

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nirsevimab (Beyfortus<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 4B**

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

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	30
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	31
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	47
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64

4.3.1.3.1	Mortalität – RCT .....	70
4.3.1.3.2	Morbidität – RCT .....	70
4.3.1.3.2.1	Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege .....	70
4.3.1.3.2.2	Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung .....	73
4.3.1.3.2.3	Healthcare Resource Utilization .....	75
4.3.1.3.3	Sicherheit – RCT .....	77
4.3.1.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge .....	79
4.3.1.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse .....	80
4.3.1.3.3.3	Schwere unerwünschte Ereignisse .....	85
4.3.1.3.3.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	87
4.3.1.3.3.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse .....	89
4.3.1.3.3.6	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse .....	93
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT .....	93
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	97
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	98
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	98
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	98
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	98
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	99
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	99
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	101
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	101
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	101
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	101
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	102
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	103
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	103
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	104
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	104
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	104
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	104
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	105
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	105
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	105
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	106
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	106
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	106
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	106
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	108
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	113
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	114

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	114
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	114
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	114
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	114
4.6	Referenzliste.....	116
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>118</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>122</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>124</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>125</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>131</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>151</b>
<b>Anhang 4-G : Ergebnisse der Subgruppenanalysen .....</b>		<b>163</b>

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**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab ...	13
Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung .....	14
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab ...	21
Tabelle 4-4: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte .....	31
Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	41
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-16: Übersicht der im Dossier dargestellten Analyse-Populationen .....	66
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotential für jeden Endpunkt mit dargestellten Effektschätzern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität.....	70
Tabelle 4-19: Operationalisierung der RSV-bedingten LRTI.....	70
Tabelle 4-20: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-21: Operationalisierung der RSV-bedingten Hospitalisierung .....	73
Tabelle 4-22: Ergebnisse für RSV-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-23: Operationalisierung der HRU .....	75

Tabelle 4-24: Ergebnisse für HRU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Sicherheit .....	77
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-28: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Gesamtraten der schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-30: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Gesamtraten der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-32: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Gesamtraten der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Gesamtraten der AESI basierend auf MedDRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-35: Auflistung des AESI basierend auf MedDRA nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-37: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	95
Tabelle 4-38: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MEDLEY .....	96
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	99
Tabelle 4-40: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	99
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	100
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	100
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	102
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	103
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	103

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	103
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	105
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-50: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung .....	110
Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	114
Tabelle 4-52 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	119
Tabelle 4-53 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE.....	120
Tabelle 4-54 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane .....	120
Tabelle 4-55 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern .....	122
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEDLEY .....	132
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEDLEY .....	152

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Abbildung 4-2: Übersicht der Behandlungsarme bei der zweiten RSV-Saison der Studie MEDLEY (ITT-Population der zweiten RSV-Saison, siehe auch Abbildung 4-3 zur detaillierten Darstellung des Patientenflusses).....	59
Abbildung 4-3 (Anhang): Patientenfluss der Studie MEDLEY der zweiten RSV-Saison nach [18].....	150



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Antidrug-Antikörper
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CHD	Angeborener Herzfehler
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPAP	Continuous 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
ITT	Intention To Treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
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
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction

SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
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 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 (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 besonders in ihren ersten zwei Lebensjahren ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und sind daher besonders vulnerabel. Zu dieser Gruppe mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auch im Rahmen der zweiten RSV-Saison gehören z. B. Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Defect, CHD), Trisomie 21 oder einer Immunschwäche (siehe Modul 3B).

Nirsevimab ist sowohl zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ als auch zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ zugelassen [3]. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison des Kindes. Der Zusatznutzen von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison wurde in einem separaten Dossier (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) dargestellt.

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.

Aufgrund der im Zulassungstext enthaltenen Spezifizierung einer weiterhin bestehenden Anfälligkeit des Kindes für eine schwere RSV-Erkrankung und somit eines anhaltend erhöhten Risikos der Kinder für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der zweiten RSV-Saison stellt Nirsevimab bei allen Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sogenannte Sekundärprophylaxe dar und ist erstattungsfähig. Daraus ergibt sich folgende übergeordnete Fragestellung dieses Dokuments:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison gegenüber der derzeitigen Behandlungssituation?

In der derzeitigen Behandlungssituation ist für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe im Rahmen der zweiten RSV-Saison 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 oder einem hämodynamisch relevanten CHD besteht die Möglichkeit einer RSV-Prophylaxe mit dem Antikörper Palivizumab, der während der RSV-Saison monatlich verabreicht werden muss [4]. Für alle Kinder ohne BPD oder CHD stellt Nirsevimab trotz anhaltend erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der zweiten RSV-Saison die einzige Möglichkeit zur Prophylaxe dar, da Palivizumab bei diesen Kindern nicht zugelassen ist.

Daraus ergeben sich zwei Fragestellungen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) abhängig von der Eignung für eine Prophylaxe mit Palivizumab (siehe Modul 3B):

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzen 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 erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Mit der Studie MEDLEY wurde für die Fragestellung 1B eine RCT identifiziert. Als Datenquellen werden die Studienberichte sowie Zusatzauswertungen zu den im Dossier dargestellten Endpunkten herangezogen. Für die Fragestellung 2B konnte keine RCT identifiziert werden.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Studiaauswahl 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 <sup>1</sup>	A	Ausschlusskriterien
<b>Studienpopulation</b>	1	Kinder unter zwei Jahren mit einem anhaltenden erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
<b>Intervention</b>	2	Behandlung mit Nirsevimab: Dosierungsschema laut Fachinformation von Beyfortus® [3]	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
<b>Endpunkte</b>	3	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) berichtet	3	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
<b>Studientypen</b>	4	RCT	4	Es handelt sich nicht um eine RCT
<b>Studiendauer</b>	5	Eine RSV-Saison	5	Die Studiendauer entspricht nicht den Einschlusskriterien
<b>Publikationstypen</b>	6	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	6	Kein Studienbericht, keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern

<sup>1</sup> Das Einschlusskriterium Komparator wurde zur Identifizierung relevanter Studien im vorliegenden Dossier nicht verwendet, da mit Palivizumab und beobachtendem Abwarten zwei unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien abhängig von der Palivizumab-Eignung der Kinder vorliegen. In einem nachfolgenden Schritt wird stattdessen überprüft, welcher Fragestellung (1B: Palivizumab-Eignung, 2B: Keine Palivizumab-Eignung) sich die Studienpopulation zuordnen lässt und ob die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Fragestellung korrekt umgesetzt wurde (1B: Palivizumab, 2B: beobachtendes Abwarten).  
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 Kindern mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD im Rahmen der zweiten RSV-Saison gegenüber Palivizumab verglichen wird. Entsprechend ist diese Studie Fragestellung 1B zuzuordnen. Für Fragestellung 2B konnte keine relevante RCT identifiziert werden.

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

Die Darstellung der Studie MEDLEY 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 Studie wird 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, die sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen lassen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Kinder mit einer BPD oder einem CHD wurden in der Studie MEDLEY über zwei RSV-Saisons betrachtet (siehe Abbildung 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3, Seite 65). Dabei wurden die in der ersten RSV-Saison mit Palivizumab behandelten Kinder des Kontrollarms zu Beginn der zweiten RSV-Saison 1:1 auf Nirsevimab bzw. Palivizumab rerandomisiert, während alle in der ersten RSV-Saison mit Nirsevimab behandelten Kinder auch in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten. Zur Beantwortung der Fragestellung 1B wird im vorliegenden Dossier der zur zweiten RSV-Saison rerandomisierte Palivizumab-Arm der ersten RSV-Saison der BPD / CHD-Kohorte untersucht. Die Kinder, die in beiden RSV-Saisons Nirsevimab erhielten, werden in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Die untersuchte BPD / CHD-Kohorte umfasst mit Kindern, die an einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD leiden und die unter zwei Jahren alt sind, die Kinder, die gemäß den deutschen Empfehlungen und der europäischen Zulassung eindeutig für Palivizumab geeignet sind und somit der Fragestellung 1B mit Palivizumab als zVT zuzuordnen sind. Dies gewährleistet eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDLEY auf den deutschen Versorgungskontext.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

### Fragestellung 1B

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten 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 1B: Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert	
<b>Hauptanalyse<sup>1</sup></b>			
<b>Mortalität</b>			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<b>Morbidität</b>			
RSV-bedingte LRTI <sup>2</sup>	-	-	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung <sup>2</sup>	-	-	
<b>Sicherheit</b>			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge <sup>2</sup>	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,12 [0,86; 1,46]	0,3885	
	1,54 [0,57; 4,15]	0,3894	
	8,5 [-10,6; 27,5]	0,3845	
Schwere UE	2,10 [0,41; 10,84]	0,3756	
	2,22 [0,38; 12,87]	0,3728	
	5,2 [-6,1; 16,5]	0,3640	
SUE	2,10 [0,41; 10,84]	0,3756	
	2,22 [0,38; 12,87]	0,3728	
	5,2 [-6,1; 16,5]	0,3640	
AESI: Hypersensibilität <sup>2,3</sup>	-	-	
AESI: Thrombozytopenie <sup>2,3</sup>	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes <sup>2,3</sup>	-	-	
AESI: NOCD <sup>2</sup>	-	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>2</sup>	-	-	
<p><sup>1</sup> In der Hauptanalyse der Studie MEDLEY im Rahmen der zweiten RSV-Saison wurden nur die Kinder berücksichtigt, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab erhielten und vor Beginn der zweiten RSV-Saison in den Palivizumab- und Nirsevimab-Arm rerandomisiert wurden (siehe Abbildung 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3, Seite 65). Die Kinder, die bei beiden RSV-Saisons Nirsevimab verabreicht bekommen haben, sind somit nicht enthalten.</p> <p><sup>2</sup> Es traten keine Ereignisse auf.</p> <p><sup>3</sup> Es werden Ergebnisse der Erhebung der AESI basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes dargestellt.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

### ***Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität***

Die einmalige Injektion von Nirsevimab verhindert einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Bei keinem Kind, das Nirsevimab vor der zweiten RSV-Saison verabreicht bekommen hat, wurde während der gesamten zweiten RSV-Saison bis einschließlich Tag 151 eine RSV-bedingte LRTI oder eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Auch bei den 42 Kindern, die Palivizumab erhielten, trat keine RSV-bedingte LRTI und keine RSV-bedingte Hospitalisierung auf. Beide Antikörper stellen hochwirksame Behandlungen zum Schutz der



Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion dar. 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 2B**

Für die Fragestellung 2B konnte keine RCT mittels der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern identifiziert werden – es liegt keine Studie mit der notwendigen Evidenzstufe zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Allerdings wird in der einarmigen Studie MUSIC (D5290C00008) Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe bei immunkomprimierten Kindern vor ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison eingesetzt [5]. Einschlusskriterien für die Studie waren z. B. eine diagnostizierte Immundefizienz, eine vorherige Organtransplantation oder eine Therapie mit Immunsuppressiva. Die betroffenen Kinder haben sowohl während der ersten als auch zweiten RSV-Saison ein stark erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Für diese Kinder ist Palivizumab trotz Risikofaktoren nicht zugelassen, sodass die Kinder mit einem geschwächten Immunsystem der Fragestellung 2B zuzuordnen sind (siehe Modul 3B).

Bei der Studie MUSIC erhielten 52 der 100 teilnehmenden Kinder mit 200 mg Nirsevimab die zulassungskonforme Dosierung für die zweite RSV-Saison. Bei keinem der Kinder trat innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung eine RSV-bedingte LRTI auf. Dabei ist Nirsevimab auch bei immunkomprimierten Kindern gut verträglich: Nur bei zwei der 52 Kinder trat innerhalb eines Tages nach der Verabreichung von Nirsevimab ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf, das aber nicht als schwer eingestuft wurde. Auch innerhalb der ersten Woche wurde nur bei zwölf Kindern ein UE dokumentiert. Bei lediglich drei Kindern wurde dabei vom Prüfarzt ein möglicher Zusammenhang mit der Gabe von Nirsevimab in Betracht gezogen, wobei die Ereignisse nur als mild eingestuft wurden [5].

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

#### ***Fragestellung 1B***

Nirsevimab verhindert bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison vollständig RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen und ist dabei gut verträglich. 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 adäquat 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 [6, 7], 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 zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

### ***Fragestellung 2B***

Neben den Ergebnissen der Studie MUSIC lassen auch die Untersuchungen zur ersten RSV-Saison (siehe Modul 4A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison; Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nirsevimab bei allen Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion unabhängig von der Palivizumab-Eignung vermuten. Für die Kinder der Fragestellung 2B bietet Nirsevimab die einzige Möglichkeit zur RSV-Prophylaxe. Der Wirkmechanismus von Nirsevimab ist dabei unabhängig von dem Immunstatus des Kindes und möglichen bestehenden Erkrankungen. Daher ist für die zweite RSV-Saison trotz fehlender RCT für die Fragestellung 2B in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der ersten RSV-Saison (siehe Modul 4A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison; Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) von einer hohen Wirksamkeit von Nirsevimab und somit einem Zusatznutzen gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten auszugehen. Es ergibt sich somit für die Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

### ***Fazit zum Zusatznutzen von Nirsevimab***

Nirsevimab ist ein Antikörper, der mit einer einzigen Gabe Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI schützt. Bei den Studien MEDLEY und MUSIC traten keine RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen innerhalb

von 150 Tagen nach der Nirsevimab-Gabe auf. 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 anhaltend 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.

Neben dem hochwirksamen Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion bietet Nirsevimab eine sehr gute Verträglichkeit. Nirsevimab zeigt gegenüber Palivizumab eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von UE, schweren UE und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). Dies trifft 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 Studie eingeschlossenen Kinder. Auch bei immunkomprimierten Kindern ist Nirsevimab gut verträglich.

Zusammenfassend schützt Nirsevimab mit einer einmaligen Gabe alle Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der zweiten 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 mit einem anhaltend erhöhten Risiko im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison. Sowohl für die **Fragestellung 1B** als auch für die **Fragestellung 2B** besteht für Nirsevimab ein **Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## 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 sowohl zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ als auch zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ zugelassen [3]. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison des Kindes. Der Zusatznutzen von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison wurde in einem separaten Dossier (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) dargestellt.

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.

Aufgrund der im Zulassungstext enthaltenen Spezifizierung einer weiterhin bestehenden Anfälligkeit des Kindes für eine schwere RSV-Erkrankung und somit eines anhaltend erhöhten Risikos der Kinder für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der zweiten RSV-Saison stellt Nirsevimab bei allen Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sogenannte Sekundärprophylaxe dar und ist erstattungsfähig. Daraus ergibt sich folgende übergeordnete Fragestellung dieses Dossiers:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison gegenüber der derzeitigen Behandlungssituation?

In der derzeitigen Behandlungssituation ist für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe im Rahmen der zweiten RSV-Saison 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 3B):

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

Fragestellung 2B: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten 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 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab

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

<sup>1</sup> Das Einschlusskriterium Komparator wurde zur Identifizierung relevanter Studien im vorliegenden Dossier nicht verwendet, da mit Palivizumab und beobachtendem Abwarten zwei unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien abhängig von der Palivizumab-Eignung der Kinder vorliegen. In einem nachfolgenden Schritt wird stattdessen überprüft, welcher Fragestellung (1B: Palivizumab-Eignung, 2B: Keine Palivizumab-Eignung) sich die Studienpopulation zuordnen lässt und ob die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Fragestellung korrekt umgesetzt wurde (1B: Palivizumab, 2B: beobachtendes Abwarten).  
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

## Begründung der gewählten Einschlusskriterien

### *Studienpopulation*

Das gewählte Einschlusskriterium ergibt sich aus der Fachinformation für Beyfortus® für die zweite RSV-Saison [3]. Ein anhaltend erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison weisen unter anderem Kinder mit einem hämodynamisch relevanten CHD, einer BPD oder anderen schwerwiegenden Lungenerkrankungen wie einer zystischen Fibrose sowie Kinder mit einer Immunschwäche oder Trisomie 21 auf.

### *Intervention*

Anhand der Fachinformation von Beyfortus® ergibt sich als Einschlusskriterium für die Intervention eine einmalige intramuskuläre Injektion von 200 mg Nirsevimab bei Kindern im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison [3].

### ***Komparator***

Das Einschlusskriterium Komparator wurde zur Identifizierung relevanter Studien im vorliegenden Dossier nicht verwendet, da sich zwei separate zweckmäßige Vergleichstherapien in Abhängigkeit von der Palivizumab-Eignung ergeben (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1). In einem nachfolgenden Schritt wird stattdessen überprüft, ob mit Palivizumab (Fragestellung 1B) bzw. beobachtendem Abwarten (Fragestellung 2B) 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 entsprechend gewählt.

### ***Studiendauer***

Nirsevimab ist indiziert zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ [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 [8]. 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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](https://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 AMIce 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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.

---

<sup>1</sup> 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

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.

#### **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 4-3 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 Studie 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
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelstudie wurde 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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*

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

*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.*

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

In der für die Bewertung des Zusatznutzen von Nirsevimab als relevant identifizierte Studie MEDLEY wurden folgende Patientencharakteristika<sup>5</sup> erhoben:

- Alter
- Alterskategorie
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Körpergewicht
- Gewichtskategorie
- Geburtsgewicht
- Geburtsgewichtskategorie
- Gestationsalter (GA)
- Gestationsalter-Kategorie
- Mehrlingsgeburt
- Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen
- Bestehende Lungenerkrankung

---

<sup>5</sup> Mit Ausnahme der Patientencharakteristika Alter, Alterskategorie, Körpergewicht und Gewichtskategorie wurden alle anderen Charakteristika zu Studienbeginn und somit vor der ersten RSV-Saison innerhalb der Studie MEDLEY erhoben. Für die vier ausgenommenen Patientencharakteristika beziehen sich die Angaben auf den Zeitpunkt der Randomisierung für die zweite RSV-Saison bzw. Tag 1 der zweiten RSV-Saison.

- 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 der Studie MEDLEY erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit beschrieben.

Tabelle 4-4: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Kategorie	Endpunkt
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (innerhalb der Sicherheit erhoben)</li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege<sup>1</sup></li> <li>• RSV-bedingte Hospitalisierung</li> <li>• Healthcare Resource Utilization<sup>2</sup></li> </ul>
Sicherheit <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> </ul>
<p><sup>1</sup> 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><sup>2</sup> 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><sup>3</sup> 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>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 (RR) inklusive 95%-Konfidenzintervall (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-Treated-Population (siehe Tabelle 4-16). Der Auswertungszeitraum der dargestellten Endpunkte richtet sich nach den präspezifizierten Angaben des jeweiligen Studienprotokolls. Während für die Sicherheitsendpunkte alle Ereignisse, die innerhalb des gesamten Behandlungs- und Beobachtungszeitraums der zweiten RSV-Saison und somit bis Tag 361 aufgetreten sind, berücksichtigt werden, erfolgt die Auswertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität nur während der RSV-Saison und somit bis Tag 151.

## **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 [9]. 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 [10]. 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 der zweiten RSV-Saison 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 3B). Der G-BA sieht die ärztlich behandelte RSV-Infektion als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität an [11]. 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 der Studie MEDLEY 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 bei Kindern mit einer BPD oder einem CHD neben mindestens einem neu auftretenden oder verschlimmerten Atemgeräusch (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) 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 (sechs Monate bis zwei Jahre alt:  $\geq 40$  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 151<sup>6</sup>

### ***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 3B). Der G-BA sieht die Hospitalisierung bei einer RSV-Infektion als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität an [11]. Aufgrund klar definierter, objektiver und dokumentierter Kriterien für eine RSV-bedingte Hospitalisierung und eines Nachweises von RSV handelt es sich um einen validen Endpunkt.

#### *Operationalisierung*

In der Studie MEDLEY 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 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

---

<sup>6</sup> 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.

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 151<sup>7</sup>

#### ***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 [11].

##### *Operationalisierung*

In der Studie MEDLEY 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. Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Parameter zur HRU dargestellt:

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

---

<sup>7</sup> Da sich die Fragestellung des Dokuments 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.

- Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren

#### *Darstellung im Dossier*

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

### **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.

##### *Operationalisierung*

In der Studie MEDLEY wurden alle UE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 361 der zweiten RSV-Saison dokumentiert. Die Bewertung des Schweregrads der UE basierte auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Ein UE mit einem CTCAE-Grad von  $\geq 3$  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) ab Version 22.0 herangezogen. Zusätzlich wurden im Studienprotokoll unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) spezifiziert.

### *Darstellung im Dossier*

- Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund UE
- Gründe für UE-bedingte Therapieabbrüche auf Ebene der System Organ Class (SOC) / des PT (Preferred Term) (deskriptiv)
- 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 Heterogenitätsschätzung<sup>8</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher 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

---

<sup>8</sup> 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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>9</sup> 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<sup>10, 8</sup> 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.*

Im vorliegenden Dossier werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### **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.*

---

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

In der eingeschlossenen Studie MEDLEY war eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt ärztlich behandelte RSV-bedingte LRTI im statistischen Analyseplan präspezifiziert. Im Rahmen der zweiten RSV-Saison der Studie MEDLEY wurden jedoch keine ärztlich behandelten RSV-bedingten LRTI dokumentiert, weshalb diese Sensitivitätsanalyse nicht durchgeführt werden kann.

Kinder mit einer BPD oder einem CHD wurden in der Studie MEDLEY über zwei RSV-Saisons betrachtet (siehe Abbildung 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3, Seite 65). Aufgrund der Fragestellung des vorliegenden Moduls 4B ist jedoch nur die zweite RSV-Saison relevant.

In der Studie MEDLEY wurden die in der ersten RSV-Saison mit Palivizumab behandelten Kinder des Kontrollarms zu Beginn der zweiten RSV-Saison 1:1 auf Nirsevimab bzw. Palivizumab rerandomisiert, während alle in der ersten RSV-Saison mit Nirsevimab behandelten Kinder auch in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten. Somit ergeben sich zur Auswertung folgende Studienarme:

- Erste und zweite RSV-Saison Nirsevimab (Nirsevimab / Nirsevimab)
- Erste RSV-Saison Palivizumab und zweite RSV-Saison Nirsevimab (Palivizumab / Nirsevimab)
- Erste und zweite RSV-Saison Palivizumab (Palivizumab / Palivizumab)

Als Hauptanalyse der Studie dient der Vergleich der zur zweiten RSV-Saison rerandomisierten Kinder und somit der Studienarme Palivizumab / Palivizumab und Palivizumab / Nirsevimab. Im vorliegenden Dossier wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse der Vergleich von Kindern, die Palivizumab in der zweiten RSV-Saison erhalten haben (Palivizumab / Palivizumab), mit allen Kindern, die während der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhalten haben (Palivizumab / Nirsevimab und Nirsevimab / Nirsevimab), durchgeführt. Letztgenannter Behandlungsarm wird im vorliegenden Dossier dementsprechend als „Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse“ bezeichnet.

Bei der Sensitivitätsanalyse ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, da Kinder in einem Vergleichsarm zusammengefasst werden, die zu Studienbeginn in zwei unterschiedliche Arme randomisiert wurden. Zusätzlich unterscheiden sich bei dieser Definition die Behandlungsarme mit  $n = 42$  (Palivizumab) gegenüber  $n = 220$  (Nirsevimab) entscheidend in ihrer Größe. Diese Auswertung dient daher lediglich als Sensitivitätsanalyse und ermöglicht eine Berücksichtigung der Kinder, die bereits in ihrer ersten RSV-Saison Nirsevimab erhalten haben.

#### 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 4.3.1.3.4).

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.*

Im Studienprotokoll der Studie MEDLEY wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit a priori definiert. Diese werden gemäß der Dossiervorlage mit Ausnahme des Geburtsgewichts ( $\leq 2,5$  kg vs.  $> 2,5$  kg) im vorliegenden Dossier dargestellt. Mit dem Körpergewicht an Tag 1 der zweiten RSV-Saison liegt bereits eine Subgruppe vor, die das Merkmal „Gewicht“ beschreibt und bei den Kindern über einem Jahr eine größere Relevanz als das Geburtsgewicht aufweist. Zudem wurde die Subgruppe Alter bei Randomisierung angepasst. Während auch für die zweite RSV-Saison das Alter bei Randomisierung zur ersten RSV-Saison als Subgruppenmerkmal präspezifiziert war, wird im vorliegenden Dossier das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Rerandomisierung für die zweite RSV-Saison berücksichtigt. Dementsprechend verschieben sich die Subgruppenmerkmale um zwölf Monate ( $\leq 15$  Monate vs.

> 15 bis ≤ 18 Monate vs. > 18 Monate). Tabelle 4-5 führt die im Dossier dargestellten Subgruppen auf.

Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppe	Subgruppenmerkmal
<b>Geschlecht</b>	
Geschlecht	Weiblich Männlich
<b>Alter</b>	
Alter bei der Randomisierung zur zweiten RSV-Saison	≤ 15 Monate > 15 bis ≤ 18 Monate > 18 Monate
<b>Zentrums- und Ländereffekte</b>	
Region	Nördliche Hemisphäre Südliche Hemisphäre
Herkunft	Kaukasisch Nichtkaukasisch
<b>Sonstige Subgruppen<sup>1</sup></b>	
Gestationsalter	< 29 Wochen ≥ 29 bis < 32 Wochen ≥ 32 Wochen bis < 35 Wochen ≥ 35 Wochen
Körpergewicht an Tag 1 der zweiten RSV-Saison	< 10 kg ≥ 10 kg
Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen	Ja Nein
<sup>1</sup> 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. 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 des Heterogenitätsmaßes Cochran's Q basierend auf dem RR berechnet. 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.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 darstellen<sup>11</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>12</sup> 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)<sup>13</sup> und Rücker (2012)<sup>14</sup> 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 ist<sup>15</sup>.

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<sup>16, 17, 18</sup>

<sup>11</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>14</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>15</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>16</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny 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.

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> 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.

*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.*
- *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.*

Im vorliegenden Dossier wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 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 4-6: 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
MEDLEY (D5290C00005, NCT03959488)	ja	nein <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> : 30.04.2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirsevimab (Erste RSV-Saison: 50 bzw. 100 mg Zweite RSV-Saison: 200 mg)</li> <li>• Palivizumab (15 mg/kg)</li> </ul>
<p><sup>1</sup> AstraZeneca PLC war der ursprüngliche Zulassungsinhaber von Nirsevimab (Beyfortus®). Sanofi Winthrop Industrie hat die Zulassung zum 1.12.2023 übernommen.</p> <p><sup>2</sup> 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</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-6 ist der 08.07.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	

#### 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.*

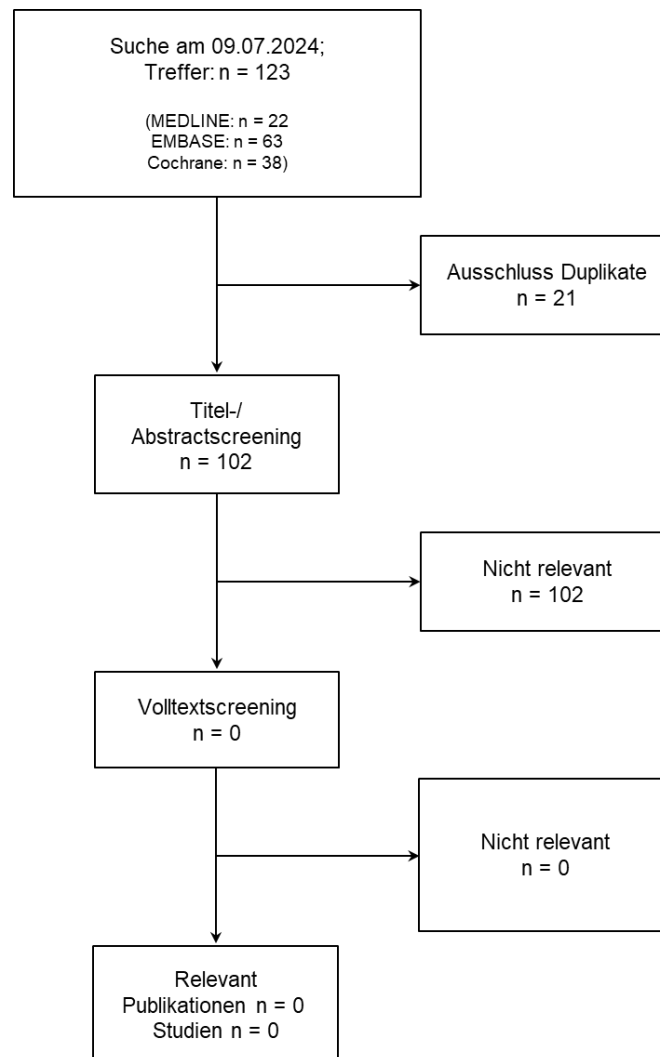


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.07.2024 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 102 Treffer für das Titel- / Abstractscreening. Hierbei wurden alle 102 Treffer als nicht relevant eingestuft, sodass keine Publikation im Volltext gescreent wurde und keine Studie mithilfe der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden konnte.

#### 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 4-6) 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 4-8: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
MEDLEY	NCT03959488 [12] EUCTR2019-000201-69 [13] WHO ICTRP NCT03959488 [14]	ja	nein	abgeschlossen
<b>Fragestellung 2B: Keine Palivizumab-Eignung</b>				
nicht zutreffend				
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 4-8 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 09.07.2024 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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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 [15] <sup>1</sup>	ja	nein	ja
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p><sup>1</sup> Der Therapiehinweis bezüglich „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper“ beinhaltet auszugsweise die Ergebnisse der Studie MEDLEY, die zu keinen weiteren, zusätzlichen Erkenntnissen verglichen mit dem Studienbericht führen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 08.07.2024 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, 4.3.1.1.2, 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>						
MEDLEY (D5290C00005, NCT03959488)	ja	nein <sup>1</sup>	nein	ja [16-18]	ja [12-14]	nein
<b>Fragestellung 2B: Keine Palivizumab-Eignung</b>						
Es konnte keine RCT identifiziert werden.						
<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><sup>1</sup> Bei dem Studiensponsor handelt es sich mit AstraZeneca PLC um den ursprünglichen Zulassungsinhaber von Nirsevimab (Beyfortus®). Sanofi Winthrop Industrie hat die Zulassung zum 1.12.2023 übernommen.</p> <p>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.

Tabelle 4-11: 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	Kinder mit einem hämodynamisch relevanten CHD und / oder einer BPD vor ihrer zweiten RSV-Saison	Erste RSV-Saison: Nirsevimab gegen Palivizumab Zweite RSV-Saison: Kinder mit Nirsevimab in der ersten RSV-Saison erhalten auch für die zweite RSV-Saison Nirsevimab (n = 180) Kinder mit Palivizumab in der ersten RSV-Saison werden 1:1 rerandomisiert und erhalten entweder Nirsevimab (n = 40) oder erneut Palivizumab (n = 42) Nirsevimab: Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg Nirsevimab</li> <li>• Anschließend vier intramuskuläre Placebo-Injektionen monatlich (Tag 31, 61, 91 und 121)</li> </ul> Palivizumab: Fünf monatliche intramuskuläre Injektionen von Palivizumab (Tag 1, 31, 61, 91 und 121) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung: 15 mg/kg Körpergewicht</li> </ul>	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	Weltweit in 58 Studienzentren in 18 Ländern 07/2019–01/2023	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> </ul> Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV-bedingte LRTI</li> <li>• RSV-bedingte Hospitalisierung</li> </ul> Explorativer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HRU</li> </ul>
Die Angaben zur Population, den Interventionen, der Studiendauer und dem Durchführungsort beziehen sich ausschließlich auf die zweite RSV-Saison der Studie. BPD: Bronchopulmonale Dyplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; HRU: Healthcare Resource Utilization; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nirsevimab	Palivizumab
MEDLEY <sup>1</sup> (D5290C00005, NCT03959488)	<p>Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg Nirsevimab</li> <li>• Anschließend vier intramuskuläre Placebo-Injektionen monatlich (Tag 31, 61, 91 und 121)</li> </ul> <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"> <li>• Dosierung: 15 mg/kg Körpergewicht</li> </ul> <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>
<p><sup>1</sup> Es wurden keine Vorgaben zur Therapie von RSV-bedingten LRTI gemacht, sodass eine bestmögliche Behandlung der Symptome der Infektion gewährleistet war. LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>		

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

<b>Studie MEDLEY – ITT-Population</b>	<b>Nirsevimab</b>	<b>Palivizumab</b>	<b>Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse</b>
<b>Anzahl Kinder in der ITT-Population; N</b>	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>220</b>
<b>Alter [Monate] bei Randomisierung; N*</b>	40	42	220
Mittelwert (SD)	16,602 (2,433)	16,138 (2,100)	16,745 (2,659)
Median (min; max)	16,394 (12,48; 22,28)	15,770 (12,52; 19,91)	16,657 (12,06; 23,16)
<b>Alterskategorie; n (%)</b>			
≤ 15 Monate	10 (25,0)	14 (33,3)	59 (26,8)
> 15 bis ≤ 18 Monate	19 (47,5)	18 (42,9)	97 (44,1)
> 18 Monate	11 (27,5)	10 (23,8)	64 (29,1)
<b>Geschlecht; n (%)</b>			
Männlich	15 (37,5)	15 (35,7)	96 (43,6)
Weiblich	25 (62,5)	27 (64,3)	124 (56,4)
<b>Abstammung; n (%)</b>			
Indigen (Amerika / Alaska)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatisch	3 (7,5)	2 (4,8)	13 (5,9)
Schwarz / Afroamerikanisch	2 (5,0)	1 (2,4)	11 (5,0)
Indigen (Hawaii / Pazifische Inseln)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Weiß	35 (87,5)	38 (90,5)	187 (85,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,3)
Divers	0 (0,0)	1 (2,4)	3 (1,4)
<b>Ethnie; n (%)</b>			
Hispanisch / Latino	2 (5,0)	2 (4,8)	21 (9,5)
Nichthispanisch / Nichtlatino	38 (95,0)	40 (95,2)	199 (90,5)
<b>Körpergewicht [kg] an Tag 1; N*</b>	40	42	220
Mittelwert (SD)	9,82 (1,46)	9,82 (1,34)	9,90 (1,58)
Median (min; max)	9,75 (6,4; 14,9)	9,90 (6,3; 12,7)	9,70 (6,1; 15,7)
<b>Gewichtskategorie I an Tag 1; n (%)</b>			
< 7 kg	1 (2,5)	1 (2,4)	5 (2,3)
≥ 7 kg	39 (97,5)	41 (97,6)	215 (97,7)

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

<b>Studie MEDLEY – ITT-Population</b>	<b>Nirsevimab</b>	<b>Palivizumab</b>	<b>Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse</b>
<b>Anzahl Kinder in der ITT-Population; N</b>	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>220</b>
<b>Gewichtskategorie II an Tag 1; n (%)</b>			
< 10 kg	25 (62,5)	23 (54,8)	124 (56,4)
≥ 10 kg	15 (37,5)	19 (45,2)	96 (43,6)
<b>Geburtsgewicht [kg]; N*</b>	40	42	220
Mittelwert (SD)	2,07 (1,81)	1,77 (1,02)	1,76 (0,99)
Median (min; max)	2,00 (0,7; 4,4)	1,45 (0,4; 4,6)	1,45 (0,5; 4,4)
<b>Geburtsgewichtskategorie; n (%)</b>			
≤ 2,5 kg	24 (60,0)	32 (76,2)	166 (75,5)
> 2,5 kg	16 (40,0)	10 (23,8)	54 (24,5)
<b>GA [Wochen]; N*</b>	40	42	220
Mittelwert (SD)	31,9 (6,0)	30,8 (5,2)	31,2 (5,4)
Median (min; max)	33,0 (23; 40)	30,0 (23; 40)	30,0 (22; 41)
<b>GA-Kategorie; n (%)</b>			
< 29 Wochen	16 (40,0)	16 (38,1)	87 (39,5)
≥ 29 bis < 32 Wochen	2 (5,0)	8 (19,0)	35 (15,9)
≥ 32 bis < 35 Wochen	4 (10,0)	7 (16,7)	29 (13,2)
≥ 35 Wochen	18 (45,0)	11 (26,2)	69 (31,4)
<b>Mehrlingsgeburt; n (%)</b>			
Ja	5 (12,5)	8 (19,0)	40 (18,2)
Nein	35 (87,5)	34 (81,0)	180 (81,8)
<b>Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen; n (%)</b>			
Ja	4 (10,0)	6 (14,3)	30 (13,6)
Nein	36 (90,0)	36 (85,7)	190 (86,4)
<b>Bestehende Lungenerkrankung; n (%)</b>			
Ja	25 (62,5)	32 (76,2)	157 (71,4)
Nein	15 (37,5)	10 (23,8)	63 (28,6)
<b>CHD; n (%)</b>			
Ja	14 (35,0)	11 (26,2)	70 (31,8)
Nein	26 (65,0)	31 (73,8)	150 (68,2)

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

<b>Studie MEDLEY – ITT-Population</b>	<b>Nirsevimab</b>	<b>Palivizumab</b>	<b>Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse</b>
<b>Anzahl Kinder in der ITT-Population; N</b>	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>220</b>
<b>BPD; n (%)</b>			
Ja	25 (62,5)	32 (76,2)	157 (71,4)
Nein	15 (37,5)	10 (23,8)	63 (28,6)
<b>Trisomie 21; n (%)</b>			
Ja	2 (5,0)	1 (2,4)	8 (3,6)
Nein	38 (95,0)	41 (97,6)	212 (96,4)
<b>Zystische Fibrose; n (%)</b>			
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nein	40 (100,0)	42 (100,0)	220 (100,0)
<b>Medizinische Vorgeschichte<sup>1</sup></b>			
<b>Kinder mit einem dokumentierten, medizinischen Ereignis; n (%)</b>	40 (100,0)	42 (100,0)	220 (100,0)
<b>Augenerkrankungen; n (%)</b>	10 (25,0)	12 (28,6)	67 (30,5)
PT: Netzhauterkrankung bei Frühgeburt; n (%)	8 (20,0)	10 (23,8)	44 (20,0)
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe; n (%)</b>	8 (20,0)	5 (11,9)	52 (23,6)
PT: Transfusion; n (%)	4 (10,0)	3 (7,1)	19 (8,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; n (%)</b>	31 (77,5)	34 (81,0)	180 (81,8)
PT: Bronchopulmonale Dysplasie; n (%)	25 (62,5)	31 (73,8)	154 (70,0)
PT: Atemnotsyndrom Neugeborenes; n (%)	15 (37,5)	18 (42,9)	86 (39,1)
PT: Asphyxie Neugeborenes; n (%)	5 (12,5)	6 (14,3)	20 (9,1)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; n (%)</b>	4 (10,0)	0 (0,0)	15 (6,8)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege; n (%)</b>	1 (2,5)	7 (16,7)	16 (7,3)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; n (%)</b>	18 (45,0)	20 (47,6)	94 (42,7)
PT: Anämie; n (%)	9 (22,5)	13 (31,0)	44 (20,0)
PT: Anämie Neugeborenes; n (%)	8 (20,0)	8 (19,0)	43 (19,5)



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

Studie MEDLEY – ITT-Population	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse
<b>Anzahl Kinder in der ITT-Population; N</b>	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>220</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; n (%)</b> PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung; n (%)	14 (35,0) 8 (20,0)	9 (21,4) 3 (7,1)	70 (31,8) 27 (12,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems; n (%)</b> PT: Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie; (n%)	12 (30,0) 5 (12,5)	10 (23,8) 2 (4,8)	68 (30,9) 27 (12,3)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths; n (%)</b>	4 (10,0)	1 (2,4)	8 (3,6)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); n (%)</b>	2 (5,0)	5 (11,9)	13 (15,9)
<b>Herzerkrankungen; n (%)</b>	7 (17,5)	4 (9,5)	40 (18,2)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%)</b> PT: Erkrankung der Amnionhöhle	12 (30,0) 6 (15,0)	7 (16,7) 2 (4,8)	67 (30,5) 27 (12,3)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; n (%)</b> PT: Vorhofseptumdefekt; n (%) PT: Offener Ductus arteriosus; n (%) PT: Ventrikelseptumdefekt; n (%)	28 (70,0) 9 (22,5) 7 (17,5) 8 (20,0)	22 (52,4) 5 (11,9) 4 (9,5) 4 (9,5)	124 (56,4) 50 (22,7) 40 (18,2) 32 (14,5)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen; n (%)</b>	2 (5,0)	6 (14,3)	25 (11,4)
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen; n (%)</b> PT: Gelbsucht Neugeborenes; n (%) PT: Frühgeborenes Baby; n (%)	8 (20,0) 6 (15,0) 2 (5,0)	9 (21,4) 4 (9,5) 5 (11,9)	54 (24,5) 22 (10,0) 29 (13,2)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; n (%)</b>	3 (7,5)	4 (9,5)	22 (10,0)
<b>Studiendauer – As-Treated-Population</b>			
<b>Beobachtungsdauer [Tagen]; N</b>	40	42	220
Mittelwert (SD)	355 (33)	348 (57)	354 (46)
Min; max	155; 372	57; 405	56; 474

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

Studie MEDLEY – ITT-Population	Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse
<b>Anzahl Kinder in der ITT-Population; N</b>	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>220</b>
<p>Die Definition der ITT- und As-Treated-Population ist dem Abschnitt 4.3.1.3 ab Seite 64 zu entnehmen.</p> <p>Während die Kinder im Nirsevimab- und im Palivizumab-Arm jeweils Palivizumab in der ersten RSV-Saison verabreicht bekommen haben und für die zweite RSV-Saison rerandomisiert wurden, sind in der Kohorte Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse alle Kinder zusammengefasst, die in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten.</p> <p><sup>1</sup> Dargestellt sind SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Kinder in einem der Behandlungsarme bis zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung der Studie vorgelegen haben.</p> <p>Die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beziehen sich auf alle Kinder der jeweiligen As-treated-Population.</p> <p>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</p>			

*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 1B: 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 1B nur die Ergebnisse der zweiten RSV-Saison berücksichtigt, die in 58 Studienzentren verteilt auf 18 Ländern erhoben wurden. Die Darstellung der ersten RSV-Saison der Studie MEDLEY erfolgte in Modul 4A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044).

Die Studie schloss Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ein: Kinder mit einer BPD oder 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 zur ersten RSV-Saison ( $\leq$  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. Allen Kindern der Kohorte mit BPD / CHD, die in der ersten RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurde auch bei der zweiten RSV-Saison Nirsevimab verabreicht. Dagegen wurden die Kinder der Kohorte mit BPD / CHD, die in der ersten Saison Palivizumab erhielten, an Tag 1 der zweiten RSV-Saison im Verhältnis 1:1 in den Nirsevimab- oder Palivizumab-Arm rerandomisiert (siehe Abbildung 4-2).

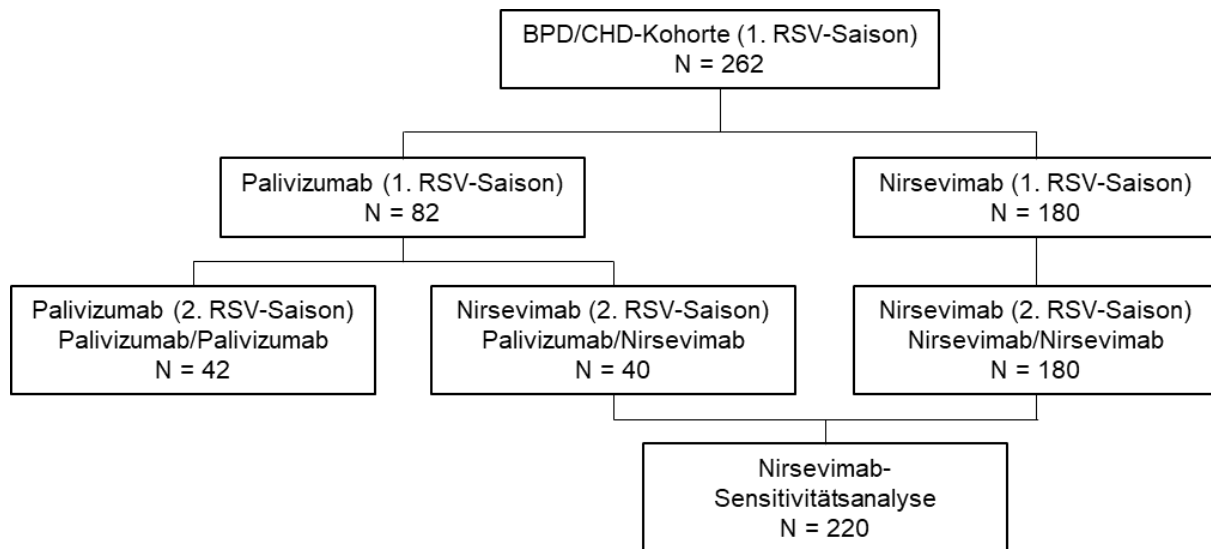


Abbildung 4-2: Übersicht der Behandlungsarme bei der zweiten RSV-Saison der Studie MEDLEY (ITT-Population der zweiten RSV-Saison, siehe auch Abbildung 4-3 zur detaillierten Darstellung des Patientenflusses)

Im vorliegenden Dossier bildet der Vergleich der Behandlungsarme „Palivizumab / Nirsevimab“ und „Palivizumab / Palivizumab“ die Hauptanalyse. Daher werden diese Behandlungsarme als Palivizumab-Arm (Palivizumab / Palivizumab) bzw. Nirsevimab-Arm (Palivizumab / Nirsevimab) bezeichnet. Die Zusammenfassung der Behandlungsarme „Nirsevimab / Nirsevimab“ und „Palivizumab / Nirsevimab“ für die Sensitivitätsanalyse wird dementsprechend als „Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse“ betitelt (siehe Abschnitt 4.3.1.3, Seite 65).

### **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 der ersten RSV-Saison) wurden die Baseline-Charakteristika erfasst, die Kinder erhielten die erste Gabe ihrer zugeordneten Studienmedikation der ersten RSV-Saison. Die erste RSV-Saison endete nach einer 360-tägigen Beobachtungsdauer. Im Falle der Kohorte mit BPD /CHD konnte diese Beobachtungsdauer der ersten RSV-Saison auch kürzer sein, falls bereits vorher Tag 1 der zweiten RSV-Saison stattfand. An diesem Tag wurden die Kinder unter anderem untersucht, gegebenenfalls rerandomisiert (betrifft nur Kinder des Palivizumab-Arms der ersten RSV-Saison) und erhielten die erste Gabe ihrer Studienmedikation der zweiten RSV-Saison. 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 zweiten RSV-Saison und der gesamten Studie MEDLEY erneut untersucht. An den Behandlungszeitraum Tag 1 bis Tag 121 schließt sich der Beobachtungszeitraum bis Tag 361 bei der zweiten 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 (Tag 361 der zweiten RSV-Saison) abgeschlossen haben, und beinhaltet somit alle in der Studie gesammelten Daten. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der finalen Analyse mit dem Studienbericht vom 22.06.2023 präsentiert, da diese Analyse die abgeschlossene zweite RSV-Saison enthält. Die finale Analyse beinhaltet alle relevanten Ergebnisse der sekundären Analyse und durch eine separate Darstellung der sekundären Analyse wäre 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 im Rahmen der ersten RSV-Saison 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 ( $\geq$  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 vor der ersten RSV-Saison geprüft. 35 Kinder wurden nach der Eingangsuntersuchung ausgeschlossen und von den verbliebenen 925 Kindern wurden 310 Kinder der BPD / CHD-Kohorte zugeordnet. 101 Kinder wurden daraufhin in den Palivizumab-Arm und 209 Kinder in den Nirsevimab-Arm randomisiert, wobei 98 (Palivizumab) bzw. 208 (Nirsevimab) Kinder final mit der jeweiligen Studienmedikation behandelt wurden. Alle 180 Kinder des Nirsevimab-Arms der BPD / CHD-Kohorte, die die erste RSV-Saison abgeschlossen haben, nahmen ebenfalls an der zweiten RSV-Saison teil und erhielten erneut dort Nirsevimab. Von den 82 Kindern des Palivizumab-Arms der Kohorte mit BPD / CHD, die die erste RSV-Saison abgeschlossen haben, wurden 40 Kinder in Nirsevimab-Arm und 42 Kinder in den Palivizumab-Arm der zweiten RSV-Saison randomisiert.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber Palivizumab primär mithilfe der BPD / CHD-Kohorte abgeleitet, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab erhielten und für die zweite RSV-Saison rerandomisiert wurden. Mithilfe dieses Vorgehens wird die Randomisierung aufrechterhalten und die vergleichbare Gruppengröße des Nirsevimab-Arms (n = 40) und des Palivizumab-Arms (n = 42) ermöglicht eine valide statistische Auswertung. Die Kinder der BPD / CHD-Kohorte, die bereits in der ersten RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurden innerhalb einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Dabei werden die Kinder des Palivizumab-Arms mit allen Kindern, die unabhängig von Studienmedikation der ersten RSV-Saison in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab verabreicht bekommen haben (Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse; n = 220), verglichen.

Die Kinder, die bei der Studie MEDLEY für die zweite RSV-Saison berücksichtigt wurden, leiden alle an einer BPD oder an einem hämodynamisch relevanten CHD. Da Palivizumab bei diesen beiden Risikofaktoren für Kinder unter zwei Jahren und somit auch für die zweite RSV-Saison zugelassen ist [4], dient die Studie MEDLEY der Beantwortung der Fragestellung 1B. Mit dem Studienkomparator Palivizumab ist die zVT für die Fragestellung 1B korrekt umgesetzt (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.1).

### ***Charakteristika der Studienpopulation<sup>19</sup>***

Die Zuordnung und Randomisierung der an der Studie MEDLEY teilnehmenden Kinder führte auch für die zweite RSV-Saison zu einer Vergleichbarkeit der relevanten Baseline-Charakteristika und der medizinischen Vorgeschichte zwischen dem Nirsevimab- und Palivizumab-Arm (siehe Tabelle 4-13). Zusammenfassend sind die betrachteten Studienpopulationen 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.

Die Kinder waren unabhängig von der Zuteilung zum Zeitpunkt der Rerandomisierung etwa 16 Monate alt und die Mehrheit (ca. 98 %) wog sieben Kilogramm oder mehr. Ein Gewicht ab zehn Kilogramm wiesen 37,5 % des Nirsevimab-Arms und 45,2 % des Palivizumab-Arms auf. Ebenfalls hinsichtlich der Abstammung (ca. 90 % weiß) und Ethnie (ca. 95 % Nichtspanisch / Nichtlatino) waren der Nirsevimab- und Palivizumab-Arm vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen nahmen mit etwa 63 % mehr Mädchen als Jungen (37 %) an der zweiten RSV-Saison der Studie teil. Bezüglich des Vorliegens der Einschlusskriterien BPD und CHD war in beiden Behandlungsarmen die BPD häufiger als ein hämodynamisch relevanter CHD. Im Nirsevimab-Arm wiesen 35 % einen CHD und 62,5 % eine BPD auf, während im Palivizumab-Arm ein CHD mit 26,2 % etwas seltener und eine BPD mit 76,6 % etwas häufiger vorlag. Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt die Studieneinschlusskriterien BPD und CHD

---

<sup>19</sup> Während sich die Angaben zum Alter und zum Körpergewicht auf Tag 1 der zweiten RSV-Saison beziehen, wurden die anderen Charakteristika bereits zu Baseline der ersten RSV-Saison erhoben.

sowie die Frühgeburtlichkeit einiger der Kinder wider und ist insgesamt zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Kinder, die in der Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse zusammengefasst sind, weisen ebenfalls ähnliche Baseline-Charakteristika wie die Kinder im Palivizumab- bzw. Nirsevimab-Arm auf. Mit der Sensitivitätsanalyse lassen sich aufgrund der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme valide Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber Palivizumab ableiten.

### ***Intervention***

An Tag 1 der Studienphase für die zweite RSV-Saison 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 und die Dosis bei Nirsevimab betrug 200 mg. 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 mit Nirsevimab als Studienmedikation in der zweiten RSV-Saison zu den gleichen Zeitpunkten eine isotonische Salzlösung als Placebo injiziert.

Folgende Zahlen liegen bezüglich Protokollverletzungen bei der Verabreichung der Studienmedikation vor: Alle Kinder im Nirsevimab-Arm (n = 40) bekamen mit Nirsevimab bzw. Placebo die korrekte Studienmedikation injiziert. Zwei Kinder verpassten eine Placebo-Gabe. Im Palivizumab-Arm wurde bei jedem Kind mit Palivizumab die korrekte Studienmedikation verabreicht, aber 4 Kinder und somit etwa 10 % haben mindestens eine der vier monatlichen Injektionen zur Auffrischung nicht erhalten.

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. Einzig bei zwei Kindern der Kohorte, die sowohl in der ersten als auch in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab verabreicht bekommen haben und lediglich in der Sensitivitätsanalyse Berücksichtigung finden, wurde eine Ersatzdosis von Nirsevimab injiziert.

Zusammenfassend kam es während der zweiten RSV-Saison nur zu wenigen Abweichungen hinsichtlich 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 im Krankheitsfall die Kinder insbesondere eine angemessene, unterstützende und umfassende Behandlung in Übereinstimmung mit den Richtlinien des jeweiligen Studienzentrums 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 mit 348 bis 355 Tagen vergleichbar (siehe Tabelle 4-13), 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 bei der zweiten RSV-Saison in 18 Ländern durchgeführt wurde. Neben Deutschland handelt es sich dabei überwiegend um europäische und nordamerikanische Länder, sodass 86 % der Studienzentren in Europa, den USA und Kanada lagen. Die Gesundheitsversorgung und sozialen Strukturen dieser Länder sind mit Deutschland vergleichbar. Kinder unter zwei Jahren mit einem hämodynamisch relevanten CHD oder einer BPD sind gemäß der europäischen Zulassung für Palivizumab geeignet [4], sodass die Studienpopulation und die zVT der deutschen Versorgungsrealität entspricht. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY können daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

### **Fragestellung 2B: Keine Palivizumab-Eignung**

Mithilfe der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern konnte keine RCT identifiziert werden, die zur Beantwortung der Fragestellung 2B herangezogen werden kann.

#### **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 4-14: 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 <sup>1</sup>	niedrig
<sup>1</sup> 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.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um eine randomisierte und doppelblinde Studie. Im vorliegenden Dossier werden in der Hauptanalyse nur die Kinder berücksichtigt, die zu Beginn in den Palivizumab- und Nirsevimab-Arm rerandomisiert wurden. Dieses Vorgehen gewährleistet für die Auswertungen zur zweiten RSV-Saison ein niedriges Verzerrungspotenzial. Sowohl das Studienpersonal als auch die Kinder und ihre Eltern / betreuenden Personen waren während der gesamten Studiendauer der Studie MEDLEY verblindet. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. 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 aller Behandlungsarme 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 nicht auszugehen. Daher ist das Verzerrungspotenzial der Studie MEDLEY als niedrig einzustufen.

#### 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität			Sicherheit <sup>1</sup>					
	RSV-bedingte LRTI	RSV-bedingte Hospitalisierung	HRU	UE mit Todesfolge	UE	Schwere UE	SUE	AESI	Therapieabbruch aufgrund UE
MEDLEY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

<sup>1</sup> 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

Das Studienprotokoll der Studie MEDLEY sieht für die zweite RSV-Saison drei Behandlungsarme vor. Neben dem Nirsevimab-Arm (erste RSV-Saison im Palivizumab-Arm und in der zweiten RSV-Saison in den Nirsevimab-Arm rerandomisiert) und dem Palivizumab-Arm (erste RSV-Saison im Palivizumab und in der zweiten RSV-Saison in den Palivizumab-Arm rerandomisiert) handelt es sich dabei um den Nirsevimab / Nirsevimab-Arm, der alle Kinder, die in der ersten und zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhalten haben, beinhaltet. Dieser Behandlungsarm wird im vorliegenden Dossier nicht eigenständig dargestellt, sondern nur innerhalb einer Sensitivitätsanalyse gemeinsam mit dem Nirsevimab-Arm ausgewertet (Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse: alle in der zweiten RSV-Saison mit Nirsevimab behandelten Kinder unabhängig von der Behandlung in der ersten RSV-Saison).

Die Auswertung der Ergebnisse der Studie MEDLEY basiert auf den im 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 Nirsevimab- bzw. Palivizumab-Arm allein auf der Zuordnung bei der Rerandomisierung zur zweiten RSV-Saison beruhte. Im Gegensatz dazu werden bei der As-Treated-Population alle Kinder entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung betrachtet.

Bei der Studie MEDLEY wurden in der zweiten RSV-Saison insgesamt 40 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 42 Kinder in den Palivizumab-Arm rerandomisiert, die somit die ITT-Population darstellen. Da alle Kinder die korrekte Studienmedikation erhielten, entspricht die ITT-Population der As-Treated-Population. Dies gilt auch für den Nirsevimab / Nirsevimab-Arm und daher für die Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse.

Tabelle 4-16: Übersicht der im Dossier dargestellten Analyse-Populationen

Behandlungsarm	Behandlung erste RSV-Saison	Behandlung zweite RSV-Saison	Anzahl der Kinder in der ITT-Population	Anzahl der Kinder in der As-Treated-Population
Nirsevimab	Palivizumab	Nirsevimab	N = 40	N = 40
Palivizumab	Palivizumab	Palivizumab	N = 42	N = 42
Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse	Palivizumab oder Nirsevimab	Nirsevimab	N = 220	N = 220

ITT: Intention To Treat; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotential 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
<b>MEDLEY<sup>1</sup></b>						
Sicherheit	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

<sup>1</sup> Bei keinem Endpunkt der Kategorie Morbidität traten Ereignisse auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), sodass keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt.  
ITT: Intention To Treat

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Durch die alleinige Berücksichtigung des Nirsevimab- und des Palivizumab-Arms wird die Randomisierung aufrechterhalten. 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. Zudem handelt es sich bei allen erhobenen Endpunkten um objektiv erfassbare, klar definierte Parameter bzw. Ereignisse. Bei den Endpunkten der Kategorie Sicherheit wurden keine weiteren mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen könnten, identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auf Endpunktebene auszugehen.

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  $\geq 3$ ) 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 4-18: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
MEDLEY	Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.3.1.

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 4-17 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 4.3.1.3.3.1.

#### 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 4-19: Operationalisierung der RSV-bedingten LRTI

Studie	Operationalisierung
MEDLEY	<p><b>Definition der RSV-bedingten LRTI</b></p> <p>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 bei Kindern mit einer BPD oder einem CHD neben mindestens einem neu auftretenden oder verschlimmerten Atemgeräusch (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) mindestens eines der folgenden Symptome dokumentiert worden sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (sechs Monate bis zwei Jahre alt: <math>\geq 40</math> Atemzüge/min).</li> </ul>

- Hypoxämie
  - 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
  - Akuter dokumentierter Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff oder
  - 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 151 und somit während der RSV-Saison

#### **Statistische Methoden**

Aufgrund fehlender Ereignisse wird auf eine Beschreibung der statistischen Methoden verzichtet.

#### **Sensitivitätsanalyse**

Vergleich der RSV-bedingten LRTI bei Kindern, die in der zweiten RSV-Saison Palivizumab erhielten (Palivizumab-Arm), mit allen Kindern, die unabhängig von der Studienmedikation in der ersten RSV-Saison in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab verabreicht bekommen haben (Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse).

BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: Angeborener Herzfehler; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; 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.*

Bei diesem Endpunkt traten keine Ereignisse auf, sodass keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt.



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.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<i>Hauptanalyse</i>				
Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>				
Nirsevimab	220	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

### Fragestellung 1B

Die einmalige Injektion von Nirsevimab verhindert einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Bei keinem Kind, das Nirsevimab vor der zweiten RSV-Saison verabreicht bekommen hat, wurde während der gesamten zweiten RSV-Saison bis einschließlich Tag 151 eine RSV-bedingte LRTI dokumentiert. Auch bei den 42 Kindern, die Palivizumab erhielten, trat keine RSV-bedingte LRTI auf. Beide Antikörper stellen eine hochwirksame Behandlung zum Schutz der Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion dar.

Im Studienbericht der finalen Analyse wird zudem die Anzahl an RSV-bedingten LRTI nach Ende der RSV-Saison (ab Tag 151) bis zum Studienende (Tag 361) angegeben [18]. Sowohl im Palivizumab-Arm als auch im Nirsevimab-Arm trat dabei jeweils eine RSV-bedingte LRTI außerhalb der RSV-Saison zwischen Tag 151 und Tag 361 auf.

*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.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt

werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY 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 4-21: Operationalisierung der RSV-bedingten Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
MEDLEY	<p><b>Definition der RSV-bedingten Hospitalisierung</b></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> <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 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><b>Darstellung im Dossier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis Tag 151</li> </ul> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>Aufgrund fehlender Ereignisse wird auf eine Beschreibung der statistischen Methoden verzichtet.</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b></p> <p>Vergleich der RSV-bedingten Hospitalisierung bei Kindern, die in der zweiten RSV-Saison Palivizumab erhielten (Palivizumab-Arm), mit allen Kindern, die unabhängig von der Studienmedikation in der ersten RSV-Saison in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab verabreicht bekommen haben (Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse).</p>
LRTI: Infektion der unteren Atemwege; 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.*

Bei diesem Endpunkt traten keine Ereignisse auf, sodass keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt.

*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 4-22: Ergebnisse für RSV-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<i>Hauptanalyse</i>				
Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>				
Nirsevimab	220	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

### Fragestellung 1B

Die einmalige Injektion von Nirsevimab verhindert RSV-bedingte Hospitalisierungen. Bei keinem Kind, das Nirsevimab vor der zweiten RSV-Saison verabreicht bekommen hat, wurde während der gesamten zweiten RSV-Saison bis einschließlich Tag 151 eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Auch bei den 42 Kindern, die Palivizumab erhielten, trat keine RSV-bedingte Hospitalisierung auf. Beide Antikörper stellen eine hochwirksame Behandlung zum Schutz der Kinder vor einer RSV-bedingten Hospitalisierung dar.

Im Studienbericht der finalen Analyse wird zudem die Anzahl an RSV-bedingten Hospitalisierungen nach Ende der RSV-Saison (ab Tag 151) bis zum Studienende (Tag 361) angegeben [18]. Lediglich eine RSV-bedingte Hospitalisierung trat im Palivizumab-Arm außerhalb der RSV-Saison zwischen Tag 151 und Tag 361 auf.

*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.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.2.3 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 4-23: Operationalisierung der HRU

Studie	Operationalisierung
MEDLEY	<p><b>Definition der HRU</b></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. Es werden im vorliegenden Dossier die folgenden Parameter zur HRU dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Intensivstationsaufenthalte</li> <li>• Anzahl der Beatmungen (mechanische Beatmung oder CPAP)</li> <li>• Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren</li> </ul> <p><b>Darstellung im Dossier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der einzelnen HRU bei allen dokumentierten RSV-bedingte LRTI von Tag 1 bis Tag 151</li> </ul> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>Aufgrund fehlender Ereignisse wird auf eine Beschreibung der statistischen Methoden verzichtet.</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b></p> <p>Vergleich der HRU bei Kindern, die in der zweiten RSV-Saison Palivizumab erhielten (Palivizumab-Arm), mit allen Kindern, die unabhängig von der Studienmedikation in der ersten RSV-Saison in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab verabreicht bekommen haben (Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse).</p>
<p>CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; HRU: Healthcare Resource Utilization; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>	

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 4-24: Ergebnisse für HRU aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	Anzahl der Intensivstationsaufenthalte, n (%)	Anzahl an Beatmungen, n (%)	Anzahl an zusätzlichen Sauerstoffzufuhren, n (%)
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>			
<i>Hauptanalyse</i>			
Nirsevimab N* = 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palivizumab N* = 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Sensitivitätsanalyse</i>			
Nirsevimab N* = 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palivizumab N* = 0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
LRTI: Infektion der unteren Atemwege; N*: Anzahl aller Kinder mit einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus			

### Fragestellung 1B

Nirsevimab verhindert effektiv schwere Verläufe einer RSV-Infektion während der zweiten RSV-Saison der Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko. Bei der zweiten RSV-Saison der Studie MEDLEY schützten sowohl Nirsevimab als auch Palivizumab die Kinder vor einer RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierung, sodass ebenfalls keine HRU verzeichnet wurde. Durch die Gabe von Nirsevimab mussten keine Kinder auf der Intensivstation behandelt oder beatmet werden und kein Kind benötigte zusätzlich Sauerstoff.

*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.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.3 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 4-25: Operationalisierung der Sicherheit

Studien	Operationalisierung
MEDLEY	<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 der Studie MEDLEY wurden alle UE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 361 der zweiten RSV-Saison dokumentiert. Die Bewertung des Schweregrads der UE basierte auf den CTCAE: Ein UE mit einem CTCAE-Grad von <math>\geq 3</math> galt als schweres UE.</p> <p>Als SUE wurden Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führten,</li> <li>• lebensbedrohlich waren,</li> <li>• zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten,</li> <li>• mit einer relevanten oder anhaltenden Behinderung / Beeinträchtigung endeten,</li> <li>• einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie bei den Nachkommen zur Folge hatten oder</li> <li>• 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).</li> </ul> <p>Zur Klassifikation von UE wurde das MedDRA ab Version 22.0 herangezogen. Zusätzlich wurden im Studienprotokoll unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilität inklusive Anaphylaktische Reaktion</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Erkrankungen des Immunkomplexes</li> <li>• Neuauftretende, chronische Erkrankung (New Onset Chronic Disease, NOCD)</li> </ul> <p><u>Erhebung der AESI</u></p> <p>Neben einer Erfassung der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes wurden die AESI zusätzlich mithilfe von präspezifizierten Standardised MedDRA Queries (SMQs) und PT und somit MedDRA-basiert erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilität: SMQ Hypersensibilität und SMQ Anaphylaktische Reaktion (broad und narrow).</li> <li>• Thrombozytopenie: Studienspezifische Abfrage, die auf ausgewählten PT zur Thrombozytopenie beruht.</li> <li>• Erkrankungen des Immunkomplexes: Studienspezifische Abfrage, die auf ausgewählten PT zu Erkrankungen des Immunkomplexes beruht.</li> </ul> <p>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.</p> <p>Erhebung der AESI basierend auf Einschätzung des Prüfarztes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilität: Eine überempfindliche Reaktion war definiert als eine akut auftretende Erkrankung unter Beteiligung der Haut und / oder der Schleimhäute während der</li> </ul>

Studien	Operationalisierung
	<p>Verabreichung der Studienmedikation, auf die die Definition einer anaphylaktischen Reaktion nicht zutrif. 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 / betreuenden Personen vorab mittels Broschüren informiert. Die Kriterien für eine anaphylaktische Reaktion wurden detailliert in Appendix B des Studienprotokolls beschrieben [19].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b>Darstellung im Dossier</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE mit Todesfolge</li> <li>• Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE, Therapieabbruch aufgrund UE</li> <li>• Gründe für UE-bedingte Therapieabbrüche auf Ebene der SOC / des PT (deskriptiv)</li> <li>• UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind</li> <li>• AESI</li> </ul> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>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 das UE mit dem höchsten Schweregrad und Korrelation mit der Studienmedikation berücksichtigt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b></p> <p>Im vorliegenden Dossier wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse der Vergleich von Kindern, die Palivizumab in der zweiten RSV-Saison erhalten haben (Palivizumab / Palivizumab), mit allen Kindern, die während der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhalten haben (Palivizumab / Nirsevimab und Nirsevimab / Nirsevimab), durchgeführt. Dazu wurden die bereits beschriebenen statistischen Methoden angewendet.</p> <p><b>Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</b></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. Da bei beiden Endpunkten keine Ereignisse auftraten, erfolgt keine Auswertung bezüglich der Sicherheit, die erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt.</p>
<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

*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 4-17 zu entnehmen.

#### 4.3.1.3.3.1 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 4-26: 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
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<b>Hauptanalyse</b>				
Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
<b>Sensitivitätsanalyse</b>				
Nirsevimab	220	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

#### Fragestellung 1B

In der Studie MEDLEY wurden während des Behandlungs- und Beobachtungszeitraums der zweiten RSV-Saison keine Todesfälle dokumentiert. Bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison treten innerhalb eines Jahres keine Todesfälle auf.

*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.*



Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-27: 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
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<i>Hauptanalyse</i>				
Nirsevimab	40	31 (77,5)	1,12 [0,86; 1,46] 1,54 [0,57; 4,15]	0,3885 0,3894
Palivizumab	42	29 (69,0)	8,5 [-10,6; 27,5]	0,3845
<i>Sensitivitätsanalyse</i>				
Nirsevimab	220	161 (73,2)	1,06 [0,85; 1,32] 1,22 [0,60; 2,51]	0,6006 0,5828
Palivizumab	42	29 (69,0)	4,1 [-11,0; 19,3]	0,5929
In Tabelle 4-25 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 4-28: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>					
<i>Hauptanalyse: Nirsevimab N = 40 und Palivizumab N = 42</i>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	9 (22,5)	6 (14,3)	1,58 [0,62; 4,02] 1,74 [0,56; 5,44] 8,2 [-8,5; 24,9]	0,3425 0,3396 0,3355
	Fieber	9 (22,5)	6 (14,3)	1,58 [0,62; 4,02] 1,74 [0,56; 5,44] 8,2 [-8,5; 24,9]	0,3425 0,3396 0,3355

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

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	7 (17,5)	4 (9,5)	1,84 [0,58; 5,80] 2,02 [0,54; 7,50] 8,0 [-6,8; 22,7]	0,2996 0,2960 0,2891
	Rhinorrhö	4 (10,0)	2 (4,8)	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jeglicher	3 (7,5)	7 (16,7)	0,45 [0,12; 1,62] 0,41 [0,10; 1,69] -9,2 [-23,1; 4,7]	0,2219 0,2157 0,1967
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	10 (25,0)	11 (26,2)	0,95 [0,46; 2,00] 0,94 [0,35; 2,53] -1,2 [-20,1; 17,7]	0,9018 0,9018 0,9017
	Diarrhö	2 (5,0)	7 (16,7)	0,30 [0,07; 1,36] 0,26 [0,05; 1,35] -11,7 [-24,8; 1,5]	0,1183 0,1100 0,0818
	Erbrechen	4 (10,0)	3 (7,1)	1,40 [0,33; 5,87] 1,44 [0,30; 6,90] 2,9 [-9,3; 15,0]	0,6454 0,6449 0,6443
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	27 (67,5)	24 (57,1)	1,18 [0,84; 1,66] 1,56 [0,63; 3,83] 10,4 [-10,5; 31,2]	0,3353 0,3348 0,3302
	Akute Otitis media	5 (12,5)	2 (4,8)	2,63 [0,54; 12,76] 2,86 [0,52; 15,66] 7,7 [-4,4; 19,8]	0,2317 0,2265 0,2102
	Bronchitis	4 (10)	1 (2,4)	4,20 [0,49; 35,99] 4,56 [0,49; 42,65] 7,6 [-2,8; 18,0]	0,1904 0,1839 0,1502
	COVID-19	3 (7,5)	5 (11,9)	0,63 [0,16; 2,47] 0,60 [0,13; 2,69] -4,4 [-17,2; 8,3]	0,5068 0,5051 0,4983
	Infektion der oberen Atemwege	8 (20,0)	9 (21,4)	0,93 [0,40; 2,18] 0,92 [0,31; 2,67] -1,4 [-19,0; 16,1]	0,8733 0,8733 0,8732
	Infektion der unteren Atemwege	4 (10,0)	0 (0,0)	9,44 [0,52; 169,88] 10,48 [0,55; 201,23] 9,8 [-0,3; 19,9]	0,1279 0,1192 0,0566
	Nasopharyngitis	7 (17,5)	9 (21,4)	0,82 [0,34; 1,98] 0,78 [0,26; 2,33] -3,9 [-21,0; 13,2]	0,6548 0,6541 0,6526
	Otitis media	4 (10,0)	2 (4,8)	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640
	Rhinitis	6 (15,0)	6 (14,3)	1,05 [0,37; 2,99] 1,06 [0,31; 3,60] 0,7 [-14,6; 16,0]	0,9271 0,9271 0,9271

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

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Virale Infektion der oberen Atemwege	8 (20,0)	2 (4,8)	4,20 [0,95; 18,59] 5,00 [0,99; 25,21] 15,2 [1,3; 29,2]	0,0587 0,0512 0,0325
Untersuchungen	Jeglicher	5 (12,5)	3 (7,1)	1,75 [0,45; 6,85] 1,86 [0,41; 8,34] 5,4 [-7,5; 18,2]	0,4214 0,4193 0,4147
<b>Sensitivitätsanalyse:</b> Nirsevimab N = 220 und Palivizumab N = 42					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	33 (15,0)	6 (14,3)	1,05 [0,47; 2,35] 1,06 [0,41; 2,71] 0,7 [-10,9; 12,3]	0,9054 0,9051 0,9038
	Fieber	32 (14,5)	6 (14,3)	1,02 [0,45; 2,28] 1,02 [0,40; 2,62] 0,3 [-11,3; 11,8]	0,9651 0,9651 0,9649
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	40 (18,2)	4 (9,5)	1,91 [0,72; 5,05] 2,11 [0,71; 6,25] 8,7 [-1,6; 18,9]	0,1929 0,1774 0,0974
	Rhinorrhö	18 (8,2)	2 (4,8)	1,72 [0,41; 7,13] 1,78 [0,40; 7,99] 3,4 [-4,0; 10,8]	0,4560 0,4502 0,3643
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jeglicher	27 (12,3)	7 (16,7)	0,74 [0,34; 1,58] 0,70 [0,28; 1,73] -4,4 [-16,5; 7,7]	0,4318 0,4394 0,4758
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	43 (19,5)	11 (26,2)	0,75 [0,42; 1,33] 0,68 [0,32; 1,47] -6,6 [-20,9; 7,6]	0,3178 0,3313 0,3622
	Diarrhö	12 (5,5)	7 (16,7)	0,33 [0,14; 0,78] 0,29 [0,11; 0,78] -11,2 [-22,9; 0,5]	0,0120 0,0147 0,0595
	Erbrechen	10 (4,6)	3 (7,1)	0,64 [0,18; 2,22] 0,62 [0,16; 2,35] -2,6 [-10,9; 5,7]	0,4776 0,4813 0,5377
Erkrankungen des Nervensystems	Jeglicher	9 (4,1)	2 (4,8)	0,86 [0,19; 3,84] 0,85 [0,18; 4,10] -0,7 [-7,6; 6,3]	0,8423 0,8427 0,8500
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	138 (62,7)	24 (57,1)	1,10 [0,83; 1,45] 1,26 [0,65; 2,47] 5,6 [-10,7; 21,9]	0,5155 0,4954 0,5012
	Akute Otitis media	16 (7,3)	2 (4,8)	1,53 [0,36; 6,40] 1,57 [0,35; 7,09] 2,5 [-4,8; 9,8]	0,5623 0,5586 0,5001
	Bronchiolitis	10 (4,6)	2 (4,8)	0,95 [0,22; 4,20] 0,95 [0,20; 4,51] -0,2 [-7,2; 6,8]	0,9509 0,9510 0,9517

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
	Bronchitis	11 (5)	1 (2,4)	2,10 [0,28; 15,84] 2,16 [0,27; 17,17] 2,6 [-2,8; 8,1]	0,4717 0,4674 0,3450
	COVID-19	19 (8,6)	5 (11,9)	0,73 [0,29; 1,84] 0,70 [0,25; 1,99] -3,3 [-13,7; 7,2]	0,4979 0,5029 0,5408
	Gastroenteritis	16 (7,3)	3 (7,1)	1,02 [0,31; 3,34] 1,02 [0,28; 3,67] 0,1 [-8,4; 8,6]	0,9763 0,9763 0,9761
	Hand-Fuß- Mund- Krankheit	9 (4,1)	2 (4,8)	0,86 [0,19; 3,84] 0,85 [0,18; 4,10] -0,7 [-7,6; 6,3]	0,8423 0,8427 0,8500
	Infektion der oberen Atemwege	56 (25,5)	9 (21,4)	1,19 [0,64; 2,21] 1,25 [0,56; 2,78] 4,0 [-9,7; 17,7]	0,5873 0,5805 0,5641
	Konjunktivitis	12 (5,5)	3 (7,1)	0,76 [0,23; 2,59] 0,75 [0,20; 2,78] -1,7 [-10,0; 6,7]	0,6652 0,6670 0,6918
	Nasopharyngitis	33 (15)	9 (21,4)	0,70 [0,36; 1,35] 0,65 [0,28; 1,48] -6,4 [-19,7; 6,8]	0,2888 0,3009 0,3426
	Otitis media	16 (7,3)	2 (4,8)	1,53 [0,36; 6,40] 1,57 [0,35; 7,09] 2,5 [-4,8; 9,8]	0,5623 0,5586 0,5001
	Pharyngitis	10 (4,6)	0 (0,0)	4,09 [0,24; 68,42] 4,24 [0,24; 73,75] 3,6 [-0,7; 7,8]	0,3276 0,3215 0,0986
	Rhinitis	35 (15,9)	6 (14,3)	1,11 [0,50; 2,48] 1,14 [0,44; 2,90] 1,6 [-10,0; 13,3]	0,7922 0,7908 0,7845
	Virale Infektion der oberen Atemwege	23 (10,5)	2 (4,8)	2,20 [0,54; 8,96] 2,34 [0,53; 10,30] 5,7 [-1,9; 13,3]	0,2732 0,2628 0,1423
Untersuchungen	Jeglicher	18 (8,2)	3 (7,1)	1,15 [0,35; 3,72] 1,16 [0,33; 4,12] 1,0 [-7,6; 9,6]	0,8211 0,8204 0,8126
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jeglicher	14 (6,4)	3 (7,1)	0,89 [0,27; 2,97] 0,88 [0,24; 3,22] -0,8 [-9,2; 7,7]	0,8507 0,8511 0,8562
In Tabelle 4-25 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 1B**

Sowohl bei der Haupt- als auch bei der Sensitivitätsanalyse bei der zweiten RSV-Saison der Studie MEDLEY sind die Gesamtraten der UE zwischen Nirsevimab und Palivizumab vergleichbar (siehe Tabelle 4-27). Auch bei der Betrachtung der häufigen UE nach SOC und PT treten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Nirsevimab-Arm und dem Palivizumab-Arm der Hauptanalyse auf. Zwischen den beiden Behandlungsarmen der Sensitivitätsanalyse kann mit einem RR von 0,33 (95%-KI [0,14; 0,78], p-Wert: 0,0120) einzig beim PT „Diarrhö“ der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4-28).

Neben den in Tabelle 4-27 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 [18]. Mit keinem (Palivizumab-Arm) bzw. einem (Nirsevimab-Arm) Ereignis treten UE innerhalb eines Tages nach einer der fünf (Schein-)Injektionen der jeweiligen Studienmedikation nur in Einzelfällen auf. Innerhalb von drei Tagen (11,9 % bzw. 20 %) und sieben Tagen (19,0 % bzw. 35,0 %) bestehen zwar Unterschiede in der Anzahl der dokumentierten UE zu Ungunsten von Nirsevimab, doch sind diese nach 14 Tagen (42,9 % bzw. 37,5 %) nicht mehr zu beobachten. Da es sich bei den UE innerhalb der ersten sieben Tage zudem jeweils um UE mit einem Schweregrad < 3 handelt, ist nicht von einem relevanten Effekt auszugehen.

Zusammenfassend weist Nirsevimab somit sowohl während der gesamten Studiendauer als auch innerhalb der ersten Tage nach Verabreichung der Studienmedikation ein mit Palivizumab vergleichbares Sicherheitsprofil hinsichtlich der Gesamtrate an UE auf. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie 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.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.3 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 4-29: 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
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<i>Hauptanalyse</i>				
Nirsevimab	40	4 (10,0)	2,10 [0,41; 10,84]	0,3756
Palivizumab	42	2 (4,8)	2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3728 0,3640
<i>Sensitivitätsanalyse</i>				
Nirsevimab	220	23 (10,5)	2,20 [0,54; 8,96]	0,2732
Palivizumab	42	2 (4,8)	2,34 [0,53; 10,30] 5,7 [-1,9; 13,3]	0,2628 0,1423
In Tabelle 4-25 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 4-30: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>					
<i>Hauptanalyse: Nirsevimab N = 40 und Palivizumab N = 42</i>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	4 (10,0)	2 (4,8)	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640
	Akute Otitis media	2 (5,0)	0 (0,0)	5,24 [0,26; 105,97] 5,52 [0,26; 118,61] 4,9 [-3,1; 12,9]	0,2800 0,2751 0,2264

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<i>Sensitivitätsanalyse</i> : Nirsevimab N = 220 und Palivizumab N = 42					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	17 (7,7)	2 (4,8)	1,62 [0,39; 6,76] 1,67 [0,37; 7,54] 3,0 [-4,4; 10,3]	0,5063 0,5015 0,4287
In Tabelle 4-25 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 1B

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die alle dem SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet werden können, treten sowohl im Nirsevimab-Arm als auch im Palivizumab-Arm nur in Einzelfällen auf (siehe Tabelle 4-30). Im Nirsevimab-Arm wurden vier schwere UE (entspricht einem Anteil von 10,0 %) und im Palivizumab-Arm zwei schwere UE (4,8 %) dokumentiert (siehe Tabelle 4-29). Bei der Sensitivitätsanalyse treten bei 10,5 % aller Kinder, die in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten, ein schweres UE auf, sodass der Anteil bei der Haupt- und der Sensitivitätsanalyse vergleichbar ist.

Nirsevimab zeigt gegenüber Palivizumab eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von schweren UE. Schwere UE treten nur in Einzelfällen auf und die wenigen Ereignisse entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie 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.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.3.4 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 4-31: 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
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<i>Hauptanalyse</i>				
Nirsevimab	40	4 (10,0)	2,10 [0,41; 10,84]	0,3756
Palivizumab	42	2 (4,8)	2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3728 0,3640
<i>Sensitivitätsanalyse</i>				
Nirsevimab	220	27 (12,3)	2,58 [0,64; 10,43]	0,1844
Palivizumab	42	2 (4,8)	2,80 [0,64; 12,24] 7,5 [-0,3; 15,3]	0,1719 0,0580
In Tabelle 4-25 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 4-32: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>					
<i>Hauptanalyse: Nirsevimab N = 40 und Palivizumab N = 42</i>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	4 (10,0)	2 (4,8)	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640
	Pneumonie	2 (5,0)	0 (0,0)	5,24 [0,26; 105,97] 5,52 [0,26; 118,61] 4,9 [-3,1; 12,9]	0,2800 0,2751 0,2264
<i>Sensitivitätsanalyse: Nirsevimab N = 220 und Palivizumab N = 42</i>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	20 (9,1)	2 (4,8)	1,91 [0,46; 7,86] 2,00 [0,45; 8,90] 4,3 [-3,1; 11,8]	0,3706 0,3627 0,2565



SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<p>In Tabelle 4-25 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population.</p> <p>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</p>					

### Fragestellung 1B

SUE treten sowohl im Nirsevimab-Arm als auch im Palivizumab-Arm nur in Einzelfällen auf, die alle dem SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet werden können (siehe Tabelle 4-32). Im Nirsevimab-Arm wurden vier SUE (entspricht einem Anteil von 10,0 %) und im Palivizumab-Arm zwei SUE (4,8 %) dokumentiert (siehe Tabelle 4-31). Bei der Sensitivitätsanalyse treten bei 12,3 % aller Kinder, die in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten, ein SUE auf, sodass der Anteil bei der Haupt- und der Sensitivitätsanalyse vergleichbar ist.

Nirsevimab zeigt gegenüber Palivizumab eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von SUE. SUE treten nur in Einzelfällen auf und die wenigen Ereignisse entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie 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.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

**4.3.1.3.3.5 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.

Tabelle 4-33: 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
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>					
<i>Hauptanalyse</i>					
Hypersensibilität	Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
Thrombozytopenie	Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
NOCD	Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
Hypersensibilität	Nirsevimab	220	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
Thrombozytopenie <sup>1</sup>	Nirsevimab	220	1 (0,5)	0,58 [0,02; 14,09] 0,58 [0,02; 14,50] -0,5 [-3,9; 2,9]	0,7403 0,7407 0,7791
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	220	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
NOCD <sup>2</sup>	Nirsevimab	220	1 (0,5)	0,58 [0,02; 14,09] 0,58 [0,02; 14,50] -0,5 [-3,9; 2,9]	0,7403 0,7407 0,7791
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
<p>In Tabelle 4-25 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population.</p> <p><sup>1</sup> Ereignis im Arm der Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; PT: Panzytopenie</p> <p><sup>2</sup> Ereignis im Arm der Nirsevimab-Sensitivitätsanalyse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; PT: Asthma</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class</p>					

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Gesamtraten 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
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>					
<i>Hauptanalyse</i>					
Hypersensibilität	Nirsevimab	40	4 (10,0)	0,84 [0,24; 2,91] 0,82 [0,20; 3,31] -1,9 [-15,4; 11,6]	0,7831 0,7829 0,7822
	Palivizumab	42	5 (11,9)		
Thrombozytopenie	Nirsevimab	40	1 (2,5)	3,15 [0,13; 75,05] 3,23 [0,13; 81,58] 2,5 [-4,1; 9,1]	0,4788 0,4770 0,4572
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>					
Hypersensibilität	Nirsevimab <sup>1</sup>	220	30 (13,6)	1,15 [0,47; 2,78] 1,17 [0,43; 3,21] 1,7 [-9,1; 12,5]	0,7642 0,7626 0,7532
	Palivizumab	42	5 (11,9)		
Thrombozytopenie	Nirsevimab	220	5 (2,3)	2,14 [0,12; 38,00] 2,17 [0,12; 39,97] 1,3 [-2,5; 5,1]	0,6041 0,6024 0,4947
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	220	0 (0,0)	-	-
	Palivizumab	42	0 (0,0)		
<p>In Tabelle 4-25 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><sup>1</sup> Ein Ereignis (SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Zyanose) wurde als schweres UE (CTCAE-Grad 3) eingestuft.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class</p>					

Tabelle 4-35: Auflistung des AESI basierend auf MedDRA nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Palivizumab n (%)
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<i>Hauptanalyse</i> Nirsevimab N = 40 und Palivizumab N = 42				
Hypersensibilität <sup>1</sup>	-	-	-	-
Thrombozytopenie	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	1 (2,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunkomplexes <sup>2</sup>	-	-	-	-
<i>Sensitivitätsanalyse</i> Nirsevimab N = 220 und Palivizumab N = 42				
Hypersensibilität <sup>1</sup>	-	-	-	-
Thrombozytopenie	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Blutung einer Analfissur	1 (0,5)	0 (0,0)
	Gefäßerkrankungen	Hämatom	2 (0,9)	0 (0,0)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	3 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunkomplexes <sup>2</sup>	-	-	-	-
Für die NOCD erfolgte keine Erhebung basierend auf MedDRA.				
<sup>1</sup> Die Hypersensibilität inklusive anaphylaktischer Schock wurde über die entsprechenden SMQ erfasst. Aus diesem Grund erfolgt keine detaillierte Auswertung nach SOC und PT.				
<sup>2</sup> 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 1B**

Nach Beurteilung des Prüfarztes traten bei der Studie MEDLEY in beiden Behandlungsarmen der Hauptanalyse keine AESI auf. Bei der Sensitivitätsanalyse wurde bei allen Kindern, die in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhalten haben, insgesamt nur ein Ereignis jeweils bei der AESI-Kategorie Hypersensibilität inklusive Anaphylaktischer Schock und bei den NOCD dokumentiert (siehe Tabelle 4-33). Bei beiden Ereignissen (Hypersensibilität: Panzytopenie; NOCD: Asthma) handelt es sich nicht um schwere UE.

Die AESI „Hypersensibilität“, „Thrombozytopenie“ und „Erkrankungen des Immunkomplexes“ wurden zusätzlich basierend auf MedDRA anhand präspezifizierter SMQs („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  $\leq 2$ ) dokumentiert, sodass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen bestehen (siehe Tabelle 4-34).

Abweichungen zwischen der Erhebung der AESI mittels der Beurteilung des Prüfarztes und basierend auf MedDRA zeigen sich für die Kategorie „Hypersensibilität“ inklusive Anaphylaktischer Schock. Während bei der Hauptanalyse nach Einschätzung des Prüfarztes keine AESI in dieser Kategorie auftraten, wurden basierend auf MedDRA vier bzw. fünf Ereignisse (CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm dokumentiert. Der Anteil der Kinder mit einem AESI in der Kategorie „Hypersensibilität“ ist mit 10 % (Nirsevimab) und 11,9 % (Palivizumab) zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Gleiches gilt für die Sensitivitätsanalyse mit einem Anteil von 13,6 % bei Nirsevimab (siehe Tabelle 4-34). Allerdings beinhaltet die berücksichtigte SMQ „Hypersensibilität“ PT wie „Giemen“ 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 Behandlungs- und 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 finalen Studienbericht, die erst sieben Tage nach einer Injektion jeweils bei einem Kind im Nirsevimab- und Palivizumab-Arm ein Ereignis bezüglich des AESI „Hypersensibilität“ aufzeigen [18]. Unabhängig von der Art der Erhebung wurden bei der zweiten RSV-Saison nur Einzelfälle bei den präspezifizierten AESI dokumentiert. Dabei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*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.*

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.3.6 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund 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 4-36: Ergebnisse für die Therapieabbrüche aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
<b>Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung</b>				
<i>Hauptanalyse</i>				
Nirsevimab	40	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
<i>Sensitivitätsanalyse</i>				
Nirsevimab	220	0 (0,0)	-	-
Palivizumab	42	0 (0,0)		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

#### Fragestellung 1B

Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

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.

Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um die einzige RCT, die alle Einschlusskriterien für das vorliegende Dossier erfüllte. Aufgrund dessen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

#### 4.3.1.3.4 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 4-37: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie Endpunkt	Alter <sup>1</sup>	Geschlecht <sup>2</sup>	Region <sup>3</sup>	Herkunft <sup>4</sup>	Gestations- alter <sup>5</sup>	Geburts- gewicht <sup>6</sup>	Körpergewicht an Tag 1 <sup>7</sup>	Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen <sup>8</sup>
<b>MEDLEY</b>								
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.	○	○
AESI	○	○	○	○	○	n.d.	○	○
Therapieabbruch aufgrund UE	○	○	○	○	○	n.d.	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p><sup>1</sup> [≤ 15 Monate vs. &gt; 15 bis ≤ 18 Monate vs. &gt; 18 Monate]</p> <p><sup>2</sup> [Weiblich vs. Männlich]</p> <p><sup>3</sup> [Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre]</p> <p><sup>4</sup> [Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch]</p> <p><sup>5</sup> [&lt; 29 Wochen vs. ≥ 29 bis &lt; 32 Wochen vs. ≥ 32 Wochen bis &lt; 35 Wochen vs. ≥ 35 Wochen]</p> <p><sup>6</sup> [≤ 2,5 kg vs. &gt; 2,5 kg]</p> <p><sup>7</sup> [&lt; 10 kg vs. ≥ 10 kg]</p> <p><sup>8</sup> [Ja vs. Nein]</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								



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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-38 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 4-38: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MEDLEY

Studie Endpunkt	Alter <sup>1</sup>	Geschlecht <sup>2</sup>	Region <sup>3</sup>	Herkunft <sup>4</sup>	Gestationsalter <sup>5</sup>	Körpergewicht an Tag 1 <sup>6</sup>	Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen <sup>7</sup>
<b>MEDLEY<sup>8</sup></b>							
<i>Gesamtrate der UE</i>	0,7617	0,1697	-	-	-	0,8004	-
<sup>1</sup> [ $\leq 15$ Monate vs. $> 15$ bis $\leq 18$ Monate vs. $> 18$ Monate] <sup>2</sup> [Weiblich vs. Männlich] <sup>3</sup> [Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre] <sup>4</sup> [Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch] <sup>5</sup> [ $< 29$ Wochen vs. $\geq 29$ bis $< 32$ Wochen vs. $\geq 32$ Wochen bis $< 35$ Wochen vs. $\geq 35$ Wochen] <sup>6</sup> [ $< 10$ kg vs. $\geq 10$ kg] <sup>7</sup> [Ja vs. Nein] <sup>8</sup> Aufgrund der geringen Ereignisanzahl bzw. fehlender Ereignisse 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, schweren UE, SUE, AESI und Therapieabbruch aufgrund UE nicht erfüllt. Die genannten Endpunkte werden daher in der Matrix nicht separat aufgeführt. Zur Berechnung der Interaktions-p-Werte wurde das Heterogenitätsmaß Cochrane's Q basierend auf der Analyse des Risk Ratios verwendet. Subgruppenanalysen, die die Bedingungen für eine Berechnung nicht erfüllten oder nicht berechnet werden konnten, sind mit „-“ gekennzeichnet. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; 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.*

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Hauptanalyse (Nirsevimab-Arm n = 40, Palivizumab-Arm n = 42) wurden die Bedingungen für die Durchführung einer Subgruppenanalyse bei binären Analysen nur bei der Gesamtrate aller UE erfüllt. Die Interaktionsterme für die drei berechneten Subgruppen (Alter, Geschlecht und Körpergewicht an Tag 1) waren allesamt nicht signifikant. Eine Effektmodifikation liegt bei keinem der betrachteten Subgruppenmerkmale vor. Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.3 beschriebenen Endpunkte gelten daher für alle Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison.

#### **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: [16-18]
- Studienregistereinträge: [12-14]
- Publikationen: keine

## 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 4-39: 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 4-40: 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 4-41: 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 4-42: 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 4-43: 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 4.3.1.3.4.*

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 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 4-44: 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 4-45: 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 4-46: 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 4-47: 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 4.3.1.3.4.*

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 4-48: 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 4-49: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.1.3.4.*

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 1B: 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 zweite 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. Bei der Endpunktkategorie Morbidität traten keine Ereignisse auf, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nur für die Sicherheit bestimmt wurde. Wie auch auf Studienebene lässt sich auf Endpunktebene bei der Sicherheit ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Die dargestellten Endpunkte sind allesamt als valide anzusehen.

Kinder mit einer BPD oder einem CHD wurden in der Studie MEDLEY über zwei RSV-Saisons betrachtet (siehe Abbildung 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3, Seite 65). Dabei wurden die in der ersten RSV-Saison mit Palivizumab behandelten Kinder des Kontrollarms zu Beginn der zweiten RSV-Saison 1:1 auf Nirsevimab bzw. Palivizumab rerandomisiert, während alle in der ersten RSV-Saison mit Nirsevimab behandelten Kinder auch in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten. Zur Beantwortung der Fragestellung 1B wird im vorliegenden Dossier der zur zweiten RSV-Saison rerandomisierte Palivizumab-Arm der ersten RSV-Saison der BPD / CHD-Kohorte untersucht. Die Kinder, die in beiden RSV-Saisons Nirsevimab erhielten, werden in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt. Die untersuchte BPD / CHD-Kohorte umfasst mit Kindern, die an einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD leiden und die unter zwei Jahren alt sind, die Kinder, die gemäß den deutschen Empfehlungen und der europäischen Zulassung eindeutig für Palivizumab geeignet sind und somit der Fragestellung 1B mit Palivizumab als zVT zuzuordnen sind. Dies gewährleistet eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDLEY auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse der Studie MEDLEY eine hohe Aussagekraft und sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab bei der Fragestellung 1B geeignet. Die vorliegende Evidenz weist die Aussagekraft Hinweis auf, da es sich bei der Studie um eine RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene handelt.

Für die Fragestellung 2B konnte keine RCT identifiziert werden, die Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko während der zweiten RSV-Saison, die nicht für Palivizumab geeignet sind, mit beobachtendem Abwarten als zVT vergleicht. Mit der Studie MUSIC liegt ergänzend eine einarmige Studie vor, die die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bei immunkomprimierten Kindern für die erste und zweite RSV-Saison untersucht.

#### **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 besonders in ihren ersten zwei Lebensjahren ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und sind daher besonders vulnerabel. Zu dieser Gruppe mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auch im Rahmen der zweiten RSV-Saison gehören z. B. Kinder mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD, Trisomie 21 oder einer Immunschwäche (siehe Modul 3B).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Fragestellung:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison gegenüber der derzeitigen Behandlungssituation?

In der derzeitigen Behandlungssituation ist für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe im Rahmen der zweiten RSV-Saison 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 oder einem hämodynamisch relevanten CHD besteht die Möglichkeit einer RSV-Prophylaxe mit dem Antikörper Palivizumab, der während der RSV-Saison monatlich verabreicht werden muss [4]. Für alle Kinder ohne BPD oder CHD stellt Nirsevimab trotz anhaltend erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der zweiten RSV-Saison die einzige Möglichkeit zur Prophylaxe dar, da Palivizumab bei diesen Kindern nicht zugelassen ist.

Daraus ergeben sich zwei Fragestellungen mit unterschiedlichen zVT abhängig von der Eignung für eine Prophylaxe mit Palivizumab (siehe Modul 3B):

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

Fragestellung 2B: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten 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 zweiten RSV-Saison gezogen. Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse der beiden Fragestellungen zusammengefasst.

### **Fragestellung 1B**

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten 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 4-50: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95.-%-KI] OR [95.-%-KI] RD [95.-%-KI]	p-Wert	
<b>Hauptanalyse<sup>1</sup></b>			
<b>Mortalität</b>			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
<b>Morbidität</b>			
RSV-bedingte LRTI <sup>2</sup>	-	-	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung <sup>2</sup>	-	-	
<b>Sicherheit</b>			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge <sup>2</sup>	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,12 [0,86; 1,46] 1,54 [0,57; 4,15] 8,5 [-10,6; 27,5]	0,3885 0,3894 0,3845	
Schwere UE	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640	
SUE	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640	
AESI: Hypersensibilität <sup>2,3</sup>	-	-	
AESI: Thrombozytopenie <sup>2,3</sup>	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes <sup>2,3</sup>	-	-	
AESI: NOCD <sup>2</sup>	-	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>2</sup>	-	-	
<p><sup>1</sup> In der Hauptanalyse der Studie MEDLEY im Rahmen der zweiten RSV-Saison wurden nur die Kinder berücksichtigt, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab erhielten und vor Beginn der zweiten RSV-Saison in den Palivizumab- und Nirsevimab-Arm rerandomisiert wurden (siehe Abbildung 4-2 sowie Abschnitt 4.3.1.3, Seite 65). Die Kinder, die bei beiden RSV-Saisons Nirsevimab verabreicht bekommen haben, sind somit nicht enthalten.</p> <p><sup>2</sup> Es traten keine Ereignisse auf.</p> <p><sup>3</sup> Es werden Ergebnisse der Erhebung der AESI basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes dargestellt.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

***Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität***

Die einmalige Injektion von Nirsevimab verhindert einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Bei keinem Kind, das Nirsevimab vor der zweiten RSV-Saison verabreicht bekommen hat, wurde während der gesamten zweiten RSV-Saison bis einschließlich Tag 151 eine RSV-bedingte LRTI oder eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Auch bei den 42 Kindern, die Palivizumab erhielten, trat keine RSV-bedingte LRTI und keine RSV-bedingte Hospitalisierung auf. Beide Antikörper stellen hochwirksame Behandlungen zum Schutz der Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion dar. 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 verhindert bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison vollständig RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen und ist dabei gut verträglich. 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 adäquat 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 vorstellbar [6, 7], 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 zweiten RSV-Saison, bei denen



Palivizumab angezeigt ist, ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

### Fragestellung 2B

Für die Fragestellung 2B konnte keine RCT mittels der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern identifiziert werden – es liegt keine Studie mit der notwendigen Evidenzstufe zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Allerdings wird in der einarmigen Studie MUSIC (D5290C00008) Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe bei immunkomprimierten Kindern vor ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison eingesetzt [5]. Einschlusskriterien für die Studie waren z. B. eine diagnostizierte Immundefizienz, eine vorherige Organtransplantation oder eine Therapie mit Immunsuppressiva. Die betroffenen Kinder haben sowohl während der ersten als auch zweiten RSV-Saison ein stark erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Für diese Kinder ist Palivizumab trotz Risikofaktoren nicht zugelassen, sodass die Kinder mit einem geschwächten Immunsystem der Fragestellung 2B zuzuordnen sind (siehe Modul 3B).

Bei der Studie MUSIC erhielten 52 der 100 teilnehmenden Kinder mit 200 mg Nirsevimab die zulassungskonforme Dosierung für die zweite RSV-Saison. Bei keinem der Kinder trat innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung eine RSV-bedingte LRTI auf. Dabei ist Nirsevimab auch bei immunkomprimierten Kindern gut verträglich: Nur bei zwei der 52 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 zwölf Kindern ein UE dokumentiert. Bei lediglich drei Kindern wurde dabei vom Prüfarzt ein möglicher Zusammenhang mit der Gabe von Nirsevimab in Betracht gezogen, wobei die Ereignisse nur als mild eingestuft wurden [5].

Neben den Ergebnissen der Studie MUSIC lassen auch die Untersuchungen zur ersten RSV-Saison (siehe Modul 4A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison; Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nirsevimab bei allen Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion unabhängig von der Palivizumab-Eignung vermuten. Für die Kinder der Fragestellung 2B bietet Nirsevimab die einzige Möglichkeit zur RSV-Prophylaxe. Der Wirkmechanismus von Nirsevimab ist dabei unabhängig von dem Immunstatus des Kindes und möglichen bestehenden Erkrankungen. Daher ist für die zweite RSV-Saison trotz fehlender RCT für die Fragestellung 2B in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der ersten RSV-Saison (siehe Modul 4A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison; Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) von einer hohen Wirksamkeit von Nirsevimab und somit einem Zusatznutzen gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten auszugehen. Es ergibt sich somit für die Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

### Fazit zum Zusatznutzen von Nirsevimab

Nirsevimab ist ein Antikörper, der mit einer einzigen Gabe Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI schützt. Bei den Studien MEDLEY und MUSIC traten keine RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 150 Tagen nach der Nirsevimab-Gabe auf. 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 anhaltend 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.

Neben dem hochwirksamen Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion bietet Nirsevimab eine sehr gute Verträglichkeit. Nirsevimab zeigt gegenüber Palivizumab 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 gesamte Beobachtungsdauer von 360 Tagen zu. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie eingeschlossenen Kinder. Auch bei immunkomprimierten Kindern ist Nirsevimab gut verträglich.

Zusammenfassend schützt Nirsevimab mit einer einmaligen Gabe alle Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der zweiten 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 mit einem anhaltend erhöhten Risiko im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison. Sowohl für die **Fragestellung 1B** als auch für die **Fragestellung 2B** besteht für Nirsevimab ein **Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

#### 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 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Fragestellung 1B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<u>Fragestellung 2B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>). 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) 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 2006<sup>23</sup>) 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*

---

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

*verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 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: August 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. 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: 29.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-273.
12. 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: 10.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488>

13. 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: 10.07.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-000201-69](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69)
14. 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: 10.07.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959488>
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 25.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-867/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2024-01-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-867/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-01-18.pdf).
16. 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).
17. 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).
18. 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).
19. AstraZeneca (2021): Protocol D5290C00005 Amendment 1 (31March2021; Final). 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).
20. 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>24</sup> 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 4-52 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.09.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 08.07.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte Studien [8] – Zeile 11	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnisanzahl</b>
1	exp Human respiratory syncytial virus/	10.304
2	respiratory syncytial virus*.mp.	28.295
3	RSV.mp.	22.037
4	1 or 2 or 3	35.102
5	nirsevimab.mp.	333
6	MEDI8897.mp.	17
7	exp nirsevimab/	319
8	beyfortus.mp.	33
9	5 or 6 or 7 or 8	336
10	4 and 9	315
11	(random* or placebo* or double-blind*).mp.	2.619.807
12	10 and 11	63



Tabelle 4-53 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 08.07.2024	
<b>Suchfilter</b>	Angepasster Filter für randomisierte Studien [8] – Zeile 10	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnisanzahl</b>
1	exp Respiratory Syncytial Virus, Human/	4.469
2	respiratory syncytial virus*.mp.	20.055
3	RSV.mp.	16.339
4	1 or 2 or 3	24.930
5	nirsevimab.mp.	147
6	MEDI8897.mp.	11
7	beyfortus.mp.	13
8	5 or 6 or 7	154
9	4 and 8	145
10	randomi*ed controlled trial.pt. or randomi*ed.mp. or placebo.mp.	1.196.095
11	9 and 10	22

Tabelle 4-54 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	09.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnisanzahl</b>
1	exp Human respiratory syncytial virus/	149
2	respiratory syncytial virus*.mp.	1.321
3	RSV.mp.	1.197
4	1 or 2 or 3	1.563
5	nirsevimab.mp.	27
6	MEDI8897.mp.	17
7	beyfortus.mp.	0
8	5 or 6 or 7	39
9	4 and 8	38

**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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-55 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

<b>Clinicaltrials.gov</b>	
Internetadresse	<a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>
Datum der Suche	09.07.2024
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	17
<b>EU Clinical Trials Register</b>	
Internetadresse	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
Datum der Suche	09.07.2024
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	6
<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</b>	
Internetadresse	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
Datum der Suche	09.07.2024
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	69 Treffer für 25 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
<b>Clinicaltrials.gov</b>		
1	MedImmune Llc (2015): 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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290340">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290340</a>	A1
2	MedImmune Llc (2014): A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults - ClinicalTrials.gov (NCT02114268). Stand des Eintrags: 28.11.2016. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02114268">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02114268</a>	A1
3	MedImmune Llc (2016): A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Preterm Infants - ClinicalTrials.gov (NCT02878330). Stand des Eintrags: 14.10.2019. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02878330">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02878330</a>	A1
4	Yale University (2024): Real-World Effectiveness of Perinatal RSV Immunoprophylaxis - ClinicalTrials.gov (NCT06172660). Stand des Eintrags: 24.04.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06172660">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06172660</a>	A1
5	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company (2022): 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 - ClinicalTrials.gov (NCT05437510). Stand des Eintrags: 24.04.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437510">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437510</a>	A1
6	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company (2024): BEYFORTUS™ (Nirsevimab) Effectiveness Against Medically-Attended RSV Events in Infants (BEAR Study) - ClinicalTrials.gov (NCT06325332). Stand des Eintrags: 04.06.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06325332">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06325332</a>	A4
7	AstraZeneca (2019): A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus(RSV) Lower Respiratory Track Infection (LRTI) in High-risk Children - ClinicalTrials.gov (NCT03959488). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488</a>	Einschluss

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

#	Titel	Ausschlussgrund
8	Federico Martínón Torres (2023): Evaluation of the Effectiveness and Impact of Nirsevimab Administered as Routine Immunization - ClinicalTrials.gov (NCT06180993). Stand des Eintrags: 26.12.2023. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06180993">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06180993</a>	A4
9	Hôpital Armand Trousseau (2023): Evaluation in Practice of the Impact of Nirsevimab on Emergency Use for BRONCHIOLITIS - ClinicalTrials.gov (NCT06185647). Stand des Eintrags: 03.01.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06185647">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06185647</a>	A4
10	AstraZeneca (2021): Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab in Healthy Preterm and Term Infants in China - ClinicalTrials.gov (NCT05110261). Stand des Eintrags: 06.06.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05110261">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05110261</a>	A1
11	AstraZeneca (2021): Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults - ClinicalTrials.gov (NCT04840849). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04840849">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04840849</a>	A1
12	AstraZeneca (2023): A Study to Assess Safety, Pharmacokinetics Anti-Drug Antibody and Anti-RSV Antibody After 2 Doses of Nirsevimab - ClinicalTrials.gov (NCT06042049). Stand des Eintrags: 22.05.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06042049">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06042049</a>	A4
13	AstraZeneca (2020): Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children - ClinicalTrials.gov (NCT04484935). Stand des Eintrags: 15.11.2023. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935</a>	A4
14	AstraZeneca (2019): A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection Due to Respiratory Syncytial Virus in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) - ClinicalTrials.gov (NCT03979313). Stand des Eintrags: 28.02.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979313">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979313</a>	A1
15	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil (2023): Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis - ClinicalTrials.gov (NCT06030505). Stand des Eintrags: 19.04.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06030505">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06030505</a>	A4
16	ModernaTx, Inc (2023): A Safety, Tolerability, and Immunogenicity Study of mRNA-1345 and mRNA-1365 in Participants Aged 5 Months to <24 Months - ClinicalTrials.gov (NCT05743881). Stand des Eintrags: 20.06.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05743881">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05743881</a>	A2
17	Association Clinique Thérapeutique Infantile du val de Marne (2023): National Observatory of Children Hospitalized for Bronchiolitis (OVNI) - ClinicalTrials.gov (NCT06112132). Stand des Eintrags: 08.02.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112132">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112132</a>	A4
<b>EU-CTR</b>		
18	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005075-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005075-38</a>	A1
19	AstraZeneca Ab (2021): D5290C00008 - A Phase 2, Open-label, Uncontrolled,	A4

#	Titel	Ausschlussgrund
	Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age - EU-CTR (2021-003221-30). [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003221-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003221-30</a>	
20	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000114-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000114-11</a>	A1
21	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69</a>	Einschluss
22	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20</a>	A1
23	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001677-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001677-33</a>	A1
<b>WHO-ICTRP</b>		
24	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company (2024): RSV00080 - BEYFORTUS™ (Nirsevimab) Effectiveness Against Medically-Attended RSV Events in Infants (BEAR Study) - WHO ICTRP (NCT06325332). Stand des Eintrags: 01.06.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06325332">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06325332</a>	A4
25	Hôpital Armand Trousseau (2023): 20231213191724 - EPINIR-BRONCHIO : Evaluation Pragmatique de l'Impact du Nirsevimab Sur le Recours Aux uRgences Pour BRONCHIOLite Evaluation in Practice of the Impact of Nirsevimab on EmeRgency Use for BRONCHIOLitis - WHO ICTRP (NCT06185647). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06185647">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06185647</a>	A4
26	Federico Martínón Torres (2023): NIRSE-GAL - Evaluation of the Effectiveness and Impact of Nirsevimab Administered as Routine Immunization - WHO ICTRP (NCT06180993). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180993">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180993</a>	A4
27	Yale University (2023): 2000036550 1R01AI179874-01 - Real-World Effectiveness of Perinatal RSV Immunoprophylaxis - WHO ICTRP (NCT06172660). Stand des Eintrags: 06.05.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06172660">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06172660</a>	A1
28	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	A1



#	Titel	Ausschlussgrund
	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005075-38-Outside-EU/EEA">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005075-38-Outside-EU/EEA</a>	
29	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil (2023): ENVIE 2023-A01803-42 - Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis - WHO ICTRP (NCT06030505). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06030505">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06030505</a>	A4
30	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: 02.01.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230256">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230256</a>	A4
31	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 - WHO ICTRP (NCT06042049). Stand des Eintrags: 03.06.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06042049">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06042049</a>	A4
32	Sanofi Pasteur (2022): VAS00006 2022-000099-20-FR - 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: 02.04.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000099-20-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000099-20-DE</a>	A1
33	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238974">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238974</a>	A1
34	AstraZeneca (2021): 2021-005075-38 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 - WHO ICTRP (NCT05110261). Stand des Eintrags: 01.06.2024. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05110261">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05110261</a>	A1
35	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-ES). Stand des Eintrags: 03.11.2021. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003221-30-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003221-30-ES</a>	A4
36	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	A1

#	Titel	Ausschlussgrund
	(NCT04840849). Stand des Eintrags: 02.12.2021. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840849">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840849</a>	
37	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484935">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484935</a>	A4
38	MedImmune, Llc (2019): NCT03979313 2019-000114-11 JapicCTI-194878 - 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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224798">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224798</a>	A1
39	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000114-11-LV">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000114-11-LV</a>	A1
40	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000201-69-BE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000201-69-BE</a>	Einschluss
41	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979313">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979313</a>	A1
42	AstraZeneca (2019): D5290C00005 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 (NCT03959488). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959488">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959488</a>	Einschluss
43	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878330">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878330</a>	A1
44	MedImmune, Llc (2016): D5290C00003 2016-001677-33-GB - 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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-</a>	A1

#	Titel	Ausschlussgrund
	001677-33-CZ	
45	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-ES</a>	A1
46	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-GB</a>	A1
47	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02290340">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02290340</a>	A1
48	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: 09.07.2024]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02114268">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02114268</a>	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 4-56 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 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEDLEY

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	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.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	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 &lt; 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 <sup>a</sup>	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"> <li>• Kinder mit BPD / CHD im Alter von <math>\leq 24</math> 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).</li> <li>• Kinder mit BPD / CHD im Alter von <math>\leq 24</math> 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).</li> </ul> <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>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Amendment vom 31.03.2021 beinhaltet folgende relevante Änderungen verglichen mit dem Originalprotokoll:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1. Aufgrund der COVID-19-Pandemie wurde die geplante Anzahl an Studienteilnehmern reduziert.</p> <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"> <li>• Protokollverletzungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie werden zusammengefasst und separat gelistet.</li> <li>• Bestätigte oder Verdachtsfälle von COVID-19 werden zusammengefasst und entsprechend als UE aufgeführt.</li> </ul> <p>Durch ein Addendum zum statistischen Analyseplan vom 21.02.2022 wurde die Subgruppe Alter, die bereits als Randomisierungsstratum genutzt wurde (Alter: ≤ 3 Monate, &gt; 3 Monate bis ≤ 6 Monate, &gt; 6 Monate), für die zweite RSV-Saison nicht berücksichtigt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Kinder, die die folgenden Kriterien erfüllten, waren zur Teilnahme an der Studie MEDLEY berechtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ol>

		<p>lokalen Richtlinien für Palivizumab geeignet sind. Dazu zählen auch Frühgeborene mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) unkomplizierten kleinen Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekten oder einem offenen Ductus arteriosus</li> <li>oder</li> <li>(b) Aortenstenose, Pulmonalstenose oder einer alleinigen Koarktation der Aorta.</li> </ul> <p>2. Für die Kohorte mit BPD / CHD (einschließlich Trisomie 21 in Japan):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(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.</li> <li>(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 (<math>\geq 40</math> mmHg gemessener Druck in der Pulmonalarterie) oder die Notwendigkeit einer täglichen Medikation zur Behandlung des CHD aufweisen.</li> </ul> <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 EU). 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 erfolgter Bypassoperation nach Erhalt der Auffrischinjektion) sprach.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p>
--	--	--



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kinder, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jegliches Fieber (<math>\geq 100,4</math> °F [<math>\geq 38,0</math> °C]), unabhängig von dem Verlauf) oder jegliche akute Krankheit innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung.</li> <li>2. Jegliche Vorgeschichte einer LRTI oder aktiven LRTI vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung.</li> <li>3. Bekannte Vorgeschichte einer RSV-Infektion oder eine aktive RSV-Infektion vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung.</li> <li>4. Hospitalisierung zum Zeitpunkt der Randomisierung, es sei denn, die Entlassung wurde innerhalb von sieben Tage nach der Randomisierung erwartet.</li> <li>5. Erfordernis einer mechanischen Beatmung, extrakorporalen Membranoxygenierung, CPAP oder andere mechanische Unterstützung der Atmung oder des Herzens zum Zeitpunkt der Randomisierung.</li> <li>6. Voraussichtliche Herzoperation innerhalb von zwei Wochen nach der Randomisierung.</li> <li>7. Überlebenswahrscheinlichkeit von unter sechs Monaten nach der Randomisierung.</li> <li>8. Einnahme einer Studienmedikation.</li> <li>9. Bekannte Nierenfunktionsstörungen.</li> <li>10. Bekannte Leberfunktionsstörung einschließlich bekannter oder vermuteter aktiver oder chronischer Hepatitis-Infektion.</li> <li>11. Klinisch relevante angeborene Atemweegeanomalie.</li> <li>12. Chronische Krampfanfälle oder sich entwickelnde oder instabile neurologische Störungen.</li> <li>13. Vorheriges (angenommenes oder tatsächliches) akut lebensbedrohliches Ereignis.</li> <li>14. Bekannte Immundefizienz inklusive Humanes Immundefizienz-Virus (HIV).</li> <li>15. Eine vorliegende HIV-Infektion der Mutter (Ausnahme: das Kind ist nachweislich nicht infiziert).</li> <li>16. Jegliche bekannte Allergie inklusive gegen Ig-Produkte oder Vorgeschichte einer allergischen Reaktion.</li> <li>17. Einnahme von Palivizumab oder anderer monoklonaler RSV-Antikörper oder jeglicher RSV-Impfstoffe inklusive einer RSV-Impfung der Mutter.</li> <li>18. (Geplante) Einnahme jeglicher monoklonaler oder polyklonaler Antikörper (z. B. Hepatitis-B-Ig, intravenöse Ig).</li> <li>19. Jeglicher Zustand, der nach der Meinung des Prüfarztes die Auswertung der Studienmedikation, die Aussagen zur</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit der Kinder oder der Studienergebnisse beeinträchtigen würde.</p> <p>20. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie.</p> <p>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.</p>
<b>4b</b>	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. An der zweiten RSV-Saison waren 58 Studienzentren in 18 Ländern beteiligt. Neben Südafrika als Land in der südlichen Hemisphäre waren dies Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Japan, Lettland, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Ukraine, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich.</p>
<b>5</b>	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"> <li>• 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 &lt; 5 kg wurden 50 mg verabreicht. Kinder mit einem Körpergewicht <math>\geq</math> 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 <math>\geq</math> 6,7 kg wurde zwecks Verblindung das Volumen auf zwei identische Spritzen verteilt und zwei Injektionen verabreicht.</li> <li>• 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.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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> <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 wurden, 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"> <li>• Kinder mit einer Operation &lt; 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.</li> <li>• Kinder mit einer Operation &lt; 90 Tage nach der ersten Dosis und 100 mg Nirsevimab als Initialdosis erhielten einmalig 100 mg Nirsevimab als Ersatzdosis.</li> <li>• Kinder mit einer Operation ≥ 90 Tage nach der ersten Dosis erhielten einmalig 50 mg Nirsevimab als Ersatzdosis.</li> </ul> <p>Ersatzdosis Palivizumab-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unabhängig vom Zeitpunkt der Operation erhielten die Kinder Palivizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg.</li> </ul> <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"> <li>• 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</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>intramuskuläre Injektion von Placebo aufgeteilt auf zwei Spritzen. Für jede Injektion galt: Bei Kindern <math>\geq 13,4</math> kg wurden zwecks Verblindung Nirsevimab bzw. Placebo auf drei identische Spritzen verteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Alle intramuskulären Injektionen sollten in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels erfolgen.</p> <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, so dass 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"> <li>• Kinder mit einer Operation <math>&lt; 90</math> Tage nach der ersten Dosis erhielten einmalig 200 mg Nirsevimab als Ersatzdosis.</li> <li>• Kinder mit einer Operation <math>\geq 90</math> Tage nach der ersten Dosis erhielten einmalig 100 mg Nirsevimab als Ersatzdosis.</li> </ul> <p>Ersatzdosis Palivizumab-Arm:</p> <p>Unabhängig vom Zeitpunkt der Operation erhielten die Kinder Palivizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <p>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab bei Frühgeborenen während ihrer</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>ersten RSV-Saison und Kindern mit BPD oder CHD während ihrer ersten und zweiten RSV-Saison.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Serumkonzentration von Nirsevimab und Palivizumab.</li> <li>2. Bewertung von der ADA-Antwort auf Nirsevimab und Palivizumab im Serum.</li> <li>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.</li> </ol> <p><b>Explorative Ziele und Endpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der HRU und Caregiver Burden bei Kindern im Nirsevimab-Arm und Palivizumab-Arm.</li> <li>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.</li> <li>3. Bewertung der Exposition gegenüber RSV durch serologische Messung verschiedener RSV-Proteine</li> <li>4. Bestimmung der Konzentration der maternalen Anti-RSV-Antikörper in der Experimental- und Kontrollgruppe.</li> <li>5. Charakterisierung der Resistenz von Nirsevimab und Palivizumab durch genotypische und phänotypische Analysen</li> <li>6. Bewertung der RSV-bedingten LRTI verglichen mit Palivizumab nach Tag 151 und somit zwischen Tag 152 und Tag 361.</li> </ol> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab anhand des Auftretens aller therapiebedingter UE, therapiebedingter SUE, AESI und NOCD.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2. Auftreten von ADA gegen Nirsevimab bzw. Palivizumab im Serum.</li> <li>3. Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI und der RSV-bedingten Hospitalisierungen</li> </ol>

		<p>innerhalb von 150 Tagen nach der ersten Dosis für die erste und zweite RSV-Saison.</p> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 Titers, geometrischer mittlerer Anstieg, gemessene maximale Konzentration, augenscheinliche Clearance und Halbwertszeit beinhalten).</li> <li>2. Antikörper gegen die RSV-Proteine F, G oder N zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Veränderungen der RSV-Antikörper-Konzentrationen, die auf eine Infektion mit RSV hindeuteten.</li> <li>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).</li> <li>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.</li> <li>5. Caregiver Burden (z. B. verpasste Arbeitstage der Eltern / Betreuer, Kinder nicht in der Betreuung) für Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI.</li> <li>6. Analyse des Genotyps und der neutralisierenden Wirkung von Nirsevimab und Palivizumab bei unterschiedlichen RSV-Varianten.</li> <li>7. Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI zwischen Tag 152 und Tag 361 in der ersten und zweiten RSV-Saison.</li> </ol> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></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>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<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>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	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 &lt; 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 [20]. 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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		zurückgegangene RSV-Zirkulation könnte die beobachteten Ereignisse gegenüber der angenommenen Anzahl reduzieren.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>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 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 zurückführen ließen. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch der gesamten Studie definiert.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und somit die Zuordnung der verblindeten Studienpräparat-Chargennummer erfolgte mithilfe des Interactive Web Response Systems (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.
<b>8b</b>	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 (<math>\leq 3</math> Monate, <math>&gt; 3</math> bis <math>\leq 6</math> Monate, <math>&gt; 6</math> 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>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>9</b>	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.
<b>10</b>	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.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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 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.  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 Prüfstellung 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.  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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
<b>11b</b>	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 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.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Studienpopulationen</b></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"> <li>• Für die Zusammenfassungen zur Sicherheit wurden die Kinder, die eine beliebige Menge von Nirsevimab erhalten haben, dem Nirsevimab-Arm zugeordnet.</li> <li>• 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</li> </ul>

		<p>aufgenommen. Alle danach erhobenen Daten wurden in einer Auflistung dargestellt.</p> <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, 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><b>Stratifizierungsfaktoren</b></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: <math>\leq 3</math> Monate, <math>&gt; 3</math> bis <math>\leq 6</math> Monate, <math>&gt; 6</math> 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><b>Analysen zur Wirksamkeit</b></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><b>Analysen zur Sicherheit</b></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,</p>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es waren folgende Subgruppenanalysen im Studienprotokoll beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre)</li> <li>• Alter bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate vs. Alter &gt; 3 bis ≤ 6 Monate vs. Alter &gt; 6 Monate)</li> <li>• Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</li> <li>• Herkunft (Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch)</li> <li>• Geburtsgewicht (Gewicht ≤ 2,5 kg vs. Gewicht &gt; 2,5 kg)</li> <li>• Gewicht an Tag 1 (Erste RSV-Saison: Gewicht &lt; 5 kg vs. Gewicht ≥ 5 kg; Zweite RSV-Saison: Gewicht &lt; 10 kg vs. Gewicht ≥ 10 kg)</li> <li>• GA (&lt; 29 Wochen vs. ≥ 29 bis &lt; 32 Wochen vs. ≥ 32 bis &lt; 35 Wochen vs. &gt; 35 Wochen)</li> <li>• Geschwisterkind nimmt ebenfalls an der Studie teil (Ja vs. Nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie MEDLEY zur zweiten RSV-Saison (Abbildung 4-3).
<b>13a</b>	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"> <li>• Nirsevimab: 616</li> <li>• Palivizumab: 309</li> </ul> <p>b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirsevimab: 614</li> <li>• Palivizumab: 304</li> </ul> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirsevimab: 614</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palivizumab: 304</li> </ul> <u>Zweite RSV-Saison</u> a) Randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirsevimab (Saison 1 und Saison 2): 180</li> <li>• Palivizumab (Saison 1) und Nirsevimab (Saison 2): 40</li> <li>• Palivizumab (Saison 1 und Saison 2): 42</li> </ul> b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirsevimab (Saison 1 und Saison 2): 180</li> <li>• Palivizumab (Saison 1) und Nirsevimab (Saison 2): 40</li> <li>• Palivizumab (Saison 1 und Saison 2): 42</li> </ul> c) In der Analyse des primären Zielkriterium berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirsevimab (Saison 1 und Saison 2): 180</li> <li>• Palivizumab (Saison 1) und Nirsevimab (Saison 2): 40</li> <li>• Palivizumab (Saison 1 und Saison 2): 42</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie MEDLEY zur zweiten RSV-Saison (Abbildung 4-3).
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	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.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></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>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

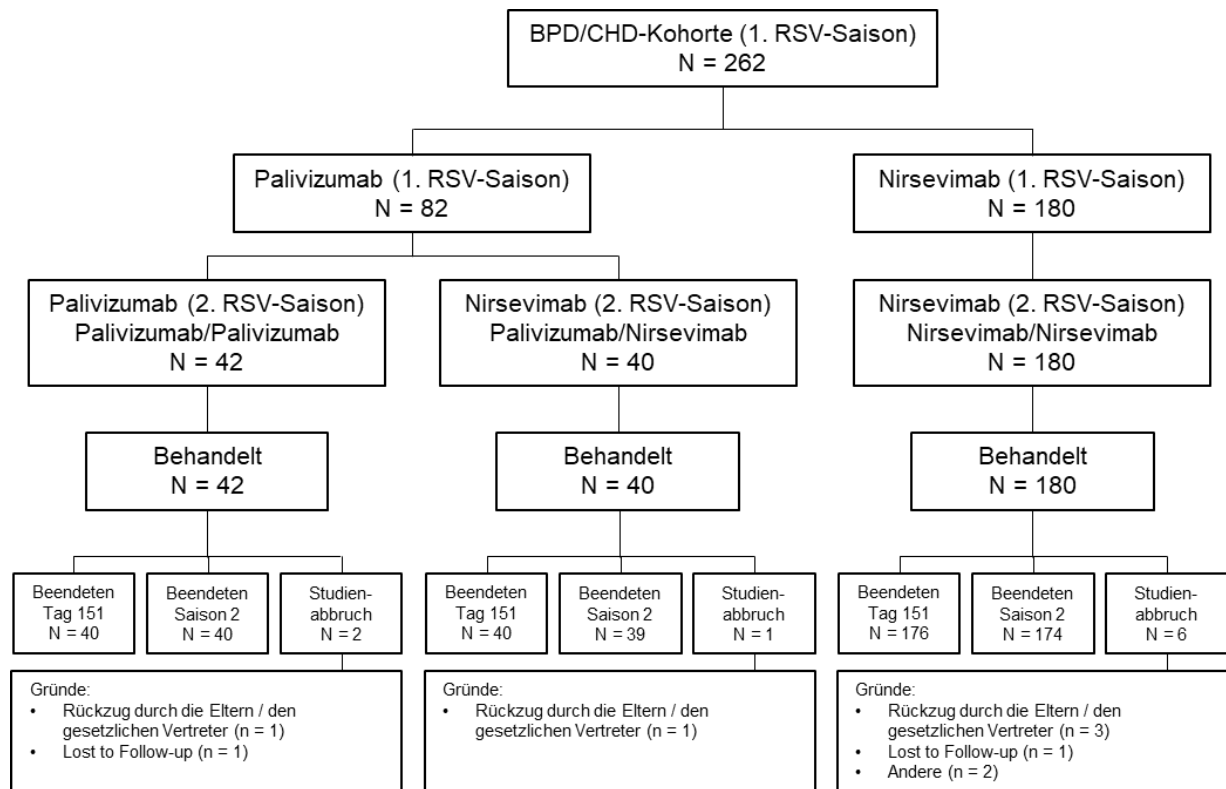


Abbildung 4-3 (Anhang): Patientenfluss der Studie MEDLEY der zweiten RSV-Saison nach [18]

**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 4-57 (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 sowie deren Eltern / betreuende Personen 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: 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 die Kinder, die Eltern / betreuenden Personen und 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.

---

---

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**

**Sicherheit: Gesamtrate der UE**

Table 14.3.1.1  
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE)  
Season 2 AMNOG SAF Set

Subgroup /Category	Palivizumab/Palivizumab (N=42)		Palivizumab/MEDI8897 (N=40)		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	42	29 (69.0%)	40	31 (77.5%)	1.54 (0.57, 4.15)	0.3894	1.12 (0.86, 1.46)	0.3885	8.5 (-10.6, 27.5)	0.3845	
Sex											0.1697
Female	15	9 (60.0%)	15	13 (86.7%)	4.33 (0.71, 26.53)	0.1127	1.44 (0.91, 2.28)	0.1159	26.7 (-3.5, 56.8)	0.0833	
Male	27	20 (74.1%)	25	18 (72.0%)	0.90 (0.26, 3.07)	0.8662	0.97 (0.70, 1.35)	0.8665	-2.1 (-26.2, 22.1)	0.8663	
Age at Season 2 randomisation											0.7617
Age <= 15.0 Months	14	10 (71.4%)	10	8 (80.0%)	1.60 (0.23, 11.08)	0.6341	1.12 (0.71, 1.76)	0.6244	8.6 (-25.7, 42.8)	0.6240	
Age > 15.0 To <= 18.0 Months	18	12 (66.7%)	19	13 (68.4%)	1.08 (0.27, 4.29)	0.9093	1.03 (0.66, 1.61)	0.9094	1.8 (-28.4, 31.9)	0.9093	
Age > 18.0 Months	10	7 (70.0%)	11	10 (90.9%)	4.29 (0.37, 50.20)	0.2464	1.30 (0.83, 2.03)	0.2515	20.9 (-12.2, 54.0)	0.2156	
Region											0.8411
Northern Hemisphere	41	28 (68.3%)	39	30 (76.9%)	1.55 (0.57, 4.18)	0.3891	1.13 (0.86, 1.48)	0.3882	8.6 (-10.8, 28.1)	0.3841	
Southern Hemisphere	1	1 (100.0%)	1	1 (100.0%)	1.00 (0.01, 92.42)	1.0000	1.00 (0.32, 3.10)	1.0000	0.0 (-84.9, 84.9)	1.0000	
Ethnicity											0.2474
Caucasian	38	27 (71.1%)	35	26 (74.3%)	1.18 (0.42, 3.31)	0.7571	1.05 (0.79, 1.39)	0.7566	3.2 (-17.2, 23.7)	0.7565	
Non-Caucasian	4	2 (50.0%)	5	5 (100.0%)	11.00 (0.37, 324.52)	0.1649	1.83 (0.74, 4.55)	0.1913	41.7 (-7.4, 90.8)	0.0962	

Subgroup /Category	Palivizumab/Palivizumab (N=42)		Palivizumab/MEDI8897 (N=40)		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											0.5226
Yes	6	3 (50.0%)	4	3 (75.0%)	3.00 (0.19, 47.96)	0.4373	1.50 (0.56, 4.00)	0.4174	25.0 (-33.3, 83.3)	0.4008	
No	36	26 (72.2%)	36	28 (77.8%)	1.35 (0.46, 3.93)	0.5868	1.08 (0.82, 1.41)	0.5871	5.6 (-14.4, 25.5)	0.5854	
Gestational age											0.5898
Gestational Age < 29 Weeks	16	13 (81.3%)	16	14 (87.5%)	1.62 (0.23, 11.26)	0.6284	1.08 (0.80, 1.45)	0.6277	6.3 (-18.8, 31.3)	0.6251	
Gestational Age >= 29 To < 32 Weeks	8	6 (75.0%)	2	0	0.08 (0.00, 2.23)	0.1356	0.23 (0.02, 2.99)	0.2621	-55.6 (-100.0, -4.2)	0.0230	
Gestational Age >= 32 To < 35 Weeks	7	3 (42.9%)	4	2 (50.0%)	1.33 (0.11, 15.70)	0.8192	1.17 (0.32, 4.28)	0.8163	7.1 (-54.1, 68.3)	0.8190	
Gestational Age >= 35 Weeks	11	7 (63.6%)	18	15 (83.3%)	2.86 (0.50, 16.36)	0.2384	1.31 (0.80, 2.14)	0.2829	19.7 (-13.5, 52.9)	0.2454	
Weight at baseline (D1)											0.8004
Weight < 10 Kg	23	16 (69.6%)	25	20 (80.0%)	1.75 (0.47, 6.57)	0.4069	1.15 (0.82, 1.61)	0.4120	10.4 (-14.0, 34.9)	0.4035	
Weight >= 10 Kg	19	13 (68.4%)	15	11 (73.3%)	1.27 (0.28, 5.68)	0.7552	1.07 (0.70, 1.65)	0.7530	4.9 (-25.7, 35.5)	0.7532	