, 15.9)	0.1907	
Region											0.1408
Northern Hemisphere	278	36 (12.9%)	567	80 (14.1%)	1.10 (0.72, 1.68)	0.6454	1.09 (0.76, 1.57)	0.6462	1.2 (-3.7, 6.0)	0.6412	
Southern Hemisphere	26	2 (7.7%)	47	0	0.10 (0.00, 2.23)	0.1477	0.11 (0.01, 2.26)	0.1534	-8.2 (-19.5, 3.1)	0.1542	
Ethnicity											0.3029
Caucasian	244	33 (13.5%)	481	64 (13.3%)	0.98 (0.62, 1.54)	0.9348	0.98 (0.67, 1.45)	0.9347	-0.2 (-5.5, 5.0)	0.9349	
Non-Caucasian	59	4 (6.8%)	133	16 (12.0%)	1.88 (0.60, 5.89)	0.2783	1.77 (0.62, 5.08)	0.2853	5.3 (-3.2, 13.7)	0.2243	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Siblings in study											0.6877
Y	94	7 (7.4%)	168	15 (8.9%)	1.22 (0.48, 3.10)	0.6787	1.20 (0.51, 2.84)	0.6795	1.5 (-5.4, 8.3)	0.6710	
N	210	31 (14.8%)	446	65 (14.6%)	0.99 (0.62, 1.57)	0.9493	0.99 (0.67, 1.47)	0.9493	-0.2 (-6.0, 5.6)	0.9494	
Gestational age											0.8531
<= 29 Weeks	83	14 (16.9%)	165	30 (18.2%)	1.10 (0.55, 2.20)	0.7982	1.08 (0.61, 1.92)	0.7988	1.3 (-8.7, 11.3)	0.7962	
> 29 To <= 32 Weeks	102	7 (6.9%)	168	9 (5.4%)	0.77 (0.28, 2.13)	0.6123	0.78 (0.30, 2.03)	0.6118	-1.5 (-7.5, 4.5)	0.6212	
> 32 To <= 35 Weeks	89	6 (6.7%)	226	21 (9.3%)	1.42 (0.55, 3.64)	0.4685	1.38 (0.58, 3.30)	0.4716	2.6 (-3.9, 9.0)	0.4376	
> 35 Weeks	30	11 (36.7%)	55	20 (36.4%)	0.99 (0.39, 2.49)	0.9779	0.99 (0.55, 1.78)	0.9779	-0.3 (-21.7, 21.1)	0.9779	
Weight at birth											0.0239
Weight <= 2.5 Kg	270	25 (9.3%)	532	63 (11.8%)	1.32 (0.81, 2.15)	0.2699	1.28 (0.82, 1.98)	0.2726	2.6 (-1.8, 7.0)	0.2515	
Weight > 2.5 Kg	34	13 (38.2%)	82	17 (20.7%)	0.42 (0.18, 1.01)	0.0533	0.54 (0.30, 0.99)	0.0460	-17.5 (-36.0, 1.0)	0.0643	
Weight at baseline (D1)											0.0918
Weight < 2.5 Kg	30	3 (10.0%)	59	12 (20.3%)	2.30 (0.60, 8.87)	0.2274	2.03 (0.62, 6.66)	0.2408	10.3 (-4.5, 25.2)	0.1726	
Weight >= 2.5 Kg To < 5 Kg	144	26 (18.1%)	285	38 (13.3%)	0.70 (0.40, 1.20)	0.1964	0.74 (0.47, 1.17)	0.1933	-4.7 (-12.1, 2.7)	0.2122	
Weight >= 5 Kg	130	9 (6.9%)	269	30 (11.2%)	1.69 (0.78, 3.67)	0.1865	1.61 (0.79, 3.29)	0.1911	4.2 (-1.5, 10.0)	0.1502	

Subgroup /Category	Palivizumab (N=304)		MEDI8897 (N=614)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Study entry criteria											0.2112
Preterm	206	13 (6.3%)	406	35 (8.6%)	1.40 (0.72, 2.71)	0.3171	1.37 (0.74, 2.52)	0.3195	2.3 (-2.0, 6.6)	0.2922	
Cld/Chd	98	25 (25.5%)	208	45 (21.6%)	0.81 (0.46, 1.41)	0.4519	0.85 (0.55, 1.30)	0.4482	-3.9 (-14.2, 6.4)	0.4602	

Anhang 4-G3: Ergebnisse der Subgruppenanalysen D5290C00003 – Teilpopulation

Morbidität: RSV-bedingte LRTI

4 - Proportion of subjects with medically Attended RSV LRTI (Observed) through 150 Days Post Dose (central lab), Subgroup analysis, no stratification - AMNOG_B_FAS Population

Page 4 of 30

Subgroup / Category	Placebo (N=290)		MEDI8897 (N=570)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (95% CI)	ARR p-value	p-value for interaction (RR)
	N	Patients meeting criteria [n (%)]	N	Patients meeting criteria [n (%)]							
Overall	290	26 (9.0%)	570	7 (1.2%)	0.1262 (0.0541, 0.2946)	<0.001	0.1370 (0.0602, 0.3118)	<0.001	-7.7 (-11.1, -4.3)	<0.001	
Sex											0.7527
Female	140	13 (9.3%)	272	3 (1.1%)	0.1090 (0.0305, 0.3891)	0.0006	0.1188 (0.0344, 0.4099)	0.0007	-8.2 (-13.1, -3.2)	0.0012	
Male	150	13 (8.7%)	298	4 (1.3%)	0.1434 (0.0459, 0.4478)	0.0008	0.1549 (0.0514, 0.4668)	0.0009	-7.3 (-12.0, -2.6)	0.0022	
Age at randomisation											
Age <= 3 months	246	21 (8.5%)	489	7 (1.4%)	-	-	-	-	-	-	
Age > 3 to <= 6 months	42	5 (11.9%)	81	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	
Age > 6 months	2	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	
Region											0.2917
Northern Hemisphere	194	12 (6.2%)	400	5 (1.3%)	0.1920 (0.0667, 0.5530)	0.0022	0.2021 (0.0722, 0.5655)	0.0023	-4.9 (-8.5, -1.4)	0.0066	
Southern Hemisphere	96	14 (14.6%)	170	2 (1.2%)	0.0698 (0.0155, 0.3141)	0.0005	0.0807 (0.0187, 0.3475)	0.0007	-13.4 (-20.7, -6.2)	0.0003	
Ethnicity											0.8286
Caucasian	206	20 (9.7%)	395	5 (1.3%)	0.1192 (0.0441, 0.3226)	<0.001	0.1304 (0.0497, 0.3424)	<0.001	-8.4 (-12.6, -4.3)	<0.001	
Non-Caucasian	84	6 (7.1%)	174	2 (1.1%)	0.1512 (0.0298, 0.7658)	0.0225	0.1609 (0.0332, 0.7805)	0.0234	-6.0 (-11.7, -0.3)	0.0404	
Siblings in study											0.8873
Y	112	9 (8.0%)	200	2 (1.0%)	0.1156 (0.0245, 0.5450)	0.0064	0.1244 (0.0274, 0.5659)	0.0070	-7.0 (-12.3, -1.8)	0.0082	
N	178	17 (9.6%)	370	5 (1.4%)	0.1297 (0.0471, 0.3577)	<0.001	0.1415 (0.0531, 0.3774)	<0.001	-8.2 (-12.7, -3.7)	0.0003	
Gestational age											0.9304
Gestational age >= 29 to <= 32	115	11 (9.6%)	219	3 (1.4%)	0.1313 (0.0359, 0.4808)	0.0022	0.1432 (0.0408, 0.5031)	0.0024	-8.2 (-13.8, -2.6)	0.0041	
Gestational age > 32 weeks	175	15 (8.6%)	351	4 (1.1%)	0.1230 (0.0402, 0.3764)	0.0002	0.1330 (0.0448, 0.3946)	0.0003	-7.4 (-11.7, -3.1)	0.0007	
Weight at birth											NC
Weight <= 2.5kg	276	24 (8.7%)	541	7 (1.3%)	0.1376 (0.0585, 0.3237)	<0.001	0.1488 (0.0649, 0.3410)	<0.001	-7.4 (-10.9, -3.9)	<0.001	
Weight > 2.5kg	14	2 (14.3%)	29	0 (0.0%)	n/a	n/a	NC	NC	NC	NC	
Weight at baseline											0.7722
Weight <= 2.5kg	96	9 (9.4%)	186	2 (1.1%)	0.1051 (0.0222, 0.4967)	0.0045	0.1147 (0.0253, 0.5204)	0.0050	-8.3 (-14.3, -2.3)	0.0069	
Weight > 2.5 to <=5kg	194	17 (8.8%)	384	5 (1.3%)	0.1374 (0.0499, 0.3783)	0.0001	0.1486 (0.0557, 0.3967)	0.0001	-7.5 (-11.6, -3.3)	0.0004	

Morbidität: RSV-bedingte Hospitalisierung

8 - Proportion of subjects with RSV LRTI Hospitalization through 150 Days Post Dose. Subgroup analysis, no stratification - AMNOG_B_FAS Population

Page 8 of 28

Subgroup / Category	Placebo (N=290)		MEDI8897 (N=570)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (95% CI)	ARR p-value	p-value for interaction (RR)
	N	Patients meeting criteria [n (%)]	N	Patients meeting criteria [n (%)]							
Overall	290	13 (4.5%)	570	3 (0.5%)	0.1127 (0.0319, 0.3989)	0.0007	0.1174 (0.0337, 0.4087)	0.0008	-4.0 (-6.4, -1.5)	0.0016	
Sex											
Female	140	7 (5.0%)	272	1 (0.4%)	-	-	-	-	-	-	
Male	150	6 (4.0%)	298	2 (0.7%)	-	-	-	-	-	-	
Age at randomisation											
Age <= 3 months	246	12 (4.9%)	489	3 (0.6%)	-	-	-	-	-	-	
Age > 3 to <= 6 months	42	1 (2.4%)	81	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	
Age > 6 months	2	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	-	-	-	-	-	-	
Region											
Northern Hemisphere	194	5 (2.6%)	400	2 (0.5%)	-	-	-	-	-	-	
Southern Hemisphere	96	8 (8.3%)	170	1 (0.6%)	-	-	-	-	-	-	
Ethnicity											0.9762
Caucasian	206	9 (4.4%)	395	2 (0.5%)	0.1114 (0.0238, 0.5205)	0.0053	0.1159 (0.0253, 0.5314)	0.0055	-3.9 (-6.7, -1.0)	0.0085	
Non-Caucasian	84	4 (4.8%)	174	1 (0.6%)	0.1156 (0.0127, 1.0510)	0.0554	0.1207 (0.0137, 1.0632)	0.0568	-4.2 (-8.9, 0.5)	0.0802	
Siblings in study											0.6662
Y	112	3 (2.7%)	200	1 (0.5%)	0.1826 (0.0188, 1.7765)	0.1429	0.1867 (0.0196, 1.7734)	0.1440	-2.2 (-5.3, 1.0)	0.1747	
N	178	10 (5.6%)	370	2 (0.5%)	0.0913 (0.0198, 0.4213)	0.0022	0.0962 (0.0213, 0.4345)	0.0023	-5.1 (-8.5, -1.6)	0.0041	
Gestational age											0.2840
Gestational age >= 29 to <= 32	115	4 (3.5%)	219	2 (0.9%)	0.2558 (0.0461, 1.4179)	0.1187	0.2626 (0.0488, 1.4120)	0.1192	-2.6 (-6.1, 1.0)	0.1600	
Gestational age > 32 weeks	175	9 (5.1%)	351	1 (0.3%)	0.0527 (0.0066, 0.4194)	0.0054	0.0554 (0.0071, 0.4338)	0.0059	-4.9 (-8.2, -1.5)	0.0041	
Weight at birth											NC
Weight <= 2.5kg	276	12 (4.3%)	541	3 (0.6%)	0.1227 (0.0343, 0.4384)	0.0012	0.1275 (0.0363, 0.4482)	0.0013	-3.8 (-6.3, -1.3)	0.0028	
Weight > 2.5kg	14	1 (7.1%)	29	0 (0.0%)	n/a	n/a	NC	NC	NC	NC	
Weight at baseline											0.2905
Weight <= 2.5kg	96	4 (4.2%)	186	2 (1.1%)	0.2500 (0.0450, 1.3902)	0.1133	0.2581 (0.0481, 1.3838)	0.1139	-3.1 (-7.4, 1.2)	0.1553	
Weight > 2.5 to <=5kg	194	9 (4.6%)	384	1 (0.3%)	0.0537 (0.0067, 0.4268)	0.0057	0.0561 (0.0072, 0.4399)	0.0061	-4.4 (-7.4, -1.4)	0.0043	

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.1.2
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE)
AMNOG Safety Analysis Set

Subgroup /Category	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	288	245 (85.1%)	572	485 (84.8%)	0.98 (0.66, 1.45)	0.9141	1.00 (0.94, 1.06)	0.9138	-0.3 (-5.3, 4.8)	0.9139	
Sex											0.8960
Male	149	129 (86.6%)	299	257 (86.0%)	0.95 (0.53, 1.68)	0.8570	0.99 (0.92, 1.07)	0.8559	-0.6 (-7.4, 6.1)	0.8561	
Female	139	116 (83.5%)	273	228 (83.5%)	1.00 (0.58, 1.74)	0.9870	1.00 (0.91, 1.10)	0.9870	0.1 (-7.5, 7.6)	0.9870	
Region											0.4223
Northern Hemisphere	193	156 (80.8%)	401	320 (79.8%)	0.94 (0.61, 1.45)	0.7686	0.99 (0.91, 1.07)	0.7665	-1.0 (-7.8, 5.8)	0.7670	
Southern Hemisphere	95	89 (93.7%)	171	165 (96.5%)	1.85 (0.58, 5.92)	0.2972	1.03 (0.97, 1.09)	0.3310	2.8 (-2.8, 8.4)	0.3272	
Ethnicity											0.6589
Caucasian	205	168 (82.0%)	396	320 (80.8%)	0.93 (0.60, 1.43)	0.7339	0.99 (0.91, 1.07)	0.7314	-1.1 (-7.7, 5.4)	0.7319	
Non-Caucasian	83	77 (92.8%)	175	164 (93.7%)	1.16 (0.41, 3.26)	0.7756	1.01 (0.94, 1.08)	0.7809	0.9 (-5.7, 7.6)	0.7804	
Siblings in study											0.6654
Y	111	91 (82.0%)	201	167 (83.1%)	1.08 (0.59, 1.98)	0.8054	1.01 (0.91, 1.13)	0.8071	1.1 (-7.7, 9.9)	0.8067	
N	177	154 (87.0%)	371	318 (85.7%)	0.90 (0.53, 1.52)	0.6826	0.99 (0.92, 1.06)	0.6775	-1.3 (-7.4, 4.8)	0.6782	
Gestational age											0.8592
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	103 (89.6%)	219	197 (90.0%)	1.04 (0.50, 2.19)	0.9110	1.00 (0.93, 1.08)	0.9115	0.4 (-6.5, 7.2)	0.9115	
Gestational Age > 32 Weeks	173	142 (82.1%)	353	288 (81.6%)	0.97 (0.60, 1.55)	0.8903	0.99 (0.91, 1.08)	0.8898	-0.5 (-7.5, 6.5)	0.8899	

Subgroup /Category	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Weight at birth											0.2412
Weight <= 2.5 kg	275	233 (84.7%)	542	461 (85.1%)	1.03 (0.68, 1.54)	0.9014	1.00 (0.94, 1.07)	0.9017	0.3 (-4.9, 5.5)	0.9017	
Weight > 2.5 kg	13	12 (92.3%)	30	24 (80.0%)	0.33 (0.04, 3.09)	0.3337	0.87 (0.68, 1.10)	0.2386	-12.3 (-32.7, 8.1)	0.2362	
Weight at baseline (D1)											0.6579
Weight <= 2.5 kg	96	75 (78.1%)	186	148 (79.6%)	1.09 (0.60, 1.99)	0.7775	1.02 (0.90, 1.16)	0.7798	1.4 (-8.7, 11.5)	0.7791	
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	170 (88.5%)	386	337 (87.3%)	0.89 (0.52, 1.52)	0.6700	0.99 (0.93, 1.05)	0.6645	-1.2 (-6.8, 4.4)	0.6652	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Nasenverstopfung“)

Table 14.3.17.2
TEAEs SOC or PT occurring in at least 10 patients
AMNOC Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Sex											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion											0.1853
Male	149	2 (1.3%)	299	20 (6.7%)	5.27 (1.21, 22.85)	0.0264	4.98 (1.18, 21.04)	0.0288	5.3 (2.0, 8.7)	0.0019	
Female	139	8 (5.8%)	273	26 (9.5%)	1.72 (0.76, 3.91)	0.1933	1.65 (0.77, 3.56)	0.1973	3.8 (-1.4, 9.0)	0.1561	
Region											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion											0.3980
Northern Hemisphere	193	5 (2.6%)	401	31 (7.7%)	3.15 (1.21, 8.23)	0.0192	2.98 (1.18, 7.55)	0.0211	5.1 (1.7, 8.6)	0.0034	
Southern Hemisphere	95	5 (5.3%)	171	15 (8.8%)	1.73 (0.61, 4.92)	0.3035	1.67 (0.63, 4.44)	0.3072	3.5 (-2.7, 9.7)	0.2655	
Ethnicity											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion											0.6986
Caucasian	205	5 (2.4%)	396	19 (4.8%)	2.02 (0.74, 5.48)	0.1694	1.97 (0.75, 5.19)	0.1718	2.4 (-0.6, 5.3)	0.1210	
Non-Caucasian	83	5 (6.0%)	175	27 (15.4%)	2.85 (1.05, 7.68)	0.0390	2.56 (1.02, 6.41)	0.0446	9.4 (2.0, 16.8)	0.0128	
Siblings in study											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion											0.7189
Y	111	3 (2.7%)	201	15 (7.5%)	2.90 (0.82, 10.26)	0.0979	2.76 (0.82, 9.33)	0.1021	4.8 (0.0, 9.5)	0.0482	
N	177	7 (4.0%)	371	31 (8.4%)	2.21 (0.96, 5.13)	0.0638	2.11 (0.95, 4.70)	0.0670	4.4 (0.4, 8.4)	0.0320	
Gestational age											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion											0.8774
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	5 (4.3%)	219	21 (9.6%)	2.33 (0.86, 6.36)	0.0977	2.21 (0.85, 5.70)	0.1023	5.2 (-0.2, 10.6)	0.0569	
Gestational Age > 32 Weeks	173	5 (2.9%)	353	25 (7.1%)	2.56 (0.96, 6.81)	0.0595	2.45 (0.95, 6.29)	0.0624	4.2 (0.5, 7.9)	0.0248	
Weight at birth											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion											0.9941
Weight <= 2.5 kg	275	10 (3.6%)	542	44 (8.1%)	2.34 (1.16, 4.73)	0.0176	2.23 (1.14, 4.37)	0.0190	4.5 (1.3, 7.7)	0.0059	
Weight > 2.5 kg	13	0	30	2 (6.7%)	2.37 (0.11, 52.82)	0.5862	2.26 (0.12, 44.02)	0.5909	4.5 (-9.2, 18.1)	0.5189	
Weight at baseline (D1)											
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Nasal congestion											0.7179
Weight <= 2.5 kg	96	3 (3.1%)	186	11 (5.9%)	1.95 (0.53, 7.16)	0.3150	1.89 (0.54, 6.62)	0.3182	2.8 (-2.1, 7.6)	0.2606	
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	7 (3.6%)	386	35 (9.1%)	2.64 (1.15, 6.05)	0.0223	2.49 (1.13, 5.50)	0.0243	5.4 (1.5, 9.3)	0.0065	

Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.5.2
Subjects experiencing any TEAE graded as severe
AMNOG Safety Analysis Set

Subgroup /Category	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	288	43 (14.9%)	572	41 (7.2%)	0.44 (0.28, 0.69)	0.0004	0.48 (0.32, 0.72)	0.0004	-7.8 (-12.4, -3.1)	0.0010	
Sex											0.0533
Male	149	24 (16.1%)	299	31 (10.4%)	0.60 (0.34, 1.07)	0.0834	0.64 (0.39, 1.06)	0.0813	-5.7 (-12.6, 1.1)	0.1000	
Female	139	19 (13.7%)	273	10 (3.7%)	0.24 (0.11, 0.53)	0.0004	0.27 (0.13, 0.56)	0.0005	-10.0 (-16.1, -3.9)	0.0014	
Region											0.1330
Northern Hemisphere	193	17 (8.8%)	401	24 (6.0%)	0.66 (0.35, 1.26)	0.2063	0.68 (0.37, 1.23)	0.2046	-2.8 (-7.4, 1.8)	0.2314	
Southern Hemisphere	95	26 (27.4%)	171	17 (9.9%)	0.29 (0.15, 0.57)	0.0004	0.36 (0.21, 0.63)	0.0004	-17.4 (-27.5, -7.4)	0.0007	
Ethnicity											0.8313
Caucasian	205	28 (13.7%)	396	25 (6.3%)	0.43 (0.24, 0.75)	0.0032	0.46 (0.28, 0.77)	0.0031	-7.3 (-12.6, -2.1)	0.0064	
Non-Caucasian	83	15 (18.1%)	175	16 (9.1%)	0.46 (0.21, 0.97)	0.0428	0.51 (0.26, 0.97)	0.0412	-8.9 (-18.2, 0.4)	0.0603	
Siblings in study											0.6307
Y	111	13 (11.7%)	201	13 (6.5%)	0.52 (0.23, 1.17)	0.1134	0.55 (0.27, 1.15)	0.1124	-5.2 (-12.1, 1.6)	0.1352	
N	177	30 (16.9%)	371	28 (7.5%)	0.40 (0.23, 0.69)	0.0011	0.45 (0.27, 0.72)	0.0010	-9.4 (-15.5, -3.3)	0.0027	
Gestational age											0.2607
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	22 (19.1%)	219	25 (11.4%)	0.54 (0.29, 1.02)	0.0564	0.60 (0.35, 1.01)	0.0547	-7.7 (-16.0, 0.6)	0.0695	
Gestational Age > 32 Weeks	173	21 (12.1%)	353	16 (4.5%)	0.34 (0.17, 0.68)	0.0020	0.37 (0.20, 0.70)	0.0020	-7.6 (-12.9, -2.3)	0.0051	
Weight at birth											0.2645
Weight <= 2.5 kg	275	40 (14.5%)	542	40 (7.4%)	0.47 (0.29, 0.75)	0.0014	0.51 (0.34, 0.77)	0.0013	-7.2 (-11.9, -2.5)	0.0029	
Weight > 2.5 kg	13	3 (23.1%)	30	1 (3.3%)	0.11 (0.01, 1.24)	0.0742	0.14 (0.02, 1.26)	0.0802	-19.7 (-43.5, 4.0)	0.1038	
Weight at baseline (D1)											0.0177
Weight <= 2.5 kg	96	13 (13.5%)	186	22 (11.8%)	0.86 (0.41, 1.79)	0.6794	0.87 (0.46, 1.66)	0.6785	-1.7 (-10.0, 6.6)	0.6846	
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	30 (15.6%)	386	19 (4.9%)	0.28 (0.15, 0.51)	<.0001	0.32 (0.18, 0.54)	<.0001	-10.7 (-16.3, -5.1)	0.0002	

Sicherheit: Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher / „Infektion der unteren Atemwege“)

Table 14.3.18.2
Severe TEAEs SOC or PT occurring in at least 10 patients
AMNOG Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Overall											
Any AE	288	43 (14.9%)	572	41 (7.2%)	0.44 (0.28, 0.69)	0.0004	0.48 (0.32, 0.72)	0.0004	-7.8 (-12.4, -3.1)	0.0010	
Infections and infestations: All	288	40 (13.9%)	572	32 (5.6%)	0.37 (0.23, 0.60)	<.0001	0.40 (0.26, 0.63)	<.0001	-8.3 (-12.7, -3.9)	0.0002	
Infections and infestations: Bronchiolitis	288	10 (3.5%)	572	5 (0.9%)	0.25 (0.08, 0.72)	0.0110	0.25 (0.09, 0.73)	0.0111	-2.6 (-4.8, -0.4)	0.0235	
Infections and infestations: Lower respiratory tract infection	288	11 (3.8%)	572	8 (1.4%)	0.36 (0.14, 0.90)	0.0286	0.37 (0.15, 0.90)	0.0286	-2.4 (-4.8, -0.0)	0.0493	
Infections and infestations: Pneumonia	288	6 (2.1%)	572	6 (1.0%)	0.50 (0.16, 1.56)	0.2312	0.50 (0.16, 1.55)	0.2310	-1.0 (-2.9, 0.8)	0.2728	
Sex											
Any AE											0.0533
Male	149	24 (16.1%)	299	31 (10.4%)	0.60 (0.34, 1.07)	0.0834	0.64 (0.39, 1.06)	0.0813	-5.7 (-12.6, 1.1)	0.1000	
Female	139	19 (13.7%)	273	10 (3.7%)	0.24 (0.11, 0.53)	0.0004	0.27 (0.13, 0.56)	0.0005	-10.0 (-16.1, -3.9)	0.0014	
Infections and infestations: All											0.1394
Male	149	22 (14.8%)	299	23 (7.7%)	0.48 (0.26, 0.90)	0.0209	0.52 (0.30, 0.90)	0.0203	-7.1 (-13.5, -0.6)	0.0315	
Female	139	18 (12.9%)	273	9 (3.3%)	0.23 (0.10, 0.52)	0.0005	0.25 (0.12, 0.55)	0.0005	-9.7 (-15.6, -3.7)	0.0015	
Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Region											
Any AE											0.1330
Northern Hemisphere	193	17 (8.8%)	401	24 (6.0%)	0.66 (0.35, 1.26)	0.2063	0.68 (0.37, 1.23)	0.2046	-2.8 (-7.4, 1.8)	0.2314	
Southern Hemisphere	95	26 (27.4%)	171	17 (9.9%)	0.29 (0.15, 0.57)	0.0004	0.36 (0.21, 0.63)	0.0004	-17.4 (-27.5, -7.4)	0.0007	
Infections and infestations: All											0.1049
Northern Hemisphere	193	15 (7.8%)	401	19 (4.7%)	0.59 (0.29, 1.19)	0.1398	0.61 (0.32, 1.17)	0.1385	-3.0 (-7.3, 1.3)	0.1679	
Southern Hemisphere	95	25 (26.3%)	171	13 (7.6%)	0.23 (0.11, 0.48)	<.0001	0.29 (0.16, 0.54)	<.0001	-18.7 (-28.4, -9.0)	0.0002	
Infections and infestations: Lower respiratory tract infection											0.4058
Northern Hemisphere	193	0	401	1 (0.2%)	1.45 (0.06, 35.74)	0.8204	1.45 (0.06, 35.38)	0.8205	0.1 (-0.8, 1.0)	0.8078	
Southern Hemisphere	95	11 (11.6%)	171	7 (4.1%)	0.33 (0.12, 0.87)	0.0255	0.35 (0.14, 0.88)	0.0257	-7.5 (-14.6, -0.4)	0.0384	
Ethnicity											
Any AE											0.8313
Caucasian	205	28 (13.7%)	396	25 (6.3%)	0.43 (0.24, 0.75)	0.0032	0.46 (0.28, 0.77)	0.0031	-7.3 (-12.6, -2.1)	0.0064	
Non-Caucasian	83	15 (18.1%)	175	16 (9.1%)	0.46 (0.21, 0.97)	0.0428	0.51 (0.26, 0.97)	0.0412	-8.9 (-18.2, 0.4)	0.0603	
Infections and infestations: All											0.8502
Caucasian	205	25 (12.2%)	396	20 (5.1%)	0.38 (0.21, 0.71)	0.0022	0.41 (0.24, 0.73)	0.0022	-7.1 (-12.1, -2.2)	0.0049	
Non-Caucasian	83	15 (18.1%)	175	12 (6.9%)	0.33 (0.15, 0.75)	0.0079	0.38 (0.19, 0.77)	0.0077	-11.2 (-20.3, -2.1)	0.0155	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Siblings in study											
Any AE											
Y	111	13 (11.7%)	201	13 (6.5%)	0.52 (0.23, 1.17)	0.1134	0.55 (0.27, 1.15)	0.1124	-5.2 (-12.1, 1.6)	0.1352	0.6307
N	177	30 (16.9%)	371	28 (7.5%)	0.40 (0.23, 0.69)	0.0011	0.45 (0.27, 0.72)	0.0010	-9.4 (-15.5, -3.3)	0.0027	
Infections and infestations: All											
Y	111	12 (10.8%)	201	11 (5.5%)	0.48 (0.20, 1.12)	0.0897	0.51 (0.23, 1.11)	0.0890	-5.3 (-11.9, 1.2)	0.1117	0.4744
N	177	28 (15.8%)	371	21 (5.7%)	0.32 (0.18, 0.58)	0.0002	0.36 (0.21, 0.61)	0.0002	-10.2 (-16.0, -4.3)	0.0007	
Gestational age											
Any AE											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	22 (19.1%)	219	25 (11.4%)	0.54 (0.29, 1.02)	0.0564	0.60 (0.35, 1.01)	0.0547	-7.7 (-16.0, 0.6)	0.0695	0.2607
Gestational Age > 32 Weeks	173	21 (12.1%)	353	16 (4.5%)	0.34 (0.17, 0.68)	0.0020	0.37 (0.20, 0.70)	0.0020	-7.6 (-12.9, -2.3)	0.0051	
Infections and infestations: All											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	21 (18.3%)	219	20 (9.1%)	0.45 (0.23, 0.87)	0.0176	0.50 (0.28, 0.88)	0.0170	-9.1 (-17.2, -1.1)	0.0258	0.2971
Gestational Age > 32 Weeks	173	19 (11.0%)	353	12 (3.4%)	0.29 (0.14, 0.60)	0.0010	0.31 (0.15, 0.62)	0.0010	-7.6 (-12.6, -2.6)	0.0031	

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Weight at birth											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	275	40 (14.5%)	542	40 (7.4%)	0.47 (0.29, 0.75)	0.0014	0.51 (0.34, 0.77)	0.0013	-7.2 (-11.9, -2.5)	0.0029	0.2645
Weight > 2.5 kg	13	3 (23.1%)	30	1 (3.3%)	0.11 (0.01, 1.24)	0.0742	0.14 (0.02, 1.26)	0.0802	-19.7 (-43.5, 4.0)	0.1038	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	275	37 (13.5%)	542	32 (5.9%)	0.40 (0.25, 0.66)	0.0004	0.44 (0.28, 0.69)	0.0003	-7.6 (-12.0, -3.1)	0.0010	0.1997
Weight > 2.5 kg	13	3 (23.1%)	30	0	0.05 (0.00, 1.03)	0.0525	0.06 (0.00, 1.17)	0.0635	-23.4 (-46.5, -0.3)	0.0473	
Infections and infestations: Lower respiratory tract infection											
Weight <= 2.5 kg	275	10 (3.6%)	542	8 (1.5%)	0.40 (0.15, 1.02)	0.0544	0.41 (0.16, 1.02)	0.0543	-2.2 (-4.6, 0.3)	0.0820	0.5521
Weight > 2.5 kg	13	1 (7.7%)	30	0	0.14 (0.01, 3.59)	0.2325	0.15 (0.01, 3.47)	0.2369	-9.1 (-25.9, 7.7)	0.2882	
Weight at baseline (D1)											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	96	13 (13.5%)	186	22 (11.8%)	0.86 (0.41, 1.79)	0.6794	0.87 (0.46, 1.66)	0.6785	-1.7 (-10.0, 6.6)	0.6846	0.0177
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	30 (15.6%)	386	19 (4.9%)	0.28 (0.15, 0.51)	<.0001	0.32 (0.18, 0.54)	<.0001	-10.7 (-16.3, -5.1)	0.0002	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	96	11 (11.5%)	186	20 (10.8%)	0.93 (0.43, 2.03)	0.8576	0.94 (0.47, 1.88)	0.8574	-0.7 (-8.5, 7.1)	0.8588	0.0018
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	29 (15.1%)	386	12 (3.1%)	0.18 (0.09, 0.36)	<.0001	0.21 (0.11, 0.39)	<.0001	-12.0 (-17.3, -6.6)	<.0001	

Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.3.2
Subjects experiencing any serious TEAE
AMNOG Safety Analysis Set

Subgroup /Category	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	288	61 (21.2%)	572	70 (12.2%)	0.52 (0.36, 0.76)	0.0007	0.58 (0.42, 0.79)	0.0006	-8.9 (-14.4, -3.5)	0.0012	
Sex											0.4378
Male	149	37 (24.8%)	299	47 (15.7%)	0.56 (0.35, 0.92)	0.0208	0.63 (0.43, 0.93)	0.0194	-9.1 (-17.2, -1.0)	0.0269	
Female	139	24 (17.3%)	273	23 (8.4%)	0.44 (0.24, 0.81)	0.0088	0.49 (0.29, 0.83)	0.0085	-8.8 (-15.9, -1.7)	0.0146	
Region											0.2980
Northern Hemisphere	193	34 (17.6%)	401	47 (11.7%)	0.62 (0.38, 1.00)	0.0513	0.67 (0.44, 1.00)	0.0494	-5.9 (-12.1, 0.3)	0.0636	
Southern Hemisphere	95	27 (28.4%)	171	23 (13.5%)	0.39 (0.21, 0.73)	0.0033	0.47 (0.29, 0.78)	0.0031	-15.0 (-25.4, -4.6)	0.0048	
Ethnicity											0.7782
Caucasian	205	40 (19.5%)	396	46 (11.6%)	0.54 (0.34, 0.86)	0.0095	0.60 (0.40, 0.88)	0.0089	-7.9 (-14.2, -1.6)	0.0137	
Non-Caucasian	83	21 (25.3%)	175	24 (13.7%)	0.47 (0.24, 0.90)	0.0238	0.54 (0.32, 0.92)	0.0220	-11.6 (-22.2, -0.9)	0.0330	
Siblings in study											0.5453
Y	111	21 (18.9%)	201	25 (12.4%)	0.61 (0.32, 1.15)	0.1245	0.66 (0.39, 1.12)	0.1222	-6.5 (-15.1, 2.1)	0.1395	
N	177	40 (22.6%)	371	45 (12.1%)	0.47 (0.30, 0.76)	0.0018	0.54 (0.36, 0.79)	0.0016	-10.5 (-17.5, -3.5)	0.0034	
Gestational age											0.4798
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	29 (25.2%)	219	36 (16.4%)	0.58 (0.34, 1.01)	0.0557	0.65 (0.42, 1.01)	0.0532	-8.8 (-18.1, 0.6)	0.0652	
Gestational Age > 32 Weeks	173	32 (18.5%)	353	34 (9.6%)	0.47 (0.28, 0.79)	0.0045	0.52 (0.33, 0.81)	0.0042	-8.9 (-15.4, -2.3)	0.0080	

Subgroup /Category	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Weight at birth											0.6925
Weight <= 2.5 kg	275	58 (21.1%)	542	67 (12.4%)	0.53 (0.36, 0.78)	0.0012	0.59 (0.43, 0.81)	0.0011	-8.7 (-14.3, -3.2)	0.0021	
Weight > 2.5 kg	13	3 (23.1%)	30	3 (10.0%)	0.37 (0.06, 2.15)	0.2679	0.43 (0.10, 1.87)	0.2623	-13.1 (-38.4, 12.2)	0.3109	
Weight at baseline (D1)											0.0053
Weight <= 2.5 kg	96	21 (21.9%)	186	39 (21.0%)	0.95 (0.52, 1.72)	0.8600	0.96 (0.60, 1.53)	0.8597	-0.9 (-11.0, 9.2)	0.8607	
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	40 (20.8%)	386	31 (8.0%)	0.33 (0.20, 0.55)	<.0001	0.39 (0.25, 0.60)	<.0001	-12.8 (-19.2, -6.5)	<.0001	

Sicherheit: Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher / „Bronchiolitis“)

Table 14.3.19.2
Serious TEAEs SOC or PT occurring in at least 10 patients
AMNOC Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=288)		MEDI8897 50MG (N=572)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Region											
Any AE	193	34 (17.6%)	401	47 (11.7%)	0.62 (0.38, 1.00)	0.0513	0.67 (0.44, 1.00)	0.0494	-5.9 (-12.1, 0.3)	0.0636	0.2980
Northern Hemisphere	95	27 (28.4%)	171	23 (13.5%)	0.39 (0.21, 0.73)	0.0033	0.47 (0.29, 0.78)	0.0031	-15.0 (-25.4, -4.6)	0.0048	
Southern Hemisphere											
Infections and infestations: All											
Northern Hemisphere	193	26 (13.5%)	401	34 (8.5%)	0.60 (0.35, 1.02)	0.0607	0.63 (0.39, 1.02)	0.0591	-5.0 (-10.5, 0.5)	0.0771	0.1847
Southern Hemisphere	95	26 (27.4%)	171	18 (10.5%)	0.31 (0.16, 0.61)	0.0006	0.38 (0.22, 0.66)	0.0006	-16.8 (-26.9, -6.8)	0.0011	
Ethnicity											
Any AE											
Caucasian	205	40 (19.5%)	396	46 (11.6%)	0.54 (0.34, 0.86)	0.0095	0.60 (0.40, 0.88)	0.0089	-7.9 (-14.2, -1.6)	0.0137	0.7782
Non-Caucasian	83	21 (25.3%)	175	24 (13.7%)	0.47 (0.24, 0.90)	0.0238	0.54 (0.32, 0.92)	0.0220	-11.6 (-22.2, -0.9)	0.0330	
Infections and infestations: All											
Caucasian	205	32 (15.6%)	396	33 (8.3%)	0.49 (0.29, 0.83)	0.0073	0.53 (0.34, 0.84)	0.0070	-7.3 (-12.9, -1.6)	0.0118	0.6492
Non-Caucasian	83	20 (24.1%)	175	19 (10.9%)	0.38 (0.19, 0.77)	0.0067	0.45 (0.25, 0.80)	0.0062	-13.2 (-23.5, -2.9)	0.0117	
Siblings in study											
Any AE											
Y	111	21 (18.9%)	201	25 (12.4%)	0.61 (0.32, 1.15)	0.1245	0.66 (0.39, 1.12)	0.1222	-6.5 (-15.1, 2.1)	0.1395	0.5453
N	177	40 (22.6%)	371	45 (12.1%)	0.47 (0.30, 0.76)	0.0018	0.54 (0.36, 0.79)	0.0016	-10.5 (-17.5, -3.5)	0.0034	
Infections and infestations: All											
Y	111	17 (15.3%)	201	16 (8.0%)	0.48 (0.23, 0.99)	0.0466	0.52 (0.27, 0.99)	0.0458	-7.4 (-15.0, 0.3)	0.0603	0.8840
N	177	35 (19.8%)	371	36 (9.7%)	0.44 (0.26, 0.72)	0.0013	0.49 (0.32, 0.75)	0.0012	-10.1 (-16.7, -3.5)	0.0028	
Gestational age											
Any AE											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	29 (25.2%)	219	36 (16.4%)	0.58 (0.34, 1.01)	0.0557	0.65 (0.42, 1.01)	0.0532	-8.8 (-18.1, 0.6)	0.0652	0.4798
Gestational Age > 32 Weeks	173	32 (18.5%)	353	34 (9.6%)	0.47 (0.28, 0.79)	0.0045	0.52 (0.33, 0.81)	0.0042	-8.9 (-15.4, -2.3)	0.0080	
Infections and infestations: All											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	115	24 (20.9%)	219	30 (13.7%)	0.60 (0.33, 1.09)	0.0928	0.66 (0.40, 1.07)	0.0902	-7.2 (-15.9, 1.5)	0.1067	0.1456
Gestational Age > 32 Weeks	173	28 (16.2%)	353	22 (6.2%)	0.34 (0.19, 0.62)	0.0004	0.39 (0.23, 0.65)	0.0004	-10.0 (-16.0, -3.9)	0.0012	
Weight at birth											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	275	58 (21.1%)	542	67 (12.4%)	0.53 (0.36, 0.78)	0.0012	0.59 (0.43, 0.81)	0.0011	-8.7 (-14.3, -3.2)	0.0021	0.6925
Weight > 2.5 kg	13	3 (23.1%)	30	3 (10.0%)	0.37 (0.06, 2.15)	0.2679	0.43 (0.10, 1.87)	0.2623	-13.1 (-38.4, 12.2)	0.3109	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	275	49 (17.8%)	542	52 (9.6%)	0.49 (0.32, 0.75)	0.0009	0.54 (0.37, 0.77)	0.0008	-8.2 (-13.4, -3.1)	0.0018	0.1541
Weight > 2.5 kg	13	3 (23.1%)	30	0	0.05 (0.00, 1.03)	0.0525	0.06 (0.00, 1.17)	0.0635	-23.4 (-46.5, -0.3)	0.0473	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Weight <= 2.5 kg	275	14 (5.1%)	542	10 (1.8%)	0.35 (0.15, 0.80)	0.0127	0.36 (0.16, 0.81)	0.0127	-3.2 (-6.1, -0.4)	0.0248	0.3759
Weight > 2.5 kg	13	2 (15.4%)	30	0	0.08 (0.00, 1.69)	0.1034	0.09 (0.00, 1.76)	0.1126	-16.2 (-36.8, 4.3)	0.1212	
Weight at baseline (D1)											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	96	21 (21.9%)	186	39 (21.0%)	0.95 (0.52, 1.72)	0.8600	0.96 (0.60, 1.53)	0.8597	-0.9 (-11.0, 9.2)	0.8607	0.0053
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	40 (20.8%)	386	31 (8.0%)	0.33 (0.20, 0.55)	<.0001	0.39 (0.25, 0.60)	<.0001	-12.8 (-19.2, -6.5)	<.0001	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	96	18 (18.8%)	186	32 (17.2%)	0.90 (0.48, 1.71)	0.7475	0.92 (0.54, 1.55)	0.7468	-1.5 (-11.1, 8.0)	0.7500	0.0025
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	34 (17.7%)	386	20 (5.2%)	0.25 (0.14, 0.45)	<.0001	0.29 (0.17, 0.49)	<.0001	-12.5 (-18.4, -6.7)	<.0001	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Weight <= 2.5 kg	96	4 (4.2%)	186	6 (3.2%)	0.77 (0.21, 2.78)	0.6864	0.77 (0.22, 2.68)	0.6860	-0.9 (-5.7, 3.8)	0.6970	0.0706
Weight > 2.5 to <= 5 kg	192	12 (6.3%)	386	4 (1.0%)	0.16 (0.05, 0.49)	0.0015	0.17 (0.05, 0.51)	0.0016	-5.2 (-8.8, -1.6)	0.0042	

Anhang 4-G4: Ergebnisse der Subgruppenanalysen D5290C00003 – Gesamtpopulation

Morbidität: RSV-bedingte LRTI

2 - Proportion of subjects with medically Attended RSV LRTI (Observed) through 150 Days Post Dose (central lab), Subgroup analysis, no stratification - FAS Population

Page 2 of 31

Subgroup / Category	Placebo (N=484)		MEDI8897 (N=969)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (95% CI)	ARR p-value	p-value for interaction (RR)
	N	Patients meeting criteria [n (%)]	N	Patients meeting criteria [n (%)]							
Overall	484	46 (9.5%)	969	25 (2.6%)	0.2522 (0.1529, 0.4158)	<0.001	0.2715 (0.1689, 0.4363)	<0.001	-6.9 (-9.7, -4.1)	<0.001	
Sex											0.1310
Female	224	24 (10.7%)	468	9 (1.9%)	0.1634 (0.0746, 0.3578)	<0.001	0.1795 (0.0848, 0.3797)	<0.001	-8.8 (-13.0, -4.6)	<0.001	
Male	260	22 (8.5%)	501	16 (3.2%)	0.3569 (0.1840, 0.6921)	0.0023	0.3774 (0.2018, 0.7060)	0.0023	-5.3 (-9.0, -1.6)	0.0055	
Age at randomisation											0.2266
Age <= 3 months	257	22 (8.6%)	516	7 (1.4%)	0.1469 (0.0619, 0.3487)	<0.001	0.1585 (0.0686, 0.3661)	<0.001	-7.2 (-10.8, -3.6)	<0.001	
Age > 3 to <= 6 months	153	16 (10.5%)	320	13 (4.1%)	0.3626 (0.1697, 0.7745)	0.0088	0.3885 (0.1918, 0.7870)	0.0087	-6.4 (-11.7, -1.1)	0.0182	
Age > 6 months	74	8 (10.8%)	133	5 (3.8%)	0.3223 (0.1014, 1.0240)	0.0549	0.3477 (0.1180, 1.0246)	0.0554	-7.1 (-14.8, 0.7)	0.0756	
Region											0.5968
Northern Hemisphere	329	25 (7.6%)	659	12 (1.8%)	0.2255 (0.1118, 0.4549)	<0.001	0.2396 (0.1220, 0.4709)	<0.001	-5.8 (-8.8, -2.7)	0.0002	
Southern Hemisphere	155	21 (13.5%)	310	13 (4.2%)	0.2793 (0.1358, 0.5744)	0.0005	0.3095 (0.1593, 0.6014)	0.0005	-9.4 (-15.2, -3.5)	0.0017	
Ethnicity											0.7710
Caucasian	355	38 (10.7%)	693	21 (3.0%)	0.2607 (0.1505, 0.4515)	<0.001	0.2831 (0.1688, 0.4749)	<0.001	-7.7 (-11.1, -4.2)	<0.001	
Non-Caucasian	129	8 (6.2%)	275	4 (1.5%)	0.2232 (0.0660, 0.7556)	0.0159	0.2345 (0.0719, 0.7647)	0.0162	-4.9 (-9.3, -0.4)	0.0343	
Siblings in study											0.8959
Y	172	12 (7.0%)	336	6 (1.8%)	0.2424 (0.0894, 0.6577)	0.0054	0.2560 (0.0977, 0.6702)	0.0055	-5.2 (-9.3, -1.1)	0.0123	
N	312	34 (10.9%)	633	19 (3.0%)	0.2530 (0.1418, 0.4514)	<0.001	0.2754 (0.1597, 0.4749)	<0.001	-7.9 (-11.6, -4.2)	<0.001	
Gestational age											0.6841
Gestational age >= 29 to <= 32	185	21 (11.4%)	363	10 (2.8%)	0.2212 (0.1019, 0.4804)	0.0001	0.2427 (0.1167, 0.5046)	0.0001	-8.6 (-13.5, -3.7)	0.0005	
Gestational age > 32 weeks	299	25 (8.2%)	606	15 (2.5%)	0.2781 (0.1443, 0.5359)	0.0001	0.2960 (0.1585, 0.5530)	0.0001	-5.9 (-9.3, -2.5)	0.0006	
Weight at birth											0.4934
Weight <= 2.5kg	454	43 (9.5%)	905	22 (2.4%)	0.2381 (0.1406, 0.4033)	<0.001	0.2567 (0.1555, 0.4237)	<0.001	-7.0 (-9.9, -4.2)	<0.001	
Weight > 2.5kg	30	3 (10.0%)	64	3 (4.7%)	0.4426 (0.0839, 2.3353)	0.3368	0.4688 (0.1004, 2.1875)	0.3350	-5.3 (-17.2, 6.6)	0.3823	
Weight at baseline											0.1214
Weight <= 2.5kg	96	9 (9.4%)	186	2 (1.1%)	0.1051 (0.0222, 0.4967)	0.0045	0.1147 (0.0253, 0.5204)	0.0050	-8.3 (-14.3, -2.3)	0.0089	
Weight > 2.5 to <=5kg	200	17 (8.5%)	399	6 (1.5%)	0.1643 (0.0637, 0.4237)	0.0002	0.1769 (0.0709, 0.4417)	0.0002	-7.0 (-11.0, -3.0)	0.0007	
Weight > 5kg	185	20 (10.8%)	379	17 (4.5%)	0.3874 (0.1978, 0.7588)	0.0057	0.4149 (0.2227, 0.7730)	0.0056	-6.3 (-11.3, -1.4)	0.0120	

Morbidität: RSV-bedingte Hospitalisierung

6 - Proportion of subjects with RSV LRTI Hospitalization through 150 Days Post Dose. Subgroup analysis, no stratification - FAS Population

Page 6 of 29

Subgroup / Category	Placebo (N=484)		MEDI8897 (N=969)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (95% CI)	ARR p-value	p-value for interaction (RR)
	N	Patients meeting criteria [n (%)]	N	Patients meeting criteria [n (%)]							
Overall	484	20 (4.1%)	969	8 (0.8%)	0.1931 (0.0844, 0.4417)	<0.001	0.1998 (0.0886, 0.4503)	0.0001	-3.3 (-5.2, -1.4)	0.0005	
Sex											0.0238
Female	224	11 (4.9%)	468	1 (0.2%)	0.0415 (0.0053, 0.3232)	0.0024	0.0435 (0.0057, 0.3349)	0.0026	-4.7 (-7.6, -1.8)	0.0013	
Male	260	9 (3.5%)	501	7 (1.4%)	0.3952 (0.1455, 1.0735)	0.0686	0.4036 (0.1521, 1.0715)	0.0686	-2.1 (-4.5, 0.4)	0.0984	
Age at randomisation											0.5641
Age <= 3 months	257	12 (4.7%)	516	3 (0.6%)	0.1194 (0.0334, 0.4270)	0.0011	0.1245 (0.0355, 0.4373)	0.0012	-4.1 (-6.7, -1.4)	0.0026	
Age > 3 to <= 6 months	153	6 (3.9%)	320	4 (1.3%)	0.3101 (0.0862, 1.1153)	0.0730	0.3188 (0.0913, 1.1130)	0.0731	-2.7 (-6.0, 0.6)	0.1134	
Age > 6 months	74	2 (2.7%)	133	1 (0.8%)	0.2727 (0.0243, 3.0596)	0.2922	0.2782 (0.0257, 3.0166)	0.2928	-2.0 (-5.9, 2.0)	0.3362	
Region											0.3023
Northern Hemisphere	329	9 (2.7%)	659	2 (0.3%)	0.1082 (0.0233, 0.5039)	0.0046	0.1109 (0.0241, 0.5105)	0.0048	-2.4 (-4.2, -0.6)	0.0085	
Southern Hemisphere	155	11 (7.1%)	310	6 (1.9%)	0.2584 (0.0937, 0.7124)	0.0089	0.2727 (0.1028, 0.7237)	0.0091	-5.2 (-9.5, -0.8)	0.0193	
Ethnicity											0.9261
Caucasian	355	15 (4.2%)	693	6 (0.9%)	0.1980 (0.0761, 0.5148)	0.0009	0.2049 (0.0802, 0.5235)	0.0009	-3.4 (-5.6, -1.2)	0.0028	
Non-Caucasian	129	5 (3.9%)	275	2 (0.7%)	0.1817 (0.0348, 0.9493)	0.0432	0.1876 (0.0369, 0.9543)	0.0438	-3.1 (-6.8, 0.3)	0.0761	
Siblings in study											0.7502
Y	172	4 (2.3%)	336	2 (0.6%)	0.2515 (0.0456, 1.3870)	0.1131	0.2560 (0.0474, 1.3835)	0.1134	-1.7 (-4.1, 0.7)	0.1573	
N	312	16 (5.1%)	633	6 (0.9%)	0.1770 (0.0686, 0.4570)	0.0003	0.1848 (0.0730, 0.4677)	0.0004	-4.2 (-6.7, -1.6)	0.0014	
Gestational age											0.9316
Gestational age >= 29 to <= 32	185	8 (4.3%)	363	3 (0.8%)	0.1844 (0.0483, 0.7035)	0.0133	0.1911 (0.0513, 0.7119)	0.0136	-3.5 (-6.6, -0.4)	0.0258	
Gestational age > 32 weeks	299	12 (4.0%)	606	5 (0.8%)	0.1990 (0.0694, 0.5701)	0.0026	0.2056 (0.0731, 0.5782)	0.0027	-3.2 (-5.5, -0.8)	0.0075	
Weight at birth											0.5761
Weight <= 2.5kg	454	19 (4.2%)	905	7 (0.8%)	0.1785 (0.0745, 0.4277)	0.0001	0.1848 (0.0783, 0.4364)	0.0001	-3.4 (-5.3, -1.5)	0.0005	
Weight > 2.5kg	30	1 (3.3%)	64	1 (1.6%)	0.4603 (0.0278, 7.6188)	0.5879	0.4688 (0.0303, 7.2426)	0.5875	-1.8 (-8.9, 5.3)	0.6252	
Weight at baseline											0.1953
Weight <= 2.5kg	96	4 (4.2%)	186	2 (1.1%)	0.2500 (0.0450, 1.3902)	0.1133	0.2581 (0.0481, 1.3838)	0.1139	-3.1 (-7.4, 1.2)	0.1553	
Weight > 2.5 to <=5kg	200	9 (4.5%)	399	1 (0.3%)	0.0533 (0.0067, 0.4239)	0.0056	0.0557 (0.0071, 0.4365)	0.0060	-4.2 (-7.2, -1.3)	0.0043	
Weight > 5kg	185	7 (3.8%)	379	5 (1.3%)	0.3399 (0.1064, 1.0858)	0.0686	0.3487 (0.1122, 1.0838)	0.0686	-2.5 (-5.4, 0.5)	0.1050	

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.1.1
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE)
Safety Analysis Set

Subgroup /Category	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	479	416 (86.8%)	968	834 (86.2%)	0.94 (0.68, 1.30)	0.7185	0.99 (0.95, 1.04)	0.7162	-0.7 (-4.4, 3.0)	0.7165	
Sex											0.8254
Male	256	226 (88.3%)	501	437 (87.2%)	0.91 (0.57, 1.44)	0.6770	0.99 (0.93, 1.04)	0.6727	-1.1 (-6.0, 3.9)	0.6732	
Female	223	190 (85.2%)	467	397 (85.0%)	0.99 (0.63, 1.54)	0.9475	1.00 (0.93, 1.07)	0.9474	-0.2 (-5.9, 5.5)	0.9474	
Age (years)											0.9504
Age <= 3 Months	255	218 (85.5%)	517	440 (85.1%)	0.97 (0.63, 1.48)	0.8876	1.00 (0.94, 1.06)	0.8871	-0.4 (-5.7, 4.9)	0.8872	
Age > 3 To <= 6 Months	150	131 (87.3%)	320	278 (86.9%)	0.96 (0.54, 1.72)	0.8904	0.99 (0.92, 1.07)	0.8897	-0.5 (-6.9, 6.0)	0.8898	
Age > 6 Months	74	67 (90.5%)	131	116 (88.5%)	0.81 (0.31, 2.08)	0.6587	0.98 (0.89, 1.08)	0.6499	-2.0 (-10.6, 6.6)	0.6505	
Region											0.6339
Northern Hemisphere	325	270 (83.1%)	657	538 (81.9%)	0.92 (0.65, 1.31)	0.6460	0.99 (0.93, 1.05)	0.6422	-1.2 (-6.2, 3.8)	0.6429	
Southern Hemisphere	154	146 (94.8%)	311	296 (95.2%)	1.08 (0.45, 2.61)	0.8619	1.00 (0.96, 1.05)	0.8636	0.4 (-3.9, 4.6)	0.8635	
Ethnicity											0.5070
Caucasian	351	296 (84.3%)	693	574 (82.8%)	0.90 (0.63, 1.27)	0.5385	0.98 (0.93, 1.04)	0.5323	-1.5 (-6.2, 3.2)	0.5334	
Non-Caucasian	128	120 (93.8%)	274	259 (94.5%)	1.15 (0.48, 2.79)	0.7553	1.01 (0.96, 1.06)	0.7608	0.8 (-4.2, 5.8)	0.7604	

Subgroup /Category	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Siblings in study											0.4783
Y	170	142 (83.5%)	334	283 (84.7%)	1.09 (0.66, 1.81)	0.7259	1.01 (0.94, 1.10)	0.7291	1.2 (-5.6, 8.0)	0.7284	
N	309	274 (88.7%)	634	551 (86.9%)	0.85 (0.56, 1.29)	0.4424	0.98 (0.93, 1.03)	0.4308	-1.8 (-6.2, 2.6)	0.4321	
Gestational age											0.4583
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	168 (90.8%)	363	321 (88.4%)	0.77 (0.43, 1.40)	0.3961	0.97 (0.92, 1.03)	0.3778	-2.4 (-7.7, 2.9)	0.3791	
Gestational Age > 32 Weeks	294	248 (84.4%)	605	513 (84.8%)	1.03 (0.70, 1.52)	0.8638	1.01 (0.95, 1.07)	0.8645	0.4 (-4.6, 5.5)	0.8643	
Weight at birth											0.2097
Weight <= 2.5 kg	450	388 (86.2%)	903	776 (85.9%)	0.98 (0.70, 1.35)	0.8861	1.00 (0.95, 1.04)	0.8857	-0.3 (-4.2, 3.6)	0.8858	
Weight > 2.5 kg	29	28 (96.6%)	65	58 (89.2%)	0.30 (0.03, 2.52)	0.2655	0.92 (0.83, 1.03)	0.1559	-7.3 (-17.4, 2.7)	0.1531	
Weight at baseline (D1)											0.8585
Weight <= 2.5 kg	96	75 (78.1%)	186	148 (79.6%)	1.09 (0.60, 1.99)	0.7775	1.02 (0.90, 1.16)	0.7798	1.4 (-8.7, 11.5)	0.7791	
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	176 (88.9%)	401	349 (87.0%)	0.84 (0.49, 1.43)	0.5164	0.98 (0.92, 1.04)	0.5051	-1.9 (-7.3, 3.6)	0.5063	
Weight > 5 kg	184	164 (89.1%)	377	333 (88.3%)	0.92 (0.53, 1.62)	0.7792	0.99 (0.93, 1.05)	0.7766	-0.8 (-6.3, 4.7)	0.7769	

Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.5.1
Subjects experiencing any TEAE graded as severe
Safety Analysis Set

Subgroup /Category	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	479	60 (12.5%)	968	77 (8.0%)	0.60 (0.42, 0.86)	0.0056	0.64 (0.46, 0.87)	0.0053	-4.6 (-8.0, -1.2)	0.0088	
Sex											0.0522
Male	256	33 (12.9%)	501	53 (10.6%)	0.80 (0.50, 1.27)	0.3437	0.82 (0.55, 1.23)	0.3420	-2.3 (-7.2, 2.6)	0.3561	
Female	223	27 (12.1%)	467	24 (5.1%)	0.39 (0.22, 0.70)	0.0015	0.42 (0.25, 0.72)	0.0014	-7.0 (-11.7, -2.2)	0.0039	
Age (years)											0.3325
Age <= 3 Months	255	38 (14.9%)	517	40 (7.7%)	0.48 (0.30, 0.77)	0.0022	0.52 (0.34, 0.79)	0.0021	-7.2 (-12.1, -2.2)	0.0045	
Age > 3 To <= 6 Months	150	15 (10.0%)	320	25 (7.8%)	0.76 (0.39, 1.49)	0.4293	0.78 (0.42, 1.44)	0.4277	-2.2 (-7.8, 3.4)	0.4463	
Age > 6 Months	74	7 (9.5%)	131	12 (9.2%)	0.97 (0.36, 2.57)	0.9434	0.97 (0.40, 2.35)	0.9434	-0.3 (-8.6, 8.0)	0.9437	
Region											0.0630
Northern Hemisphere	325	26 (8.0%)	657	45 (6.8%)	0.85 (0.51, 1.40)	0.5128	0.86 (0.54, 1.36)	0.5120	-1.2 (-4.7, 2.4)	0.5224	
Southern Hemisphere	154	34 (22.1%)	311	32 (10.3%)	0.40 (0.24, 0.69)	0.0008	0.47 (0.30, 0.73)	0.0007	-11.8 (-19.2, -4.4)	0.0017	
Ethnicity											0.6031
Caucasian	351	40 (11.4%)	693	53 (7.6%)	0.64 (0.42, 0.99)	0.0459	0.67 (0.45, 0.99)	0.0450	-3.7 (-7.6, 0.1)	0.0576	
Non-Caucasian	128	20 (15.6%)	274	24 (8.8%)	0.52 (0.27, 0.98)	0.0425	0.56 (0.32, 0.98)	0.0410	-6.9 (-14.0, 0.3)	0.0589	

Subgroup /Category	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Siblings in study											0.6542
Y	170	18 (10.6%)	334	25 (7.5%)	0.68 (0.36, 1.29)	0.2406	0.71 (0.40, 1.26)	0.2388	-3.1 (-8.5, 2.3)	0.2616	
N	309	42 (13.6%)	634	52 (8.2%)	0.57 (0.37, 0.87)	0.0102	0.60 (0.41, 0.89)	0.0098	-5.4 (-9.8, -1.0)	0.0158	
Gestational age											0.4523
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	29 (15.7%)	363	41 (11.3%)	0.68 (0.41, 1.14)	0.1479	0.72 (0.46, 1.12)	0.1455	-4.4 (-10.5, 1.8)	0.1639	
Gestational Age > 32 Weeks	294	31 (10.5%)	605	36 (6.0%)	0.54 (0.32, 0.89)	0.0151	0.56 (0.36, 0.89)	0.0147	-4.6 (-8.6, -0.6)	0.0238	
Weight at birth											0.3043
Weight <= 2.5 kg	450	57 (12.7%)	903	69 (7.6%)	0.57 (0.39, 0.83)	0.0030	0.60 (0.43, 0.84)	0.0029	-5.0 (-8.6, -1.5)	0.0052	
Weight > 2.5 kg	29	3 (10.3%)	65	8 (12.3%)	1.22 (0.30, 4.96)	0.7848	1.19 (0.34, 4.16)	0.7857	2.0 (-11.7, 15.6)	0.7782	
Weight at baseline (D1)											0.0086
Weight <= 2.5 kg	96	13 (13.5%)	186	22 (11.8%)	0.86 (0.41, 1.79)	0.6794	0.87 (0.46, 1.66)	0.6785	-1.7 (-10.0, 6.6)	0.6846	
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	31 (15.7%)	401	21 (5.2%)	0.30 (0.17, 0.53)	<.0001	0.33 (0.20, 0.57)	<.0001	-10.4 (-15.9, -4.9)	0.0002	
Weight > 5 kg	184	16 (8.7%)	377	34 (9.0%)	1.04 (0.56, 1.94)	0.8997	1.04 (0.59, 1.83)	0.8998	0.3 (-4.7, 5.3)	0.8991	

Sicherheit: Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher)

Table 14.3.18.1
Severe TEAEs SOC or PT occurring in at least 10 patients
Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Overall											
Any AE	479	60 (12.5%)	968	77 (8.0%)	0.60 (0.42, 0.86)	0.0056	0.64 (0.46, 0.87)	0.0053	-4.6 (-8.0, -1.2)	0.0088	
Infections and infestations: All	479	54 (11.3%)	968	64 (6.6%)	0.56 (0.38, 0.81)	0.0026	0.59 (0.42, 0.83)	0.0024	-4.7 (-7.9, -1.4)	0.0047	
Infections and infestations: Bronchiolitis	479	12 (2.5%)	968	11 (1.1%)	0.45 (0.20, 1.02)	0.0561	0.45 (0.20, 1.02)	0.0560	-1.4 (-2.9, 0.2)	0.0836	
Infections and infestations: Bronchitis	479	7 (1.5%)	968	7 (0.7%)	0.49 (0.17, 1.41)	0.1859	0.49 (0.17, 1.40)	0.1857	-0.7 (-1.9, 0.5)	0.2279	
Infections and infestations: Lower respiratory tract infection	479	14 (2.9%)	968	15 (1.5%)	0.52 (0.25, 1.09)	0.0844	0.53 (0.26, 1.09)	0.0841	-1.4 (-3.1, 0.3)	0.1128	
Infections and infestations: Pneumonia	479	7 (1.5%)	968	10 (1.0%)	0.70 (0.27, 1.86)	0.4789	0.71 (0.27, 1.85)	0.4787	-0.4 (-1.7, 0.8)	0.5016	
Sex											
Any AE											0.0522
Male	256	33 (12.9%)	501	53 (10.6%)	0.80 (0.50, 1.27)	0.3437	0.82 (0.55, 1.23)	0.3420	-2.3 (-7.2, 2.6)	0.3561	
Female	223	27 (12.1%)	467	24 (5.1%)	0.39 (0.22, 0.70)	0.0015	0.42 (0.25, 0.72)	0.0014	-7.0 (-11.7, -2.2)	0.0039	
Infections and infestations: All											0.0329
Male	256	28 (10.9%)	501	44 (8.8%)	0.78 (0.48, 1.29)	0.3399	0.80 (0.51, 1.26)	0.3384	-2.2 (-6.7, 2.4)	0.3539	
Female	223	26 (11.7%)	467	20 (4.3%)	0.34 (0.18, 0.62)	0.0005	0.37 (0.21, 0.64)	0.0005	-7.4 (-12.0, -2.8)	0.0017	
Age (years)											
Any AE											0.3325
Age <= 3 Months	255	38 (14.9%)	517	40 (7.7%)	0.48 (0.30, 0.77)	0.0022	0.52 (0.34, 0.79)	0.0021	-7.2 (-12.1, -2.2)	0.0045	
Age > 3 To <= 6 Months	150	15 (10.0%)	320	25 (7.8%)	0.76 (0.39, 1.49)	0.4293	0.78 (0.42, 1.44)	0.4277	-2.2 (-7.8, 3.4)	0.4463	
Age > 6 Months	74	7 (9.5%)	131	12 (9.2%)	0.97 (0.36, 2.57)	0.9434	0.97 (0.40, 2.35)	0.9434	-0.3 (-8.6, 8.0)	0.9437	
Infections and infestations: All											0.3007
Age <= 3 Months	255	35 (13.7%)	517	33 (6.4%)	0.43 (0.26, 0.71)	0.0009	0.47 (0.30, 0.73)	0.0009	-7.3 (-12.1, -2.6)	0.0023	
Age > 3 To <= 6 Months	150	12 (8.0%)	320	21 (6.6%)	0.81 (0.39, 1.69)	0.5703	0.82 (0.41, 1.62)	0.5693	-1.4 (-6.6, 3.7)	0.5821	
Age > 6 Months	74	7 (9.5%)	131	10 (7.6%)	0.79 (0.29, 2.17)	0.6495	0.81 (0.32, 2.03)	0.6488	-1.8 (-9.9, 6.2)	0.6575	
Region											
Any AE											0.0630
Northern Hemisphere	325	26 (8.0%)	657	45 (6.8%)	0.85 (0.51, 1.40)	0.5128	0.86 (0.54, 1.36)	0.5120	-1.2 (-4.7, 2.4)	0.5224	
Southern Hemisphere	154	34 (22.1%)	311	32 (10.3%)	0.40 (0.24, 0.69)	0.0008	0.47 (0.30, 0.73)	0.0007	-11.8 (-19.2, -4.4)	0.0017	
Infections and infestations: All											0.0782
Northern Hemisphere	325	22 (6.8%)	657	36 (5.5%)	0.80 (0.46, 1.38)	0.4206	0.81 (0.48, 1.35)	0.4197	-1.3 (-4.5, 1.9)	0.4350	
Southern Hemisphere	154	32 (20.8%)	311	28 (9.0%)	0.38 (0.22, 0.65)	0.0005	0.43 (0.27, 0.69)	0.0005	-11.8 (-18.9, -4.6)	0.0013	
Ethnicity											
Any AE											0.6031
Caucasian	351	40 (11.4%)	693	53 (7.6%)	0.64 (0.42, 0.99)	0.0459	0.67 (0.45, 0.99)	0.0450	-3.7 (-7.6, 0.1)	0.0576	
Non-Caucasian	128	20 (15.6%)	274	24 (8.8%)	0.52 (0.27, 0.98)	0.0425	0.56 (0.32, 0.98)	0.0410	-6.9 (-14.0, 0.3)	0.0589	
Infections and infestations: All											0.3591
Caucasian	351	34 (9.7%)	693	44 (6.3%)	0.63 (0.40, 1.01)	0.0543	0.66 (0.43, 1.01)	0.0535	-3.3 (-6.9, 0.3)	0.0683	
Non-Caucasian	128	20 (15.6%)	274	20 (7.3%)	0.43 (0.22, 0.82)	0.0110	0.47 (0.26, 0.84)	0.0105	-8.3 (-15.3, -1.3)	0.0198	
Siblings in study											
Any AE											0.6542
Y	170	18 (10.6%)	334	25 (7.5%)	0.68 (0.36, 1.29)	0.2406	0.71 (0.40, 1.26)	0.2388	-3.1 (-8.5, 2.3)	0.2616	
N	309	42 (13.6%)	634	52 (8.2%)	0.57 (0.37, 0.87)	0.0102	0.60 (0.41, 0.89)	0.0098	-5.4 (-9.8, -1.0)	0.0158	
Infections and infestations: All											0.5161
Y	170	17 (10.0%)	334	23 (6.9%)	0.67 (0.35, 1.28)	0.2240	0.69 (0.38, 1.25)	0.2223	-3.1 (-8.4, 2.2)	0.2463	
N	309	37 (12.0%)	634	41 (6.5%)	0.51 (0.32, 0.81)	0.0045	0.54 (0.35, 0.82)	0.0043	-5.5 (-9.6, -1.4)	0.0084	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Gestational age											
Any AE											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	29 (15.7%)	363	41 (11.3%)	0.68 (0.41, 1.14)	0.1479	0.72 (0.46, 1.12)	0.1455	-4.4 (-10.5, 1.8)	0.1639	0.4523
Gestational Age > 32 Weeks	294	31 (10.5%)	605	36 (6.0%)	0.54 (0.32, 0.89)	0.0151	0.56 (0.36, 0.89)	0.0147	-4.6 (-8.6, -0.6)	0.0238	
Infections and infestations: All											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	26 (14.1%)	363	35 (9.6%)	0.65 (0.38, 1.12)	0.1224	0.69 (0.43, 1.10)	0.1204	-4.4 (-10.3, 1.4)	0.1398	0.3791
Gestational Age > 32 Weeks	294	28 (9.5%)	605	29 (4.8%)	0.48 (0.28, 0.82)	0.0073	0.50 (0.31, 0.83)	0.0071	-4.7 (-8.5, -1.0)	0.0137	
Weight at birth											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	450	57 (12.7%)	903	69 (7.6%)	0.57 (0.39, 0.83)	0.0030	0.60 (0.43, 0.84)	0.0029	-5.0 (-8.6, -1.5)	0.0052	0.3043
Weight > 2.5 kg	29	3 (10.3%)	65	8 (12.3%)	1.22 (0.30, 4.96)	0.7848	1.19 (0.34, 4.16)	0.7857	2.0 (-11.7, 15.6)	0.7782	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	450	51 (11.3%)	903	59 (6.5%)	0.55 (0.37, 0.81)	0.0026	0.58 (0.40, 0.82)	0.0025	-4.8 (-8.1, -1.5)	0.0049	0.7233
Weight > 2.5 kg	29	3 (10.3%)	65	5 (7.7%)	0.72 (0.16, 3.25)	0.6714	0.74 (0.19, 2.91)	0.6700	-2.7 (-15.5, 10.2)	0.6855	

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Weight at baseline (D1)											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	96	13 (13.5%)	186	22 (11.8%)	0.86 (0.41, 1.79)	0.6794	0.87 (0.46, 1.66)	0.6785	-1.7 (-10.0, 6.6)	0.6846	0.0086
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	31 (15.7%)	401	21 (5.2%)	0.30 (0.17, 0.53)	<.0001	0.33 (0.20, 0.57)	<.0001	-10.4 (-15.9, -4.9)	0.0002	
Weight > 5 kg	184	16 (8.7%)	377	34 (9.0%)	1.04 (0.56, 1.94)	0.8997	1.04 (0.59, 1.83)	0.8998	0.3 (-4.7, 5.3)	0.8991	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	96	11 (11.5%)	186	20 (10.8%)	0.93 (0.43, 2.03)	0.8576	0.94 (0.47, 1.88)	0.8574	-0.7 (-8.5, 7.1)	0.8588	0.0006
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	30 (15.2%)	401	14 (3.5%)	0.20 (0.10, 0.39)	<.0001	0.23 (0.13, 0.42)	<.0001	-11.7 (-17.0, -6.4)	<.0001	
Weight > 5 kg	184	13 (7.1%)	377	30 (8.0%)	1.14 (0.58, 2.24)	0.7093	1.13 (0.60, 2.11)	0.7098	0.9 (-3.7, 5.5)	0.7039	

Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.3.1
Subjects experiencing any serious TEAE
Safety Analysis Set

Subgroup /Category	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Overall	479	81 (16.9%)	968	108 (11.2%)	0.62 (0.45, 0.84)	0.0024	0.66 (0.51, 0.86)	0.0022	-5.8 (-9.7, -1.9)	0.0038	
Sex											0.1599
Male	256	47 (18.4%)	501	71 (14.2%)	0.73 (0.49, 1.10)	0.1339	0.77 (0.55, 1.08)	0.1315	-4.2 (-9.8, 1.5)	0.1456	
Female	223	34 (15.2%)	467	37 (7.9%)	0.48 (0.29, 0.79)	0.0036	0.52 (0.34, 0.80)	0.0034	-7.3 (-12.6, -2.0)	0.0069	
Age (years)											0.4350
Age <= 3 Months	255	56 (22.0%)	517	68 (13.2%)	0.54 (0.36, 0.80)	0.0019	0.60 (0.43, 0.83)	0.0017	-8.8 (-14.7, -3.0)	0.0032	
Age > 3 To <= 6 Months	150	16 (10.7%)	320	31 (9.7%)	0.90 (0.48, 1.70)	0.7416	0.91 (0.51, 1.61)	0.7412	-1.0 (-6.9, 4.9)	0.7453	
Age > 6 Months	74	9 (12.2%)	131	9 (6.9%)	0.53 (0.20, 1.41)	0.2041	0.56 (0.23, 1.36)	0.2028	-5.3 (-13.9, 3.3)	0.2286	
Region											0.1274
Northern Hemisphere	325	42 (12.9%)	657	67 (10.2%)	0.77 (0.51, 1.15)	0.2018	0.79 (0.55, 1.13)	0.1999	-2.7 (-7.0, 1.6)	0.2162	
Southern Hemisphere	154	39 (25.3%)	311	41 (13.2%)	0.45 (0.27, 0.73)	0.0013	0.52 (0.35, 0.77)	0.0011	-12.1 (-20.0, -4.3)	0.0024	
Ethnicity											0.8170
Caucasian	351	55 (15.7%)	693	73 (10.5%)	0.63 (0.43, 0.92)	0.0175	0.67 (0.49, 0.93)	0.0168	-5.1 (-9.6, -0.7)	0.0233	
Non-Caucasian	128	26 (20.3%)	274	35 (12.8%)	0.57 (0.33, 1.00)	0.0515	0.63 (0.40, 1.00)	0.0491	-7.5 (-15.6, 0.5)	0.0652	

Subgroup /Category	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	ARR p-value	RR int. p-value
	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]							
Siblings in study											0.8178
Y	170	29 (17.1%)	334	36 (10.8%)	0.59 (0.35, 1.00)	0.0485	0.63 (0.40, 0.99)	0.0469	-6.3 (-12.8, 0.3)	0.0606	
N	309	52 (16.8%)	634	72 (11.4%)	0.63 (0.43, 0.93)	0.0203	0.67 (0.49, 0.94)	0.0194	-5.5 (-10.3, -0.6)	0.0269	
Gestational age											0.6204
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	38 (20.5%)	363	53 (14.6%)	0.66 (0.42, 1.05)	0.0785	0.71 (0.49, 1.04)	0.0761	-5.9 (-12.8, 0.9)	0.0898	
Gestational Age > 32 Weeks	294	43 (14.6%)	605	55 (9.1%)	0.58 (0.38, 0.89)	0.0133	0.62 (0.43, 0.90)	0.0127	-5.5 (-10.2, -0.9)	0.0195	
Weight at birth											0.4738
Weight <= 2.5 kg	450	78 (17.3%)	903	101 (11.2%)	0.60 (0.44, 0.83)	0.0018	0.65 (0.49, 0.85)	0.0017	-6.1 (-10.2, -2.1)	0.0030	
Weight > 2.5 kg	29	3 (10.3%)	65	7 (10.8%)	1.05 (0.25, 4.37)	0.9509	1.04 (0.29, 3.74)	0.9509	0.4 (-13.0, 13.8)	0.9505	
Weight at baseline (D1)											0.0149
Weight <= 2.5 kg	96	21 (21.9%)	186	39 (21.0%)	0.95 (0.52, 1.72)	0.8600	0.96 (0.60, 1.53)	0.8597	-0.9 (-11.0, 9.2)	0.8607	
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	41 (20.7%)	401	34 (8.5%)	0.35 (0.22, 0.58)	<.0001	0.41 (0.27, 0.62)	<.0001	-12.2 (-18.5, -6.0)	0.0001	
Weight > 5 kg	184	19 (10.3%)	377	34 (9.0%)	0.86 (0.48, 1.55)	0.6194	0.87 (0.51, 1.49)	0.6186	-1.3 (-6.6, 4.0)	0.6263	

Sicherheit: Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher / „Bronchiolitis“)

Table 14.3.19.1
Serious TEAEs SOC or PT occurring in at least 10 patients
Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Sex											
Any AE	256	47 (18.4%)	501	71 (14.2%)	0.73 (0.49, 1.10)	0.1339	0.77 (0.55, 1.08)	0.1315	-4.2 (-9.8, 1.5)	0.1456	0.1599
Male	223	34 (15.2%)	467	37 (7.9%)	0.48 (0.29, 0.79)	0.0036	0.52 (0.34, 0.80)	0.0034	-7.3 (-12.6, -2.0)	0.0069	
Female											
Infections and infestations: All											
Male	256	40 (15.6%)	501	60 (12.0%)	0.73 (0.48, 1.13)	0.1618	0.77 (0.53, 1.11)	0.1596	-3.6 (-8.9, 1.6)	0.1755	0.0513
Female	223	31 (13.9%)	467	27 (5.8%)	0.38 (0.22, 0.65)	0.0005	0.42 (0.25, 0.68)	0.0005	-8.1 (-13.1, -3.1)	0.0015	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Male	256	9 (3.5%)	501	13 (2.6%)	0.73 (0.31, 1.73)	0.4772	0.74 (0.32, 1.70)	0.4767	-0.9 (-3.6, 1.7)	0.4960	0.1242
Female	223	12 (5.4%)	467	7 (1.5%)	0.27 (0.10, 0.69)	0.0063	0.28 (0.11, 0.70)	0.0064	-3.9 (-7.0, -0.7)	0.0160	
Age (years)											
Any AE											
Age <= 3 Months	255	56 (22.0%)	517	68 (13.2%)	0.54 (0.36, 0.80)	0.0019	0.60 (0.43, 0.83)	0.0017	-8.8 (-14.7, -3.0)	0.0032	0.4350
Age > 3 To <= 6 Months	150	16 (10.7%)	320	31 (9.7%)	0.90 (0.48, 1.70)	0.7416	0.91 (0.51, 1.61)	0.7412	-1.0 (-6.9, 4.9)	0.7453	
Age > 6 Months	74	9 (12.2%)	131	9 (6.9%)	0.53 (0.20, 1.41)	0.2041	0.56 (0.23, 1.36)	0.2028	-5.3 (-13.9, 3.3)	0.2286	
Infections and infestations: All											
Age <= 3 Months	255	48 (18.8%)	517	52 (10.1%)	0.48 (0.32, 0.74)	0.0008	0.53 (0.37, 0.77)	0.0007	-8.8 (-14.2, -3.3)	0.0016	0.4390
Age > 3 To <= 6 Months	150	15 (10.0%)	320	27 (8.4%)	0.83 (0.43, 1.61)	0.5803	0.84 (0.46, 1.54)	0.5793	-1.6 (-7.2, 4.1)	0.5901	
Age > 6 Months	74	8 (10.8%)	131	8 (6.1%)	0.54 (0.19, 1.49)	0.2337	0.56 (0.22, 1.44)	0.2325	-4.7 (-12.9, 3.5)	0.2595	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Age <= 3 Months	255	15 (5.9%)	517	11 (2.1%)	0.35 (0.16, 0.77)	0.0091	0.36 (0.17, 0.78)	0.0090	-3.8 (-6.9, -0.6)	0.0193	0.5232
Age > 3 To <= 6 Months	150	4 (2.7%)	320	7 (2.2%)	0.82 (0.24, 2.83)	0.7491	0.82 (0.24, 2.76)	0.7490	-0.5 (-3.5, 2.6)	0.7570	
Age > 6 Months	74	2 (2.7%)	131	2 (1.5%)	0.56 (0.08, 4.05)	0.5640	0.56 (0.08, 3.93)	0.5638	-1.2 (-5.4, 3.1)	0.5876	
Region											
Any AE											
Northern Hemisphere	325	42 (12.9%)	657	67 (10.2%)	0.77 (0.51, 1.15)	0.2018	0.79 (0.55, 1.13)	0.1999	-2.7 (-7.0, 1.6)	0.2162	0.1274
Southern Hemisphere	154	39 (25.3%)	311	41 (13.2%)	0.45 (0.27, 0.73)	0.0013	0.52 (0.35, 0.77)	0.0011	-12.1 (-20.0, -4.3)	0.0024	
Infections and infestations: All											
Northern Hemisphere	325	34 (10.5%)	657	51 (7.8%)	0.72 (0.46, 1.14)	0.1584	0.74 (0.49, 1.12)	0.1568	-2.7 (-6.6, 1.2)	0.1757	0.1489
Southern Hemisphere	154	37 (24.0%)	311	36 (11.6%)	0.41 (0.25, 0.69)	0.0007	0.48 (0.32, 0.73)	0.0006	-12.5 (-20.1, -4.8)	0.0014	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Northern Hemisphere	325	10 (3.1%)	657	11 (1.7%)	0.54 (0.23, 1.28)	0.1590	0.54 (0.23, 1.27)	0.1586	-1.4 (-3.5, 0.7)	0.1944	0.6317
Southern Hemisphere	154	11 (7.1%)	311	9 (2.9%)	0.39 (0.16, 0.96)	0.0396	0.41 (0.17, 0.96)	0.0394	-4.2 (-8.7, 0.2)	0.0627	
Ethnicity											
Any AE											
Caucasian	351	55 (15.7%)	693	73 (10.5%)	0.63 (0.43, 0.92)	0.0175	0.67 (0.49, 0.93)	0.0168	-5.1 (-9.6, -0.7)	0.0233	0.8170
Non-Caucasian	128	26 (20.3%)	274	35 (12.8%)	0.57 (0.33, 1.00)	0.0515	0.63 (0.40, 1.00)	0.0491	-7.5 (-15.6, 0.5)	0.0652	
Infections and infestations: All											
Caucasian	351	46 (13.1%)	693	57 (8.2%)	0.59 (0.39, 0.90)	0.0132	0.63 (0.43, 0.91)	0.0128	-4.9 (-9.0, -0.8)	0.0191	0.7167
Non-Caucasian	128	25 (19.5%)	274	30 (10.9%)	0.51 (0.28, 0.90)	0.0212	0.56 (0.34, 0.91)	0.0200	-8.6 (-16.4, -0.8)	0.0310	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Caucasian	351	13 (3.7%)	693	11 (1.6%)	0.42 (0.19, 0.95)	0.0363	0.43 (0.19, 0.95)	0.0362	-2.1 (-4.3, 0.1)	0.0575	0.7434
Non-Caucasian	128	8 (6.3%)	274	9 (3.3%)	0.51 (0.19, 1.35)	0.1758	0.53 (0.21, 1.33)	0.1747	-3.0 (-7.7, 1.7)	0.2157	
Siblings in study											
Any AE											
Y	170	29 (17.1%)	334	36 (10.8%)	0.59 (0.35, 1.00)	0.0485	0.63 (0.40, 0.99)	0.0469	-6.3 (-12.8, 0.3)	0.0606	0.8178
N	309	52 (16.8%)	634	72 (11.4%)	0.63 (0.43, 0.93)	0.0203	0.67 (0.49, 0.94)	0.0194	-5.5 (-10.3, -0.6)	0.0269	
Infections and infestations: All											
Y	170	25 (14.7%)	334	27 (8.1%)	0.51 (0.29, 0.91)	0.0226	0.55 (0.33, 0.92)	0.0219	-6.6 (-12.7, -0.5)	0.0326	0.6486
N	309	46 (14.9%)	634	60 (9.5%)	0.60 (0.40, 0.90)	0.0141	0.64 (0.44, 0.91)	0.0134	-5.4 (-10.0, -0.8)	0.0202	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Y	170	9 (5.3%)	334	6 (1.8%)	0.33 (0.11, 0.94)	0.0371	0.34 (0.12, 0.94)	0.0371	-3.5 (-7.2, 0.2)	0.0607	0.4251
N	309	12 (3.9%)	634	14 (2.2%)	0.56 (0.26, 1.22)	0.1455	0.57 (0.27, 1.21)	0.1449	-1.7 (-4.1, 0.8)	0.1782	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Gestational age											
Any AE											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	38 (20.5%)	363	53 (14.6%)	0.66 (0.42, 1.05)	0.0785	0.71 (0.49, 1.04)	0.0761	-5.9 (-12.8, 0.9)	0.0898	0.6204
Gestational Age > 32 Weeks	294	43 (14.6%)	605	55 (9.1%)	0.58 (0.38, 0.89)	0.0133	0.62 (0.43, 0.90)	0.0127	-5.5 (-10.2, -0.9)	0.0195	
Infections and infestations: All											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	32 (17.3%)	363	47 (12.9%)	0.71 (0.44, 1.16)	0.1718	0.75 (0.50, 1.13)	0.1691	-4.3 (-10.8, 2.1)	0.1864	0.1751
Gestational Age > 32 Weeks	294	39 (13.3%)	605	40 (6.6%)	0.46 (0.29, 0.74)	0.0012	0.50 (0.33, 0.76)	0.0011	-6.7 (-11.0, -2.3)	0.0027	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Gestational Age >= 29 To <= 32 Weeks	185	10 (5.4%)	363	13 (3.6%)	0.65 (0.28, 1.51)	0.3172	0.66 (0.30, 1.48)	0.3163	-1.8 (-5.6, 2.0)	0.3440	0.2268
Gestational Age > 32 Weeks	294	11 (3.7%)	605	7 (1.2%)	0.30 (0.12, 0.79)	0.0141	0.31 (0.12, 0.79)	0.0141	-2.6 (-4.9, -0.3)	0.0297	

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Weight at birth											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	450	78 (17.3%)	903	101 (11.2%)	0.60 (0.44, 0.83)	0.0018	0.65 (0.49, 0.85)	0.0017	-6.1 (-10.2, -2.1)	0.0030	0.4738
Weight > 2.5 kg	29	3 (10.3%)	65	7 (10.8%)	1.05 (0.25, 4.37)	0.9509	1.04 (0.29, 3.74)	0.9509	0.4 (-13.0, 13.8)	0.9505	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	450	68 (15.1%)	903	83 (9.2%)	0.57 (0.40, 0.80)	0.0012	0.61 (0.45, 0.82)	0.0012	-5.9 (-9.7, -2.1)	0.0023	0.9762
Weight > 2.5 kg	29	3 (10.3%)	65	4 (6.2%)	0.57 (0.12, 2.72)	0.4793	0.59 (0.14, 2.49)	0.4770	-4.2 (-16.7, 8.3)	0.5121	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Weight <= 2.5 kg	450	19 (4.2%)	903	20 (2.2%)	0.51 (0.27, 0.97)	0.0409	0.52 (0.28, 0.97)	0.0406	-2.0 (-4.1, 0.1)	0.0599	0.2629
Weight > 2.5 kg	29	2 (6.9%)	65	0	0.08 (0.00, 1.81)	0.1136	0.09 (0.00, 1.84)	0.1179	-7.6 (-17.7, 2.5)	0.1419	

Subgroup / Category / SOC / PT	PLACEBO (N=479)		MEDI8897 50MG (N=968)		Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value	RR int. p-value
	N	n (%)	N	n (%)							
Weight at baseline (D1)											
Any AE											
Weight <= 2.5 kg	96	21 (21.9%)	186	39 (21.0%)	0.95 (0.52, 1.72)	0.8600	0.96 (0.60, 1.53)	0.8597	-0.9 (-11.0, 9.2)	0.8607	0.0149
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	41 (20.7%)	401	34 (8.5%)	0.35 (0.22, 0.58)	<.0001	0.41 (0.27, 0.62)	<.0001	-12.2 (-18.5, -6.0)	0.0001	
Weight > 5 kg	184	19 (10.3%)	377	34 (9.0%)	0.86 (0.48, 1.55)	0.6194	0.87 (0.51, 1.49)	0.6186	-1.3 (-6.6, 4.0)	0.6263	
Infections and infestations: All											
Weight <= 2.5 kg	96	18 (18.8%)	186	32 (17.2%)	0.90 (0.48, 1.71)	0.7475	0.92 (0.54, 1.55)	0.7468	-1.5 (-11.1, 8.0)	0.7500	0.0027
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	35 (17.7%)	401	21 (5.2%)	0.26 (0.15, 0.46)	<.0001	0.30 (0.18, 0.50)	<.0001	-12.4 (-18.2, -6.7)	<.0001	
Weight > 5 kg	184	18 (9.8%)	377	33 (8.8%)	0.88 (0.48, 1.62)	0.6907	0.89 (0.52, 1.55)	0.6902	-1.0 (-6.2, 4.1)	0.6955	
Infections and infestations: Bronchiolitis											
Weight <= 2.5 kg	96	4 (4.2%)	186	6 (3.2%)	0.77 (0.21, 2.78)	0.6864	0.77 (0.22, 2.68)	0.6860	-0.9 (-5.7, 3.8)	0.6970	0.0550
Weight > 2.5 to <= 5 kg	198	12 (6.1%)	401	4 (1.0%)	0.16 (0.05, 0.49)	0.0015	0.16 (0.05, 0.50)	0.0016	-5.1 (-8.5, -1.6)	0.0042	
Weight > 5 kg	184	5 (2.7%)	377	10 (2.7%)	0.98 (0.33, 2.90)	0.9643	0.98 (0.34, 2.81)	0.9643	-0.1 (-2.9, 2.8)	0.9645	

Anhang 4-G5: Ergebnisse der Subgruppenanalysen HARMONIE – Dossierpopulation**Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse**

Any TEAE	Gender					
	Male (N=329)		Female (N=285)			
	Nirsevimab (N=158)	No Intervention (N=171)	Nirsevimab (N=157)	No Intervention (N=128)		
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	71 (44.9)	56 (32.7)	47 (29.9)	48 (37.5)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.68	-	0.71	-		
95% Confidence Interval	1.071 ; 2.622	-	0.434 ; 1.168	-		
p-value	0.0310		0.2222			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.37	-	0.80	-		
95% Confidence Interval	1.042 ; 1.807	-	0.575 ; 1.108	-		
p-value	0.0244		0.1777			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0470					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	12.19	-	-7.56	-		
95% Confidence Interval	1.717 ; 22.659	-	-18.594 ; 3.466	-		
p-value	0.0225		0.1789			
Any TEAE	Age (months)					
	<=3 (N=350)		>3-<=6 (N=138)		>6 (N=126)	
	Nirsevimab (N=181)	No Intervention (N=169)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=71)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=59)
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	55 (30.4)	52 (30.8)	28 (41.8)	28 (39.4)	35 (52.2)	24 (40.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.98	-	1.10	-	1.60	-
95% Confidence Interval	0.623 ; 1.548	-	0.559 ; 2.176	-	0.787 ; 3.234	-
p-value	1.0000		0.9137		0.2631	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.99	-	1.06	-	1.28	-
95% Confidence Interval	0.720 ; 1.354	-	0.708 ; 1.587	-	0.875 ; 1.885	-
p-value	0.9381		0.7783		0.2016	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.7243					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-0.38	-	2.35	-	11.56	-
95% Confidence Interval	-10.042 ; 9.277	-	-14.038 ; 18.746	-	-5.764 ; 28.886	-
p-value	0.9381		0.7783		0.1909	
Any TEAE	Gestational Age at Birth (weeks)					
	>=29-<=32 (N=186)		>32 (N=428)			
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=91)	Nirsevimab (N=220)	No Intervention (N=208)		
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	37 (38.9)	33 (36.3)	81 (36.8)	71 (34.1)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.12	-	1.12	-		
95% Confidence Interval	0.619 ; 2.031	-	0.756 ; 1.672	-		
p-value	0.8213		0.6323			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.07	-	1.08	-		
95% Confidence Interval	0.741 ; 1.556	-	0.835 ; 1.393	-		
p-value	0.7060		0.5625			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9882					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	2.68	-	2.68	-		
95% Confidence Interval	-11.235 ; 16.602	-	-6.380 ; 11.747	-		
p-value	0.7055		0.5617			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Any TEAE	Weight (kg) at baseline					
	<2.5 (N=181)		>=2.5-<5 (N=215)		>=5 (N=218)	
	Nirsevimab (N=86)	No Intervention (N=95)	Nirsevimab (N=119)	No Intervention (N=96)	Nirsevimab (N=110)	No Intervention (N=108)
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	28 (32.6)	23 (24.2)	35 (29.4)	37 (38.5)	55 (50.0)	44 (40.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.51	-	0.66	-	1.45	-
95% Confidence Interval	0.788 ; 2.898	-	0.376 ; 1.174	-	0.851 ; 2.485	-
p-value	0.2796		0.2062		0.2161	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.34	-	0.76	-	1.23	-
95% Confidence Interval	0.842 ; 2.148	-	0.524 ; 1.111	-	0.914 ; 1.647	-
p-value	0.2148		0.1586		0.1727	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.2054					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	8.35	-	-9.13	-	9.26	-
95% Confidence Interval	-4.778 ; 21.473	-	-21.850 ; 3.590	-	-3.900 ; 22.419	-
p-value	0.2126		0.1595		0.1679	
Any TEAE	Region I					
	France (N=178)		Germany (N=121)		United Kingdom (N=315)	
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=83)	Nirsevimab (N=59)	No Intervention (N=62)	Nirsevimab (N=161)	No Intervention (N=154)
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	39 (41.1)	33 (39.8)	20 (33.9)	20 (32.3)	59 (36.6)	51 (33.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.06	-	1.08	-	1.17	-
95% Confidence Interval	0.579 ; 1.923	-	0.505 ; 2.297	-	0.734 ; 1.858	-
p-value	0.9827		1.0000		0.5904	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.03	-	1.05	-	1.11	-
95% Confidence Interval	0.722 ; 1.477	-	0.633 ; 1.745	-	0.818 ; 1.498	-
p-value	0.8609		0.8480		0.5120	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9721					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.29	-	1.64	-	3.53	-
95% Confidence Interval	-13.153 ; 15.740	-	-15.131 ; 18.412	-	-6.990 ; 14.048	-
p-value	0.8607		0.8480		0.5108	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher)

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n(%)	Gender					
	Male (N=329)		Female (N=285)			
	Nirsevimab (N=158)	No Intervention (N=171)	Nirsevimab (N=157)	No Intervention (N=128)		
Infections and infestations						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	52 (32.9)	36 (21.1)	35 (22.3)	25 (19.5)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.84	-	1.18	-		
95% Confidence Interval	1.121 ; 3.019	-	0.664 ; 2.103	-		
p-value	0.0212		0.6744			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.56	-	1.14	-		
95% Confidence Interval	1.084 ; 2.254	-	0.723 ; 1.803	-		
p-value	0.0167		0.5706			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0967					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	11.86	-	2.76	-		
95% Confidence Interval	2.318 ; 21.399	-	-6.702 ; 12.225	-		
p-value	0.0148		0.5673			
Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n(%)	Age (months)					
	≤3 (N=350)		>3-≤6 (N=138)		>6 (N=126)	
	Nirsevimab (N=181)	No Intervention (N=169)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=71)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=59)
Infections and infestations						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	33 (18.2)	24 (14.2)	23 (34.3)	21 (29.6)	31 (46.3)	16 (27.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.35	-	1.24	-	2.31	-
95% Confidence Interval	0.759 ; 2.390	-	0.608 ; 2.549	-	1.095 ; 4.891	-
p-value	0.3815		0.6774		0.0411	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.28	-	1.16	-	1.71	-
95% Confidence Interval	0.793 ; 2.079	-	0.712 ; 1.891	-	1.044 ; 2.789	-
p-value	0.3098		0.5500		0.0331	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8048					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	4.03	-	4.75	-	19.15	-
95% Confidence Interval	-3.672 ; 11.734	-	-10.804 ; 20.306	-	2.681 ; 35.619	-
p-value	0.3051		0.5494		0.0227	
Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n(%)	Gestational Age at Birth (weeks)					
	≥29-≤32 (N=186)		>32 (N=428)			
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=91)	Nirsevimab (N=220)	No Intervention (N=208)		
Infections and infestations						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	28 (29.5)	21 (23.1)	59 (26.8)	40 (19.2)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.39	-	1.54	-		
95% Confidence Interval	0.722 ; 2.689	-	0.976 ; 2.428	-		
p-value	0.4105		0.0803			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.28	-	1.39	-		
95% Confidence Interval	0.785 ; 2.079	-	0.979 ; 1.987	-		
p-value	0.3251		0.0655			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.5108					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	6.40	-	7.59	-		
95% Confidence Interval	-6.212 ; 19.006	-	-0.347 ; 15.522	-		
p-value	0.3201		0.0609			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n(%)	Weight (kg) at baseline					
	<2.5 (N=181)		>=2.5-<5 (N=215)		>=5 (N=218)	
	Nirsevimab (N=86)	No Intervention (N=95)	Nirsevimab (N=119)	No Intervention (N=96)	Nirsevimab (N=110)	No Intervention (N=108)
Infections and infestations						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	13 (15.1)	11 (11.6)	27 (22.7)	17 (17.7)	47 (42.7)	33 (30.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.36	-	1.36	-	1.70	-
95% Confidence Interval	0.574 ; 3.220	-	0.693 ; 2.685	-	0.971 ; 2.960	-
p-value	0.6295		0.4668		0.0844	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.31	-	1.28	-	1.40	-
95% Confidence Interval	0.618 ; 2.758	-	0.744 ; 2.207	-	0.978 ; 1.999	-
p-value	0.4849		0.3719		0.0659	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8162					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.54	-	4.98	-	12.17	-
95% Confidence Interval	-6.398 ; 13.473	-	-5.740 ; 15.702	-	-0.514 ; 24.858	-
p-value	0.4853		0.3625		0.0600	
Region I						
Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n(%)	France (N=178)		Germany (N=121)		United Kingdom (N=315)	
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=83)	Nirsevimab (N=59)	No Intervention (N=62)	Nirsevimab (N=161)	No Intervention (N=154)
	Infections and infestations					
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	28 (29.5)	24 (28.9)	14 (23.7)	5 (8.1)	45 (28.0)	32 (20.8)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.03	-	3.55	-	1.48	-
95% Confidence Interval	0.537 ; 1.964	-	1.188 ; 10.584	-	0.880 ; 2.487	-
p-value	1.0000		0.0327		0.1769	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.02	-	2.94	-	1.35	-
95% Confidence Interval	0.644 ; 1.613	-	1.130 ; 7.661	-	0.906 ; 1.998	-
p-value	0.9349		0.0271		0.1420	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0497					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.56	-	15.66	-	7.17	-
95% Confidence Interval	-12.828 ; 13.944	-	2.867 ; 28.462	-	-2.269 ; 16.611	-
p-value	0.9349		0.0164		0.1365	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Rhinorrhö“)

Any TEAE Preferred Term n(%)	Gender					
	Male (N=329)		Female (N=285)			
	Nirsevimab (N=158)	No Intervention (N=171)	Nirsevimab (N=157)	No Intervention (N=128)		
Rhinorrhoea						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	0	7 (4.1)	5 (3.2)	9 (7.0)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.07	-	0.43	-		
95% Confidence Interval	0.004 ; 1.222	-	0.142 ; 1.332	-		
p-value	0.0166		0.2233			
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.14	-	0.44	-		
95% Confidence Interval	0.032 ; 0.629	-	0.150 ; 1.294	-		
p-value	0.0103		0.1357			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.07	-	0.45	-		
95% Confidence Interval	0.004 ; 1.252	-	0.156 ; 1.318	-		
p-value	0.0710		0.1461			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9697					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-4.09	-	-3.85	-		
95% Confidence Interval	-7.063 ; -1.124	-	-9.058 ; 1.365	-		
p-value	0.0069		0.1480			
Any TEAE Preferred Term n(%)	Age (months)					
	<=3 (N=350)		>3-<=6 (N=138)		>6 (N=126)	
	Nirsevimab (N=181)	No Intervention (N=169)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=71)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=59)
Rhinorrhoea						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	0	8 (4.7)	1 (1.5)	2 (2.8)	4 (6.0)	6 (10.2)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.05	-	0.52	-	0.56	-
95% Confidence Interval	0.003 ; 0.914	-	0.046 ; 5.902	-	0.150 ; 2.093	-
p-value	0.0050		1.0000		0.5885	
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.12	-	0.54	-	0.57	-
95% Confidence Interval	0.030 ; 0.490	-	0.055 ; 5.273	-	0.156 ; 2.053	-
p-value	0.0031		0.5952		0.3861	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.05	-	0.53	-	0.59	-
95% Confidence Interval	0.003 ; 0.945	-	0.049 ; 5.709	-	0.174 ; 1.980	-
p-value	0.0456		0.6005		0.3905	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9969					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-4.73	-	-1.32	-	-4.20	-
95% Confidence Interval	-7.935 ; -1.532	-	-6.145 ; 3.497	-	-13.774 ; 5.375	-
p-value	0.0038		0.5903		0.3900	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Any TEAE Preferred Term n(%)	Gestational Age at Birth (weeks)					
	≥29.<=32 (N=186)		>32 (N=428)			
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=91)	Nirsevimab (N=220)	No Intervention (N=208)		
Rhinorrhoea						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	3 (3.2)	4 (4.4)	2 (0.9)	12 (5.8)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.71	-	0.15	-		
95% Confidence Interval	0.154 ; 3.260	-	0.033 ; 0.678	-		
p-value	0.9522		0.0085			
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.71	-	0.22	-		
95% Confidence Interval	0.158 ; 3.211	-	0.075 ; 0.626	-		
p-value	0.6583		0.0048			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.72	-	0.16	-		
95% Confidence Interval	0.165 ; 3.122	-	0.036 ; 0.696	-		
p-value	0.6591		0.0147			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.1225					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-1.24	-	-4.86	-		
95% Confidence Interval	-6.725 ; 4.249	-	-8.268 ; -1.452	-		
p-value	0.6584		0.0052			
Any TEAE Preferred Term n(%)	Weight (kg) at baseline					
	<2.5 (N=181)		≥2.5<5 (N=215)		≥5 (N=218)	
	Nirsevimab (N=86)	No Intervention (N=95)	Nirsevimab (N=119)	No Intervention (N=96)	Nirsevimab (N=110)	No Intervention (N=108)
Rhinorrhoea						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	0	4 (4.2)	0	5 (5.2)	5 (4.5)	7 (6.5)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.12	-	0.07	-	0.69	-
95% Confidence Interval	0.006 ; 2.215	-	0.004 ; 1.275	-	0.211 ; 2.235	-
p-value	0.0883		0.0189		0.7427	
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.14	-	0.10	-	0.69	-
95% Confidence Interval	0.020 ; 1.042	-	0.017 ; 0.605	-	0.216 ; 2.206	-
p-value	0.0550		0.0120		0.5318	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.12	-	0.07	-	0.70	-
95% Confidence Interval	0.007 ; 2.245	-	0.004 ; 1.313	-	0.230 ; 2.142	-
p-value	0.1571		0.0759		0.5334	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9996					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-4.21	-	-5.21	-	-1.94	-
95% Confidence Interval	-8.249 ; -0.172	-	-9.653 ; -0.764	-	-7.995 ; 4.123	-
p-value	0.0410		0.0216		0.5311	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Any TEAE Preferred Term n(%)	France (N=178)		Region I Germany (N=121)		United Kingdom (N=315)	
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=83)	Nirsevimab (N=59)	No Intervention (N=62)	Nirsevimab (N=161)	No Intervention (N=154)
Rhinorrhoea						
Any TEAE						
Patients with any events [n(%)]	0	2 (2.4)	3 (5.1)	8 (12.9)	2 (1.2)	6 (3.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.17	-	0.36	-	0.31	-
95% Confidence Interval	0.008 ; 3.607	-	0.091 ; 1.435	-	0.062 ; 1.561	-
p-value	0.1992		0.2373		0.2547	
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.12	-	0.39	-	0.34	-
95% Confidence Interval	0.007 ; 1.876	-	0.114 ; 1.345	-	0.085 ; 1.395	-
p-value	0.1292		0.1364		0.1351	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.18	-	0.39	-	0.32	-
95% Confidence Interval	0.009 ; 3.594	-	0.110 ; 1.415	-	0.065 ; 1.556	-
p-value	0.2583		0.1533		0.1575	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9994					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-2.41	-	-7.82	-	-2.65	-
95% Confidence Interval	-5.709 ; 0.889	-	-17.871 ; 2.234	-	-6.156 ; 0.849	-
p-value	0.1523		0.1274		0.1375	

Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

Any TEAE with Grade 3 severity	Gender					
	Male (N=329)		Female (N=285)			
	Nirsevimab (N=158)	No Intervention (N=171)	Nirsevimab (N=157)	No Intervention (N=128)		
Any TEAE with Grade 3 severity						
Patients with any events [n(%)]	5 (3.2)	4 (2.3)	3 (1.9)	0		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.36	-	5.82	-		
95% Confidence Interval	0.360 ; 5.174	-	0.298 ; 113.756	-		
p-value	0.9018		0.1889			
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	1.36	-	6.22	-		
95% Confidence Interval	0.363 ; 5.120	-	0.635 ; 61.020	-		
p-value	0.6471		0.1165			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.35	-	5.72	-		
95% Confidence Interval	0.370 ; 4.949	-	0.298 ; 109.637	-		
p-value	0.6479		0.2475			
Any TEAE with Grade 3 severity	Age (months)					
	<=3 (N=350)		>3-<=6 (N=138)		>6 (N=126)	
	Nirsevimab (N=181)	No Intervention (N=169)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=71)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=59)
Any TEAE with Grade 3 severity						
Patients with any events [n(%)]	6 (3.3)	3 (1.8)	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.5)	0
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.90	-	1.06	-	2.68	-
95% Confidence Interval	0.467 ; 7.709	-	0.065 ; 17.305	-	0.107 ; 67.158	-
p-value	0.5723		1.0000		0.5321	
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	1.85	-	1.06	-	6.56	-
95% Confidence Interval	0.492 ; 6.928	-	0.066 ; 17.143	-	0.129 ; 333.102	-
p-value	0.3638		0.9672		0.3480	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.87	-	1.06	-	2.65	-
95% Confidence Interval	0.475 ; 7.349	-	0.068 ; 16.604	-	0.110 ; 63.763	-
p-value	0.3716		0.9671		0.5487	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9373					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.54	-	0.08	-	1.49	-
95% Confidence Interval	-1.741 ; 4.821	-	-3.909 ; 4.077	-	-1.411 ; 4.396	-
p-value	0.3577		0.9671		0.3137	
Any TEAE with Grade 3 severity	Gestational Age at Birth (weeks)					
	>=29-<=32 (N=186)		>32 (N=428)			
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=91)	Nirsevimab (N=220)	No Intervention (N=208)		
Any TEAE with Grade 3 severity						
Patients with any events [n(%)]	4 (4.2)	1 (1.1)	4 (1.8)	3 (1.4)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.96	-	1.27	-		
95% Confidence Interval	0.434 ; 36.084	-	0.280 ; 5.723	-		
p-value	0.3957		1.0000			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.83	-	1.26	-		
95% Confidence Interval	0.436 ; 33.638	-	0.286 ; 5.565	-		
p-value	0.2255		0.7598			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4119					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.11	-	0.38	-		
95% Confidence Interval	-1.460 ; 7.683	-	-2.020 ; 2.772	-		
p-value	0.1822		0.7585			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Any TEAE with Grade 3 severity	Weight (kg) at baseline					
	<2.5 (N=181)		>=2.5-<5 (N=215)		>=5 (N=218)	
	Nirsevimab (N=86)	No Intervention (N=95)	Nirsevimab (N=119)	No Intervention (N=96)	Nirsevimab (N=110)	No Intervention (N=108)
Any TEAE with Grade 3 severity						
Patients with any events [n(%)]	5 (5.8)	1 (1.1)	2 (1.7)	3 (3.1)	1 (0.9)	0
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	5.80	-	0.53	-	2.97	-
95% Confidence Interval	0.664 ; 50.693	-	0.087 ; 3.237	-	0.120 ; 73.776	-
p-value	0.1683		0.7991		0.4855	
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	4.38	-	0.53	-	7.26	-
95% Confidence Interval	0.863 ; 22.251	-	0.090 ; 3.149	-	0.144 ; 365.736	-
p-value	0.0748		0.4858		0.3218	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	5.52	-	0.54	-	2.95	-
95% Confidence Interval	0.658 ; 46.344	-	0.092 ; 3.154	-	0.121 ; 71.529	-
p-value	0.1153		0.4919		0.5068	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.2641					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	4.76	-	-1.44	-	0.91	-
95% Confidence Interval	-0.593 ; 10.116	-	-5.621 ; 2.733	-	-0.865 ; 2.683	-
p-value	0.0814		0.4980		0.3151	
Any TEAE with Grade 3 severity						
		France (N=178)		Region I Germany (N=121)		United Kingdom (N=315)
		Nirsevimab (N=95)		No Intervention (N=62)		Nirsevimab (N=161)
		No Intervention (N=83)				No Intervention (N=154)
Any TEAE with Grade 3 severity						
Patients with any events [n(%)]	3 (3.2)	1 (1.2)	3 (5.1)	1 (1.6)	2 (1.2)	2 (1.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	2.67	-	3.27	-	0.96	-
95% Confidence Interval	0.273 ; 26.212	-	0.330 ; 32.336	-	0.133 ; 6.872	-
p-value	0.7257		0.5817		1.0000	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	2.62	-	3.15	-	0.96	-
95% Confidence Interval	0.278 ; 24.717	-	0.337 ; 29.463	-	0.136 ; 6.706	-
p-value	0.4000		0.3140		0.9643	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6912					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.95	-	3.47	-	-0.06	-
95% Confidence Interval	-2.275 ; 6.181	-	-2.951 ; 9.895	-	-2.531 ; 2.418	-
p-value	0.3653		0.2894		0.9643	

Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Any Serious TEAE	Gender					
	Male (N=329)		Female (N=285)			
	Nirsevimab (N=158)	No Intervention (N=171)	Nirsevimab (N=157)	No Intervention (N=128)		
Any Serious TEAE						
Patients with any events [n(%)]	11 (7.0)	10 (5.8)	4 (2.5)	2 (1.6)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.20	-	1.65	-		
95% Confidence Interval	0.497 ; 2.919	-	0.297 ; 9.140	-		
p-value	0.8500		0.8848			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.19	-	1.63	-		
95% Confidence Interval	0.520 ; 2.726	-	0.304 ; 8.760	-		
p-value	0.6800		0.5687			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.7458					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.11	-	0.99	-		
95% Confidence Interval	-4.189 ; 6.417	-	-2.284 ; 4.255	-		
p-value	0.6805		0.5548			
Any Serious TEAE	Age (months)					
	<=3 (N=350)		>3-<=6 (N=138)		>6 (N=126)	
	Nirsevimab (N=181)	No Intervention (N=169)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=71)	Nirsevimab (N=67)	No Intervention (N=59)
Any Serious TEAE						
Patients with any events [n(%)]	11 (6.1)	10 (5.9)	3 (4.5)	2 (2.8)	1 (1.5)	0
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.03	-	1.62	-	2.68	-
95% Confidence Interval	0.425 ; 2.488	-	0.262 ; 9.993	-	0.107 ; 67.158	-
p-value	1.0000		0.9449		0.5321	
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	1.03	-	1.60	-	6.56	-
95% Confidence Interval	0.426 ; 2.484	-	0.270 ; 9.508	-	0.129 ; 333.102	-
p-value	0.9498		0.6031		0.3480	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.03	-	1.59	-	2.65	-
95% Confidence Interval	0.448 ; 2.356	-	0.274 ; 9.219	-	0.110 ; 63.763	-
p-value	0.9497		0.6053		0.5487	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9106					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.16	-	1.66	-	1.49	-
95% Confidence Interval	-4.817 ; 5.137	-	-4.611 ; 7.932	-	-1.411 ; 4.396	-
p-value	0.9497		0.6038		0.3137	
Any Serious TEAE	Gestational Age at Birth (weeks)					
	>=29-<=32 (N=186)		>32 (N=428)			
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=91)	Nirsevimab (N=220)	No Intervention (N=208)		
Any Serious TEAE						
Patients with any events [n(%)]	6 (6.3)	3 (3.3)	9 (4.1)	9 (4.3)		
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.98	-	0.94	-		
95% Confidence Interval	0.479 ; 8.156	-	0.367 ; 2.424	-		
p-value	0.5407		1.0000			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.92	-	0.95	-		
95% Confidence Interval	0.494 ; 7.433	-	0.383 ; 2.335	-		
p-value	0.3473		0.9032			
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4063					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.02	-	-0.24	-		
95% Confidence Interval	-3.095 ; 9.133	-	-4.043 ; 3.571	-		
p-value	0.3331		0.9033			

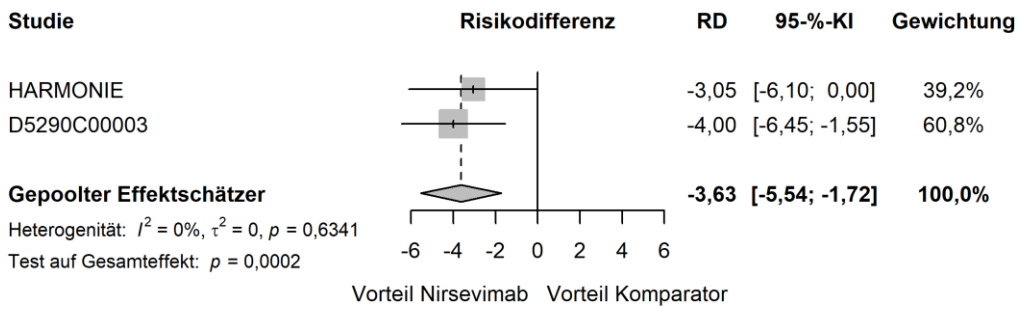
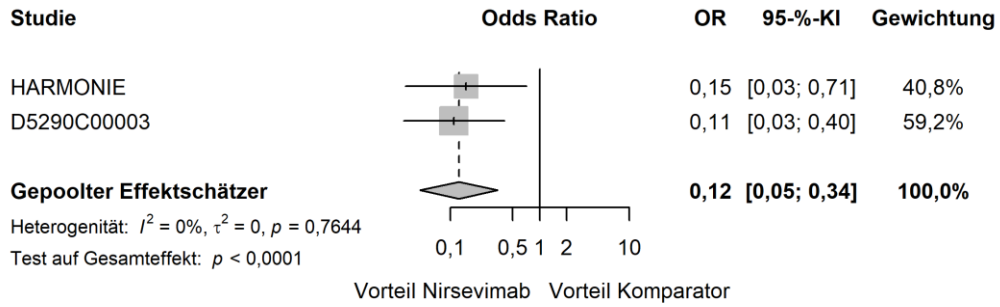
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Any Serious TEAE	Weight (kg) at baseline					
	<2.5 (N=181)		>=2.5-<5 (N=215)		>=5 (N=218)	
	Nirsevimab (N=86)	No Intervention (N=95)	Nirsevimab (N=119)	No Intervention (N=96)	Nirsevimab (N=110)	No Intervention (N=108)
Any Serious TEAE						
Patients with any events [n(%)]	6 (7.0)	6 (6.3)	6 (5.0)	5 (5.2)	3 (2.7)	1 (0.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.11	-	0.97	-	3.00	-
95% Confidence Interval	0.345 ; 3.589	-	0.286 ; 3.268	-	0.307 ; 29.300	-
p-value	1.0000	-	1.0000	-	0.6354	-
Peto Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	1.11	-	0.97	-	2.71	-
95% Confidence Interval	0.345 ; 3.580	-	0.286 ; 3.265	-	0.376 ; 19.477	-
p-value	0.8587	-	0.9562	-	0.3229	-
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.10	-	0.97	-	2.95	-
95% Confidence Interval	0.370 ; 3.297	-	0.305 ; 3.076	-	0.311 ; 27.877	-
p-value	0.8584	-	0.9561	-	0.3462	-
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6884	-	-	-	-	-
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.66	-	-0.17	-	1.80	-
95% Confidence Interval	-6.613 ; 7.935	-	-6.100 ; 5.768	-	-1.738 ; 5.341	-
p-value	0.8587	-	0.9562	-	0.3185	-
Any Serious TEAE						
	France (N=178)		Region I Germany (N=121)		United Kingdom (N=315)	
	Nirsevimab (N=95)	No Intervention (N=83)	Nirsevimab (N=59)	No Intervention (N=62)	Nirsevimab (N=161)	No Intervention (N=154)
Any Serious TEAE						
Patients with any events [n(%)]	6 (6.3)	3 (3.6)	4 (6.8)	2 (3.2)	5 (3.1)	7 (4.5)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.80	-	2.18	-	0.67	-
95% Confidence Interval	0.435 ; 7.426	-	0.384 ; 12.385	-	0.209 ; 2.168	-
p-value	0.6396	-	0.6328	-	0.7096	-
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.75	-	2.10	-	0.68	-
95% Confidence Interval	0.451 ; 6.769	-	0.400 ; 11.048	-	0.222 ; 2.107	-
p-value	0.4192	-	0.3804	-	0.5074	-
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4446	-	-	-	-	-
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	2.70	-	3.55	-	-1.44	-
95% Confidence Interval	-3.627 ; 9.030	-	-4.224 ; 11.331	-	-5.683 ; 2.803	-
p-value	0.4028	-	0.3705	-	0.5060	-

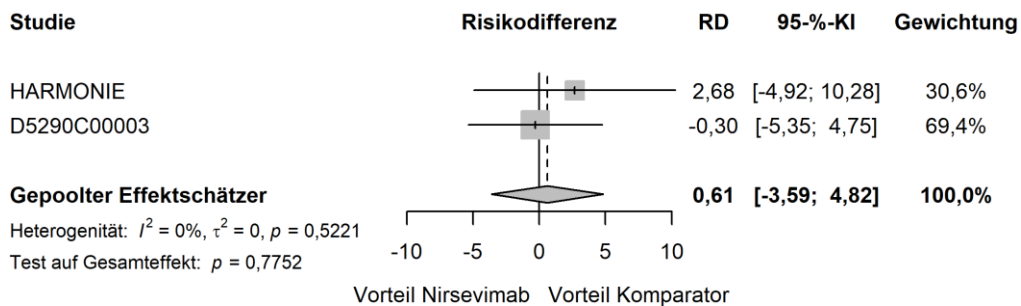
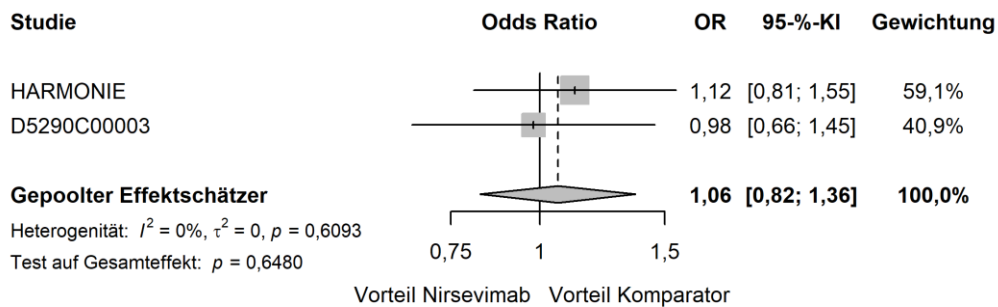
Anhang 4-H: Ergebnisse der meta-analytischen Auswertung

Anhang 4-H1: Forest Plots für die Effektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz

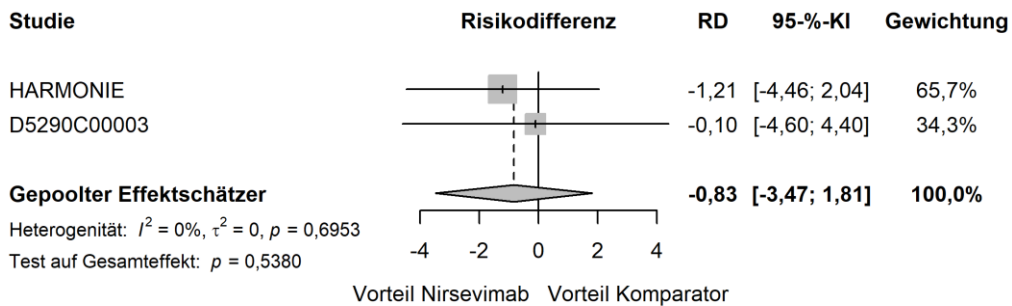
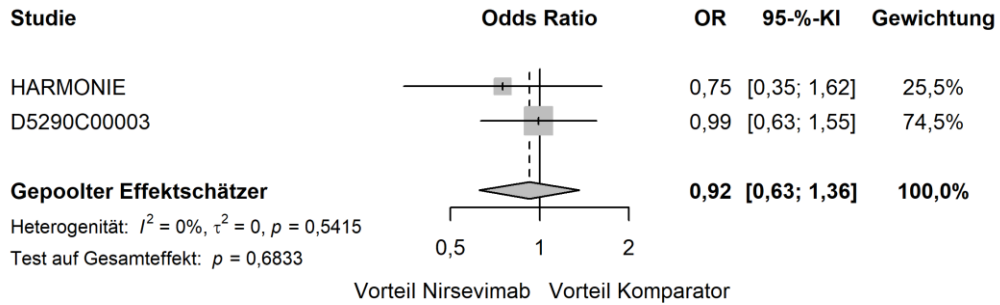
Morbidität: Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung



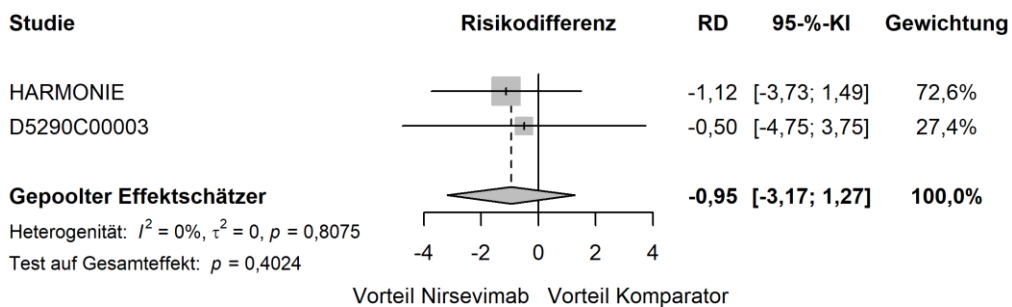
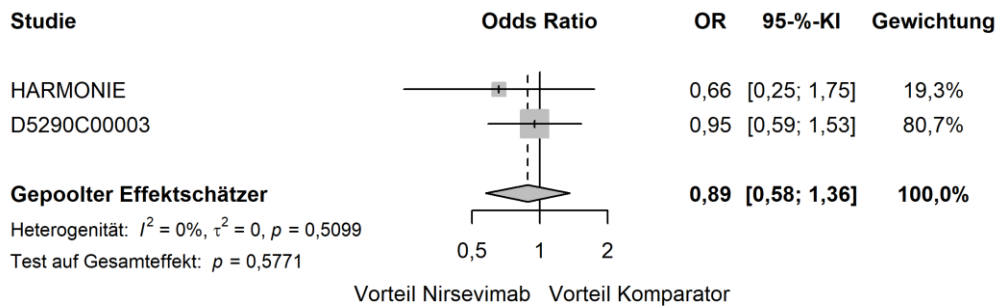
Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse



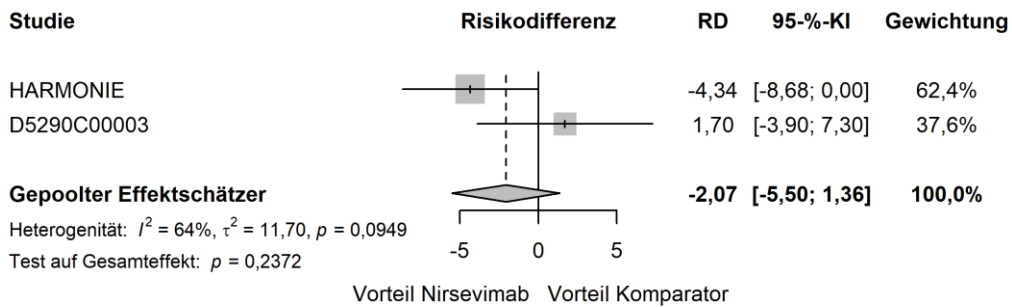
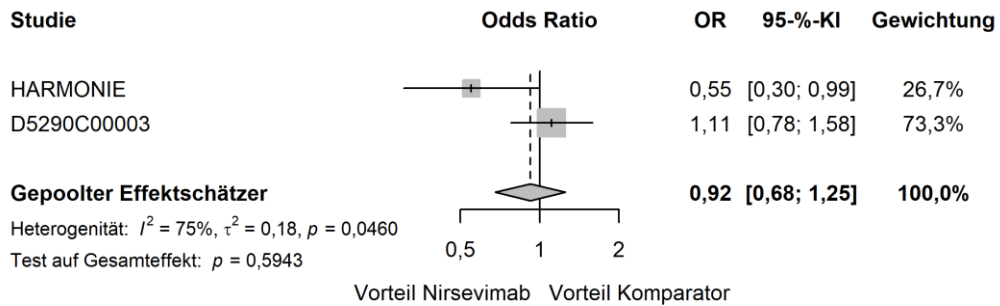
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher)



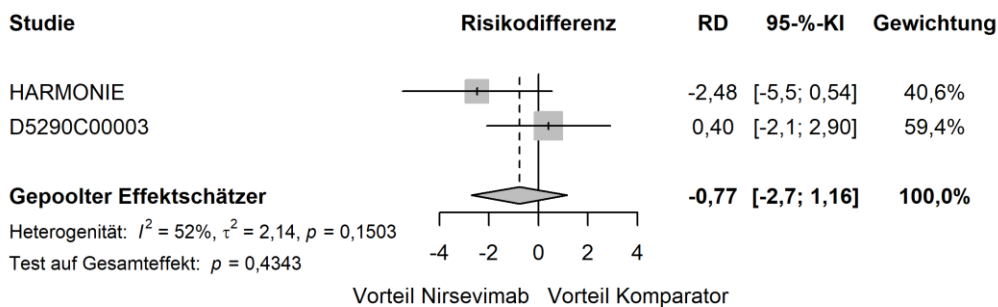
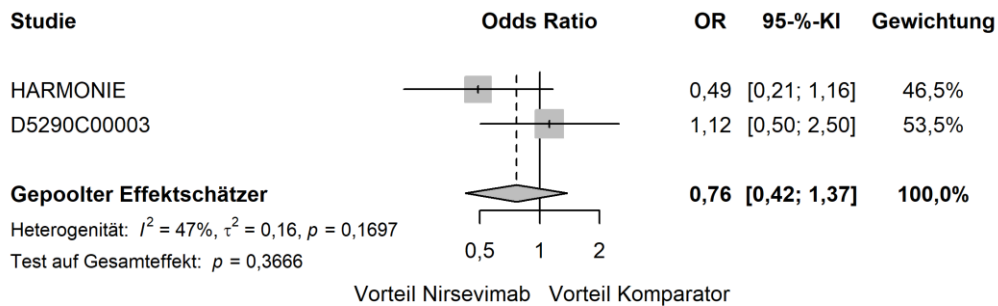
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT („Fieber“)



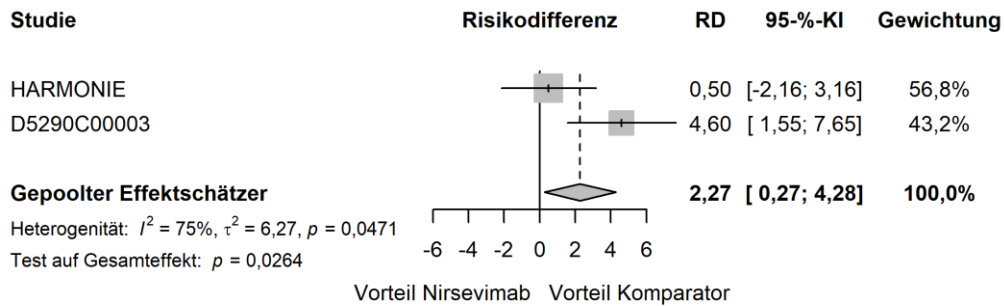
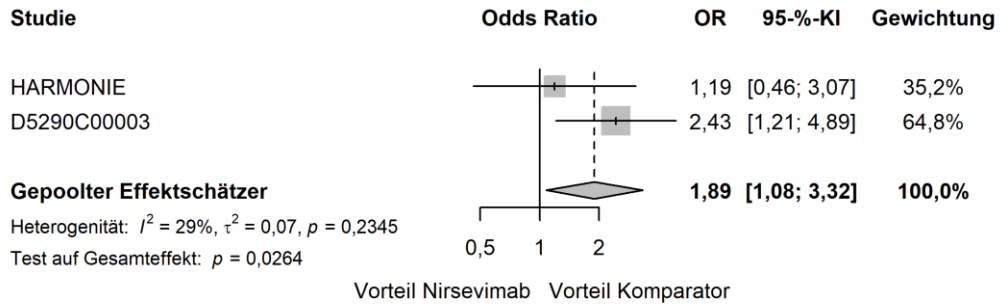
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT (jeglicher)



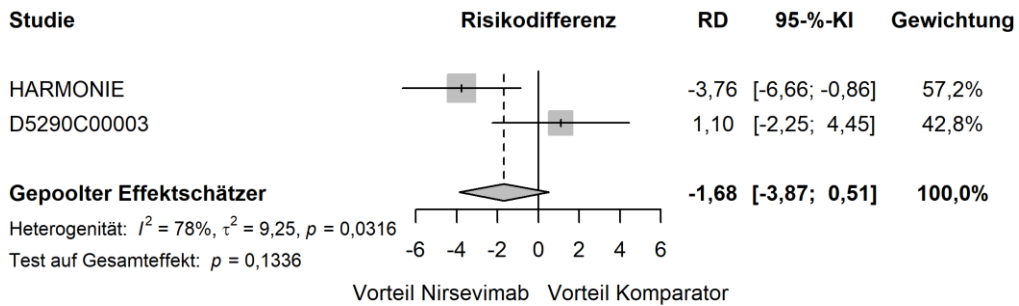
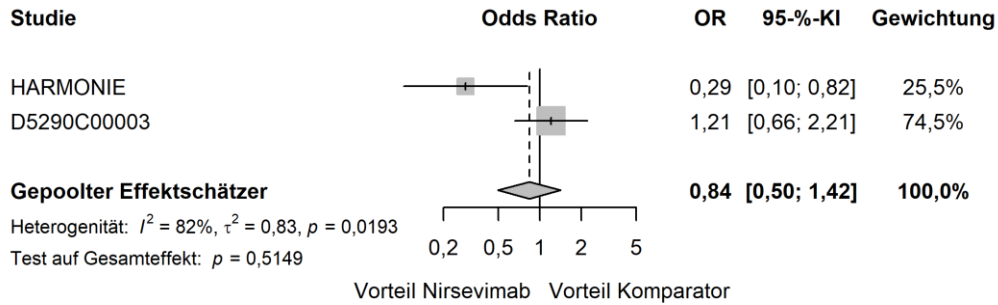
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Husten“)



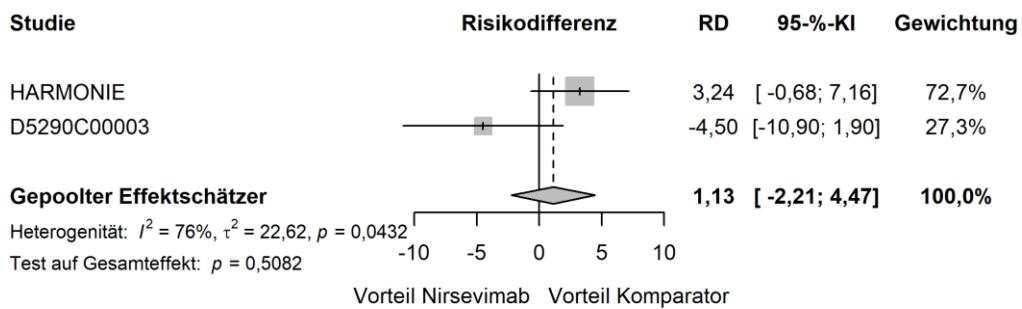
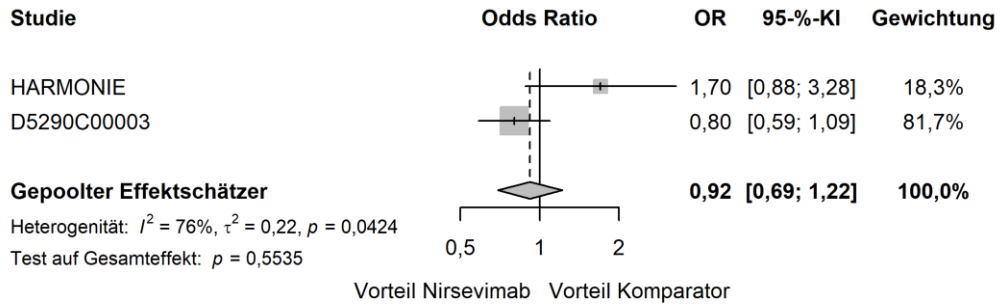
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Nasenverstopfung“)



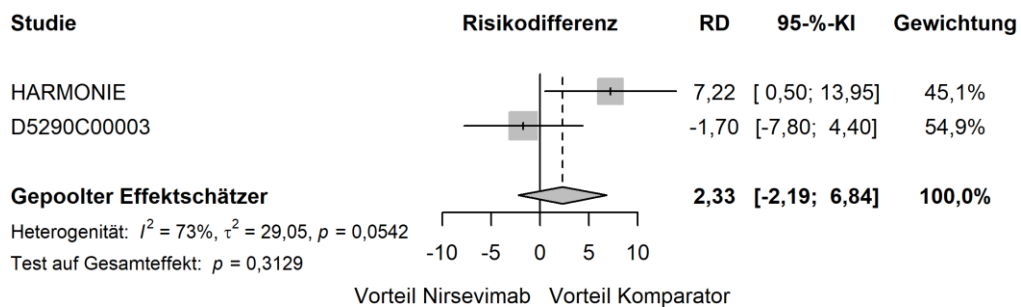
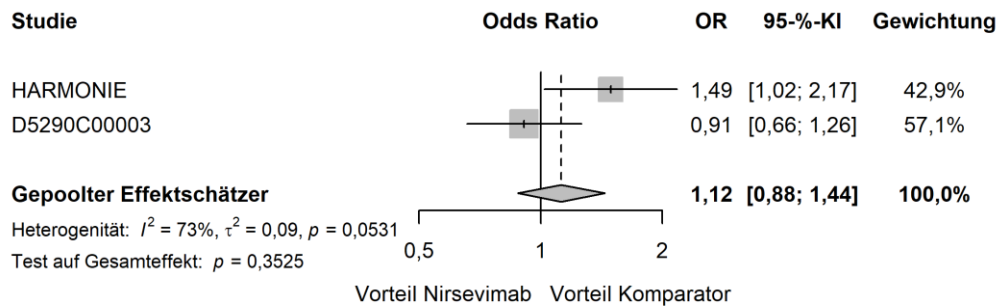
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Rhinorrhö“)



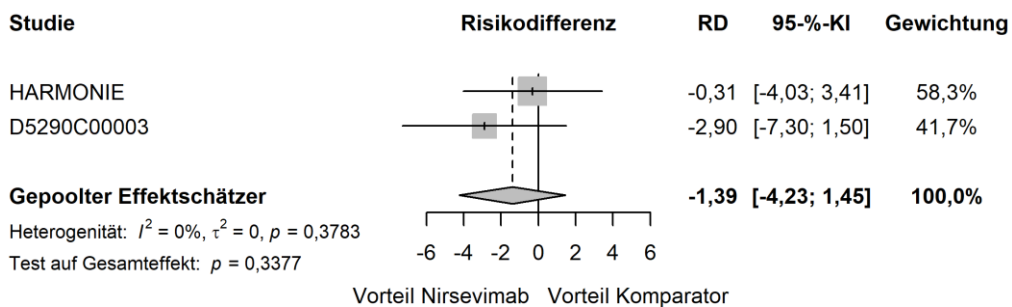
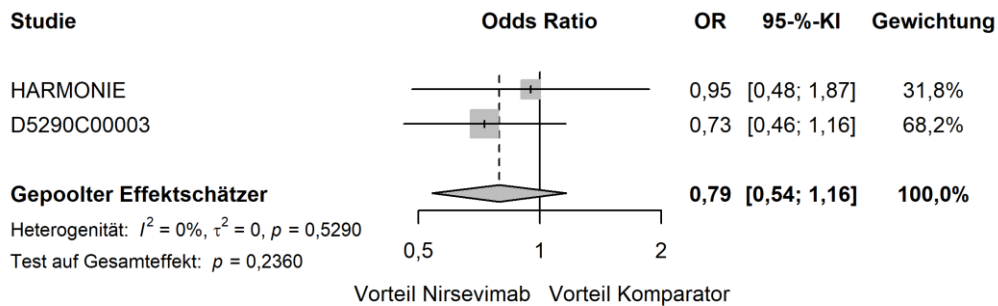
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT (jeglicher)



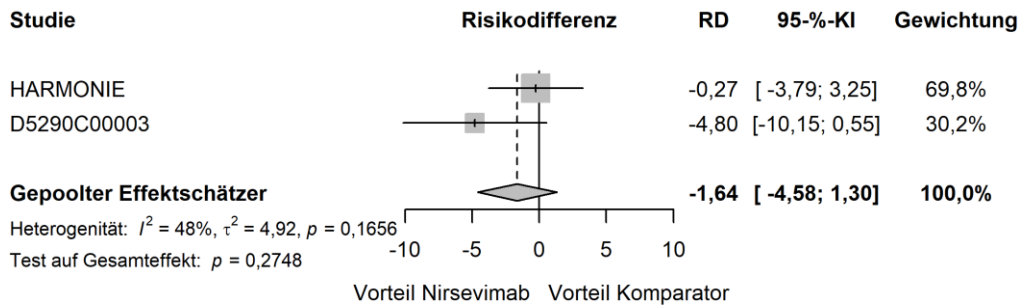
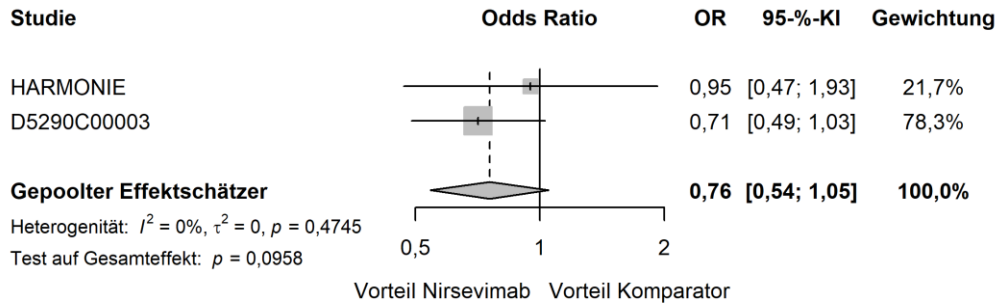
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher)



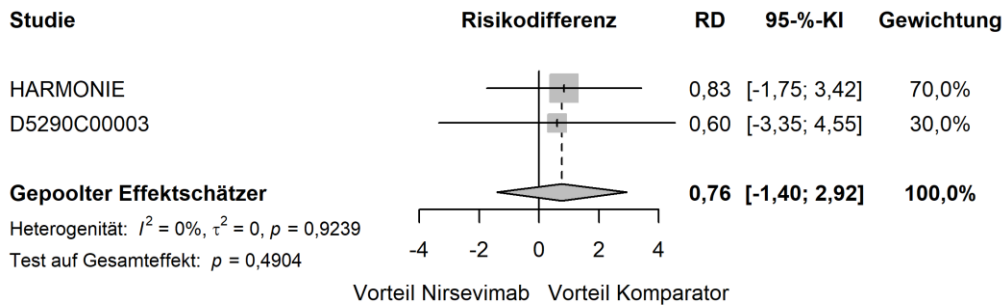
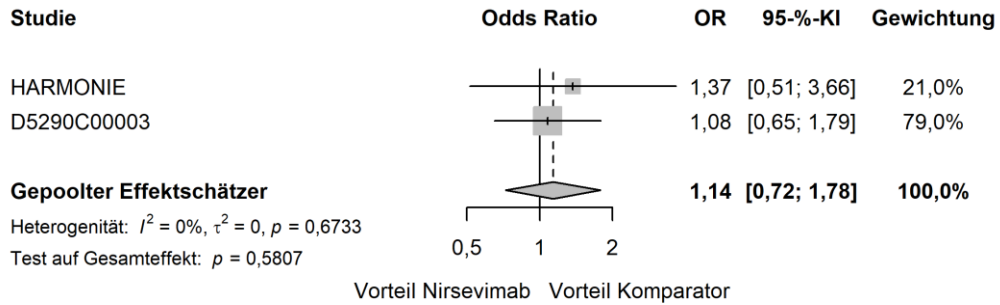
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchiolitis“)



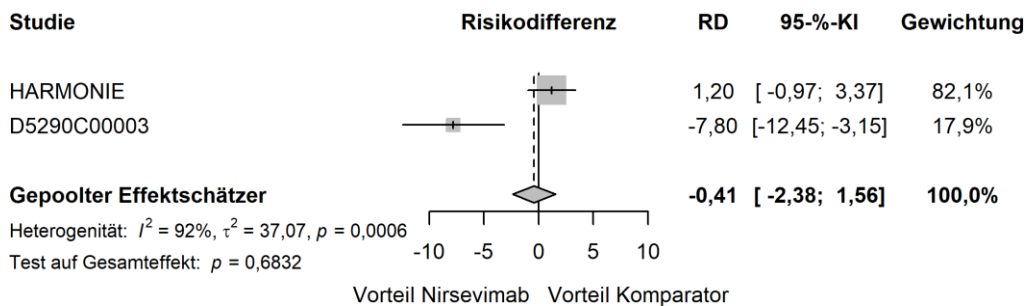
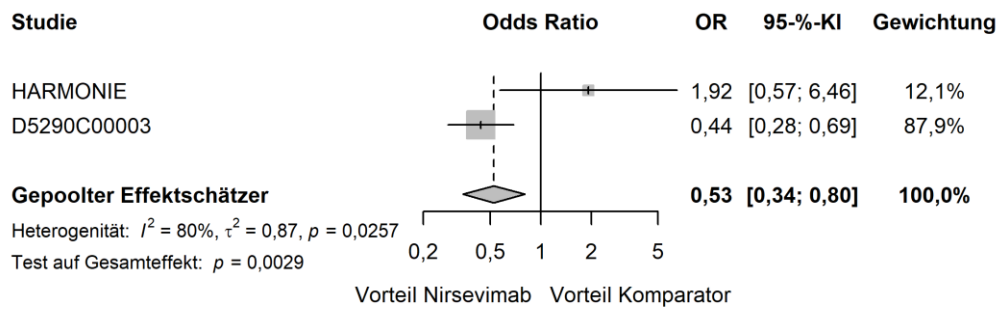
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Nasopharyngitis“)



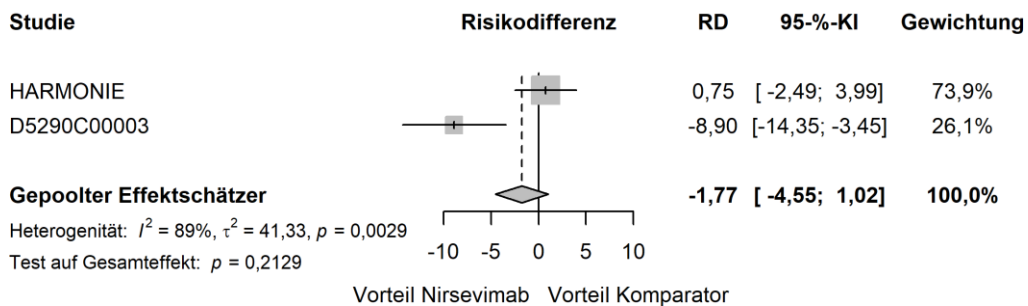
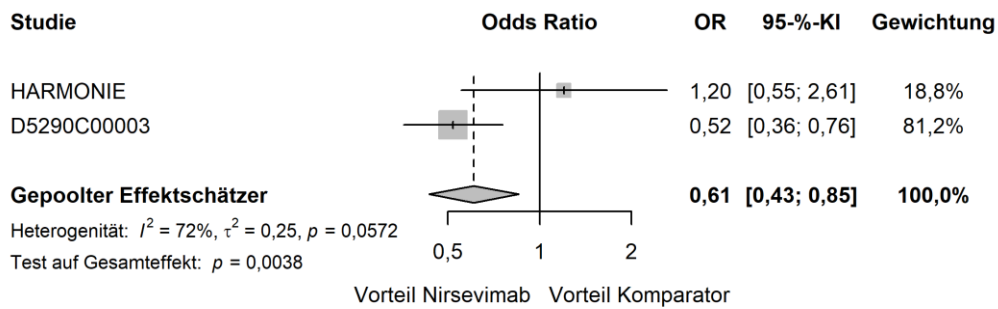
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Rhinitis“)



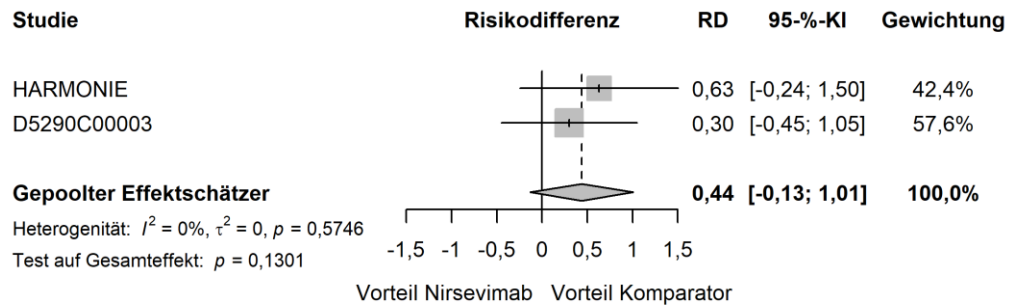
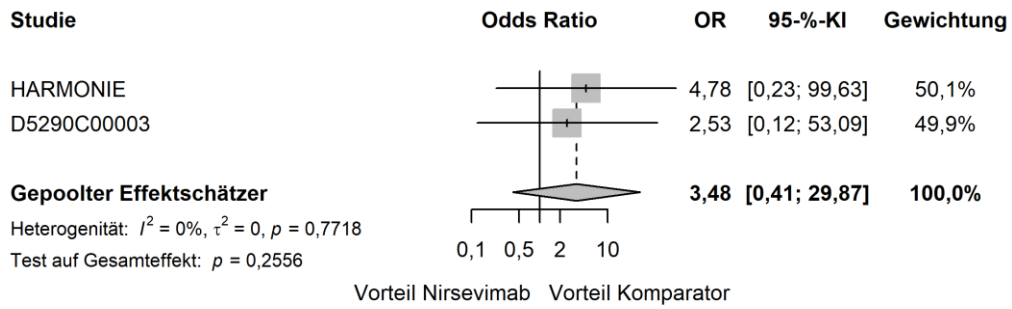
Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse



Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse



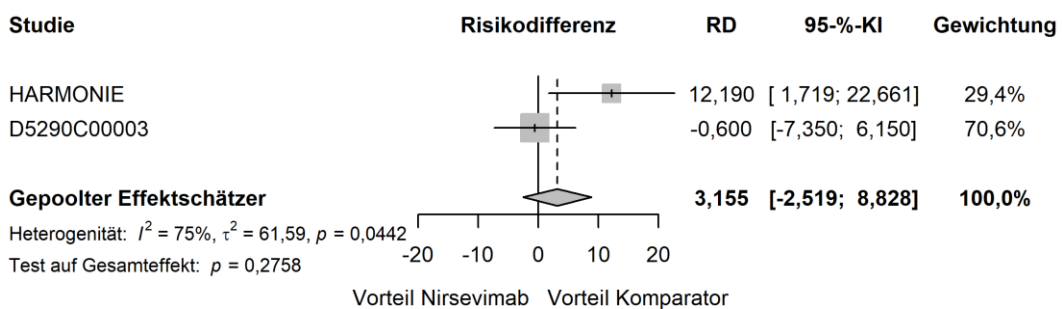
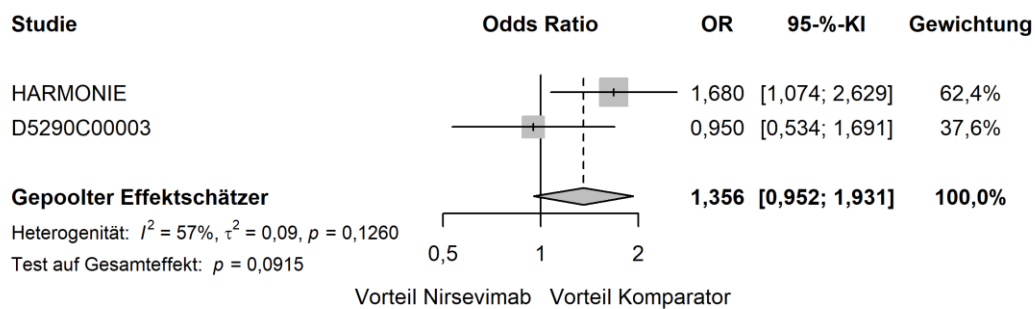
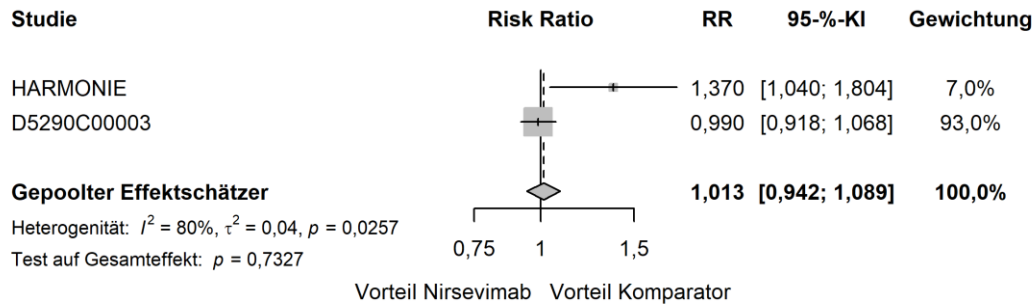
Sicherheit: AESI – Hypersensibilität inklusive Anaphylaktischer Schock



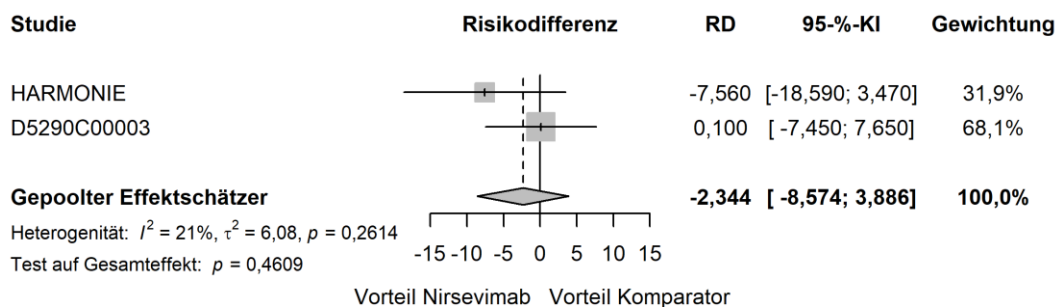
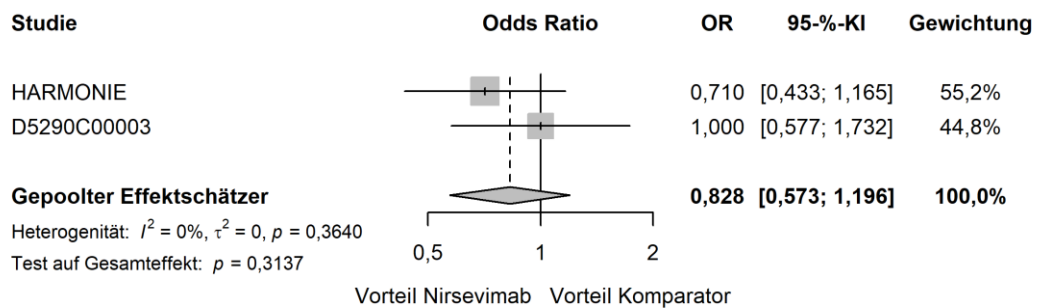
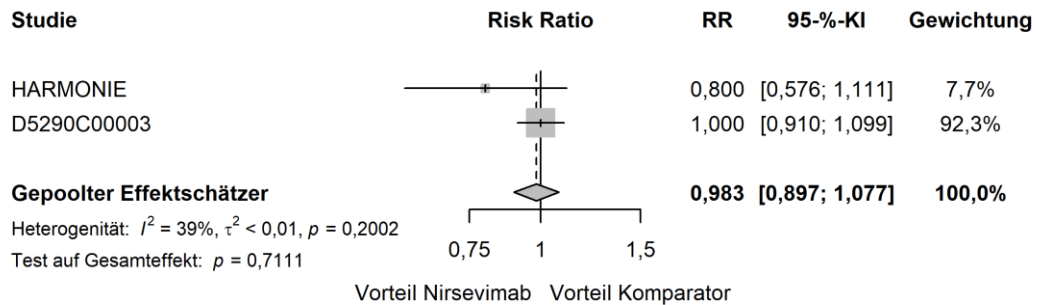
Anhang 4-H2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

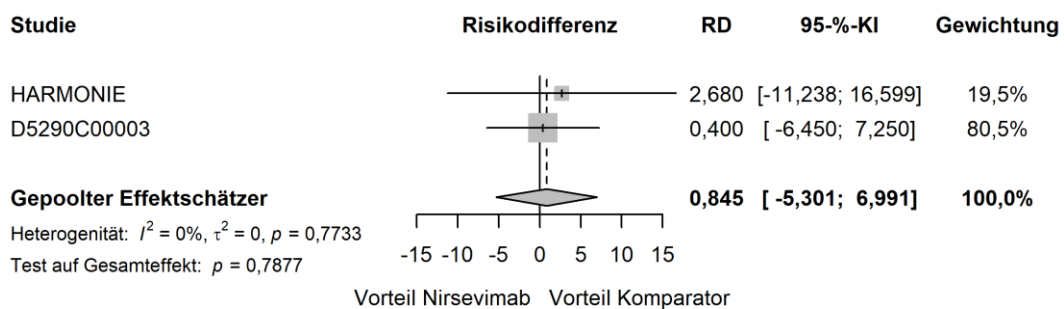
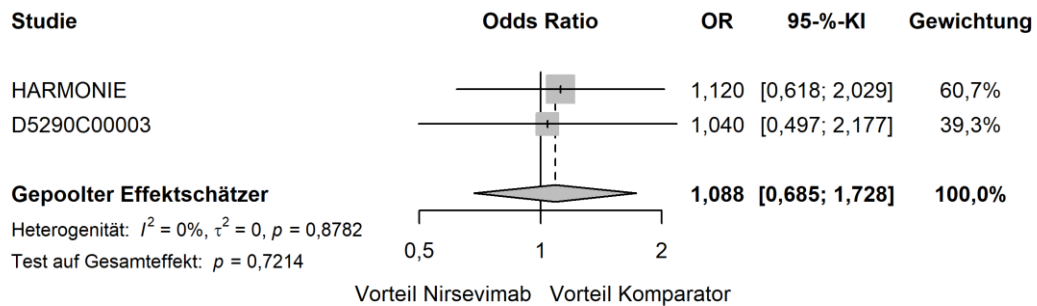
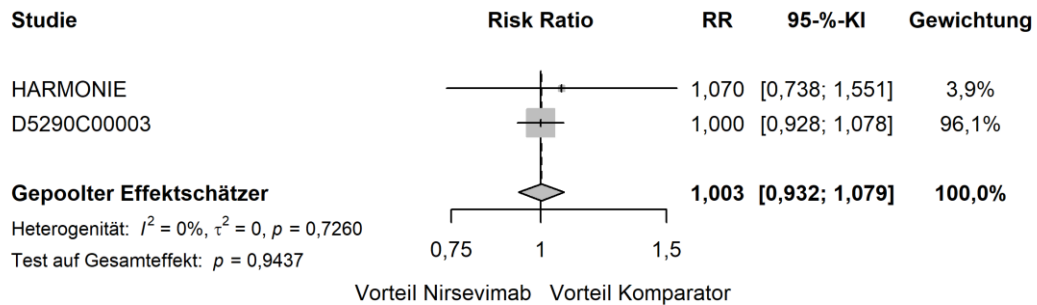
Geschlecht – männlich



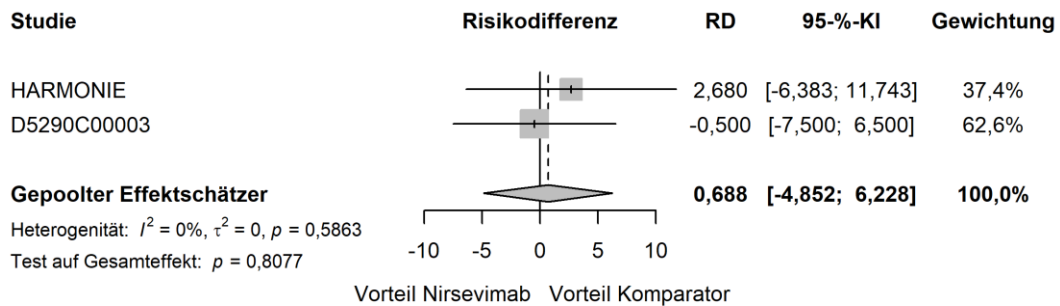
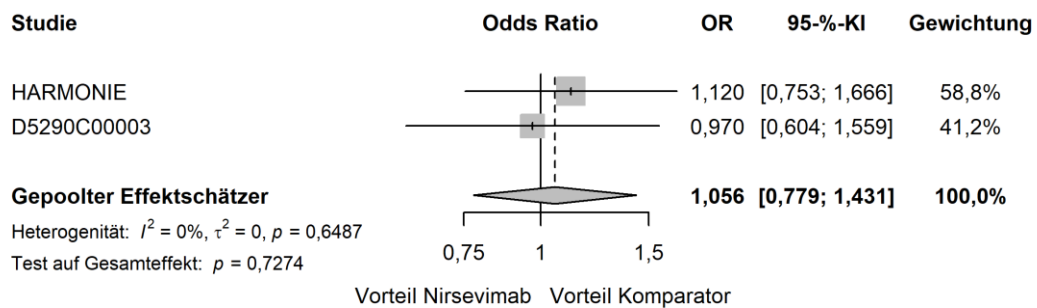
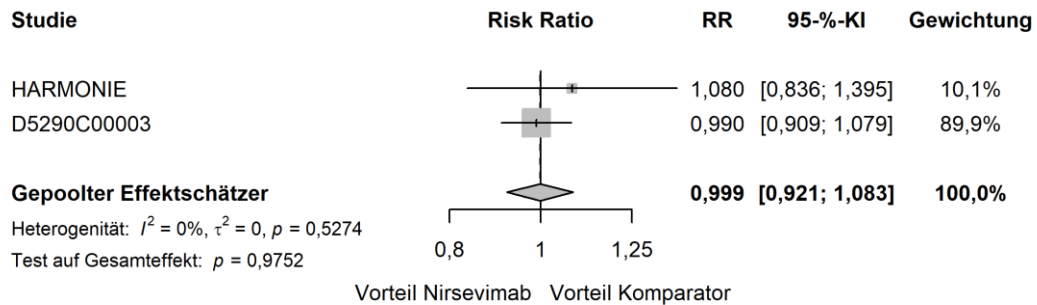
Geschlecht – weiblich



Gestationsalter – ≥ 29 bis ≤ 32 Wochen

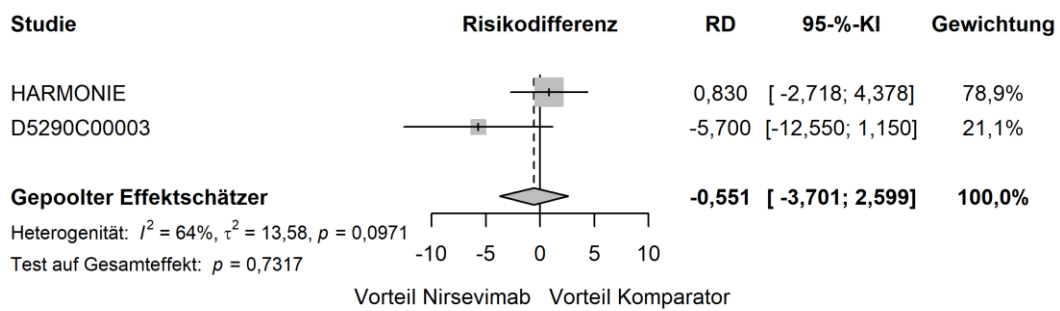
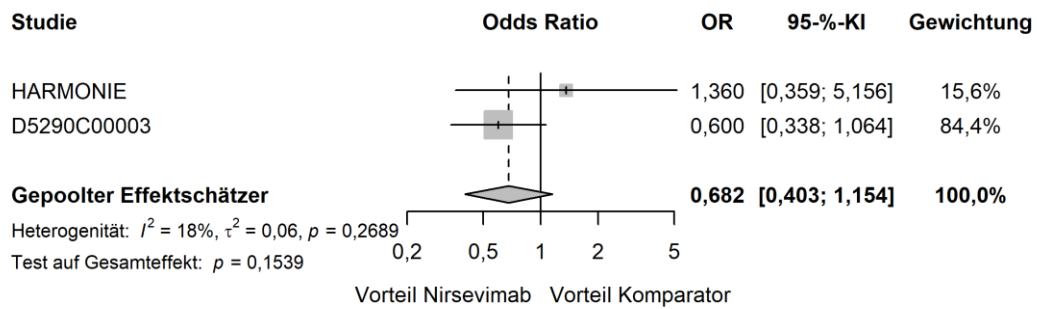
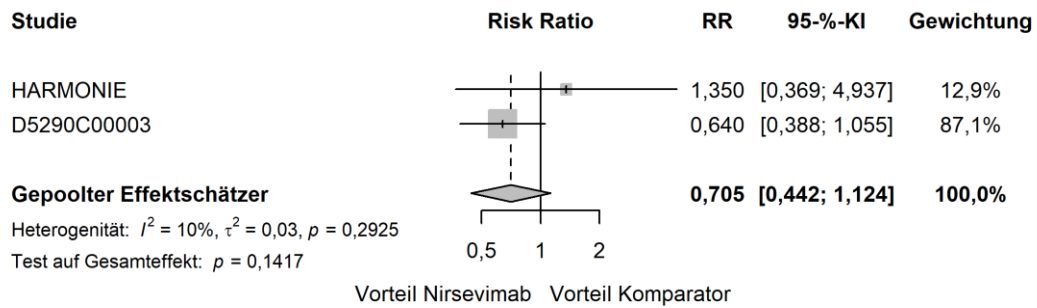


Gestationsalter – > 32 Wochen

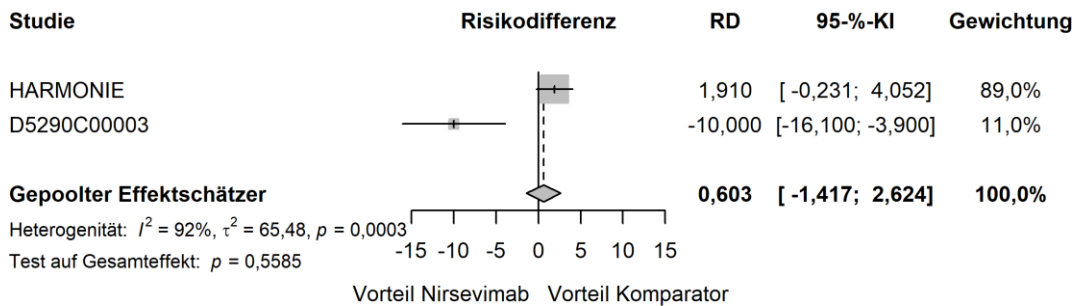
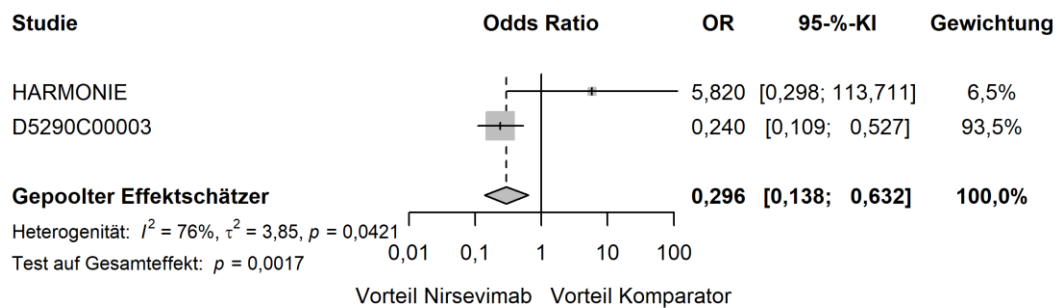
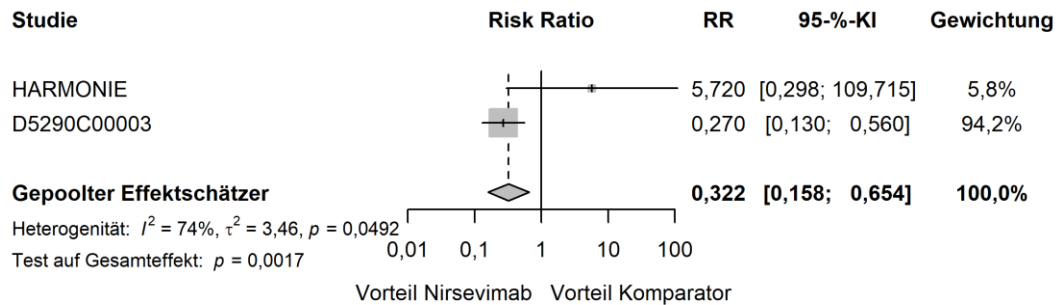


Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

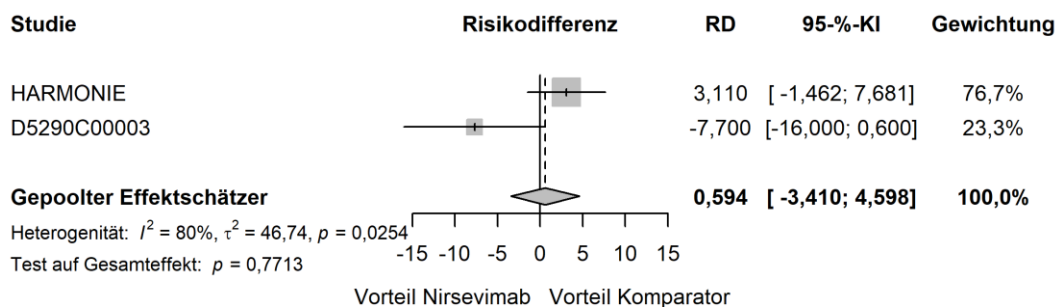
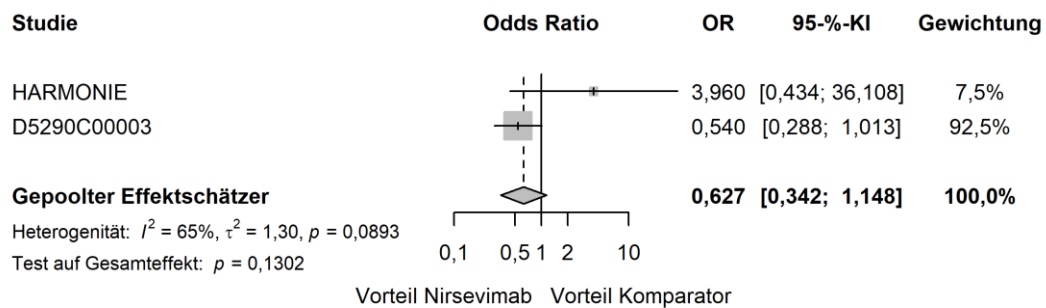
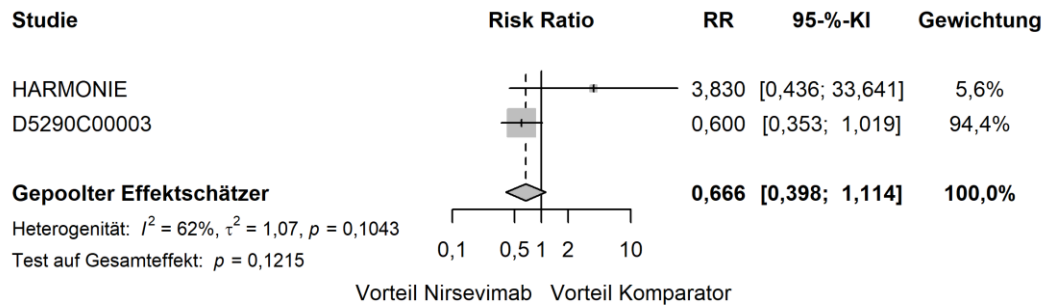
Geschlecht – männlich



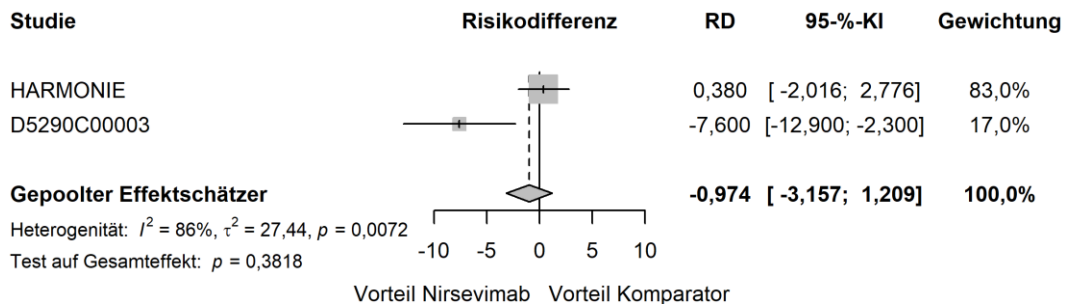
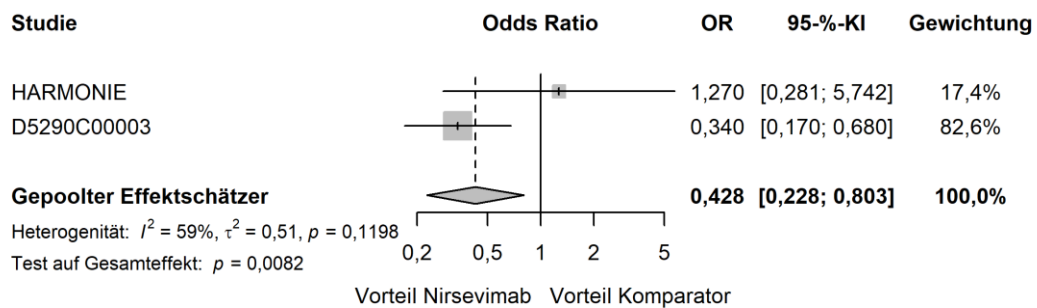
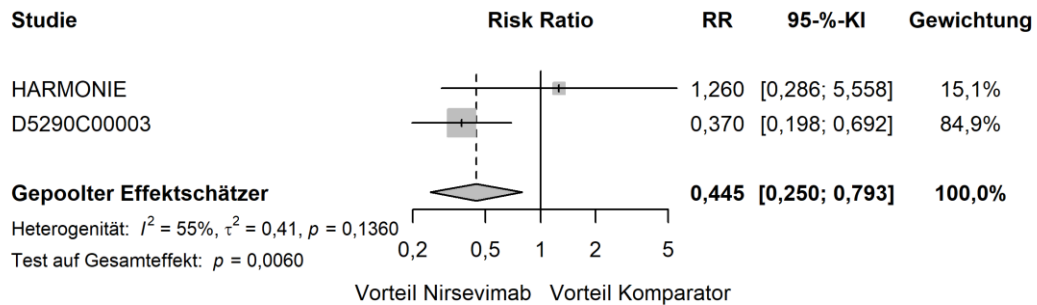
Geschlecht – weiblich



Gestationsalter – ≥ 29 bis ≤ 32 Wochen

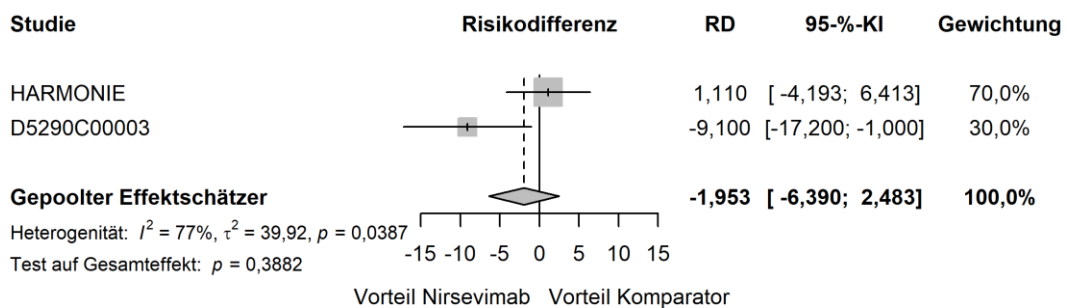
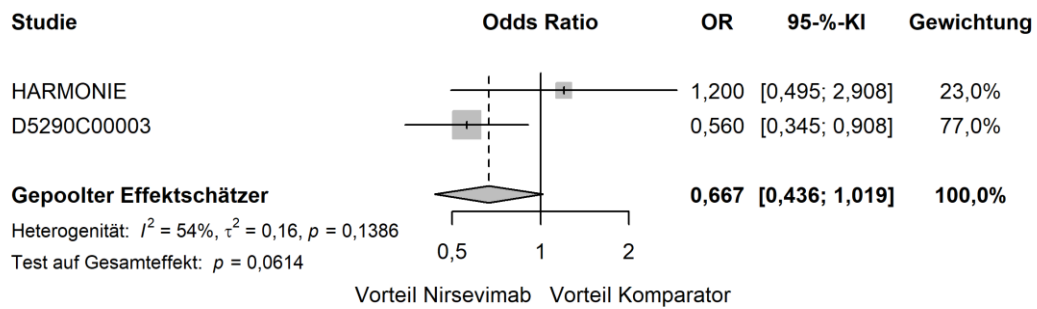
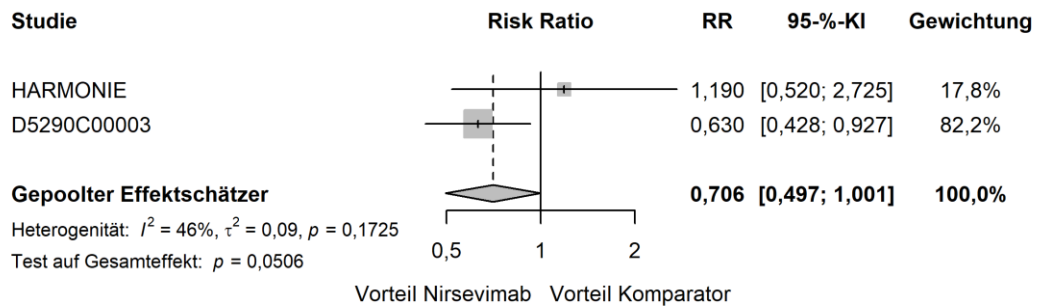


Gestationsalter – > 32 Wochen

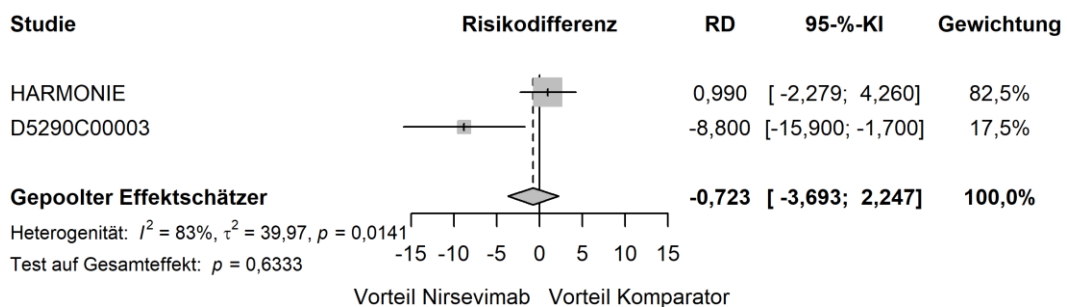
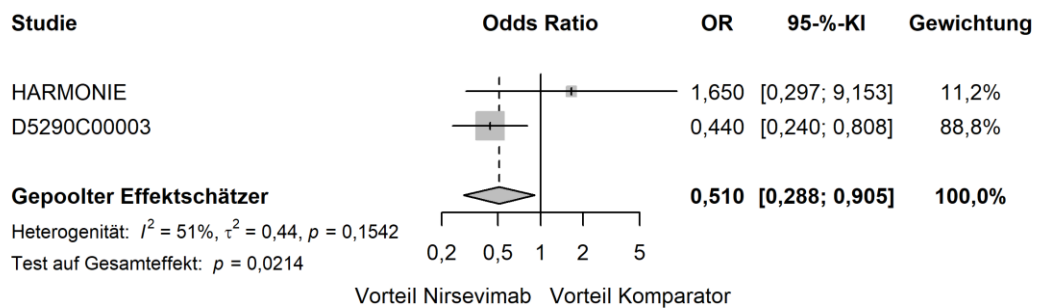
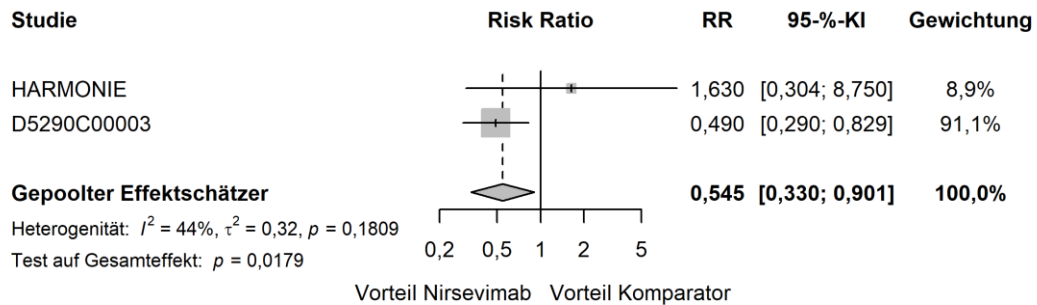


Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

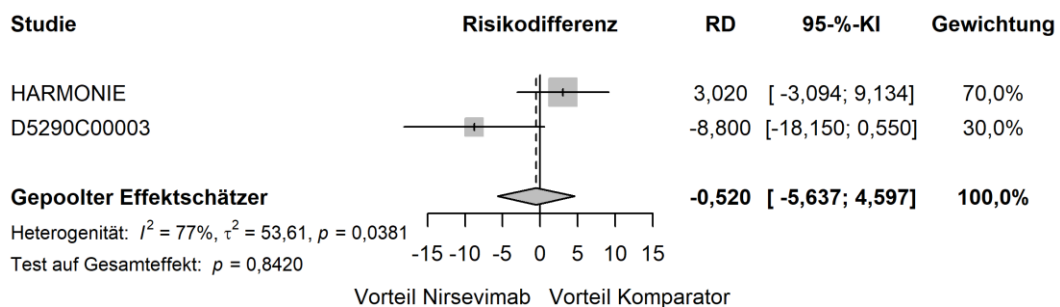
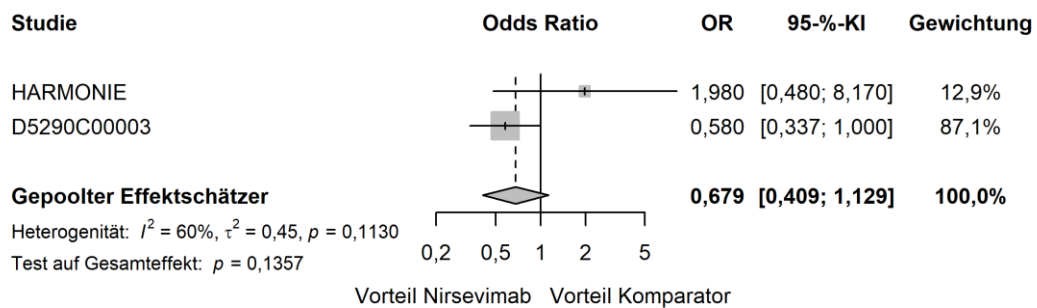
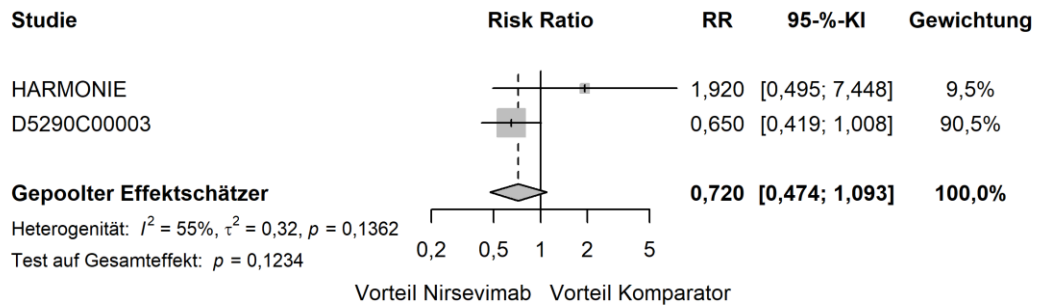
Geschlecht – männlich



Geschlecht – weiblich



Gestationsalter – ≥ 29 bis ≤ 32 Wochen



Gestationsalter – > 32 Wochen

