Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirsevimab (Beyfortus®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4C

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 27
4.2.1 Fragestellung ... 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 28
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 39
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte ... 40
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 81

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT ... 89
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT ... 89
4.3.1.3.2.1 Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege ... 89
4.3.1.3.2.2 Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung ... 92
4.3.1.3.2.3 Sehr schwere Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege ... 97
4.3.1.3.3 Sicherheit – RCT ... 101
4.3.1.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge ... 105
4.3.1.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse ... 107
4.3.1.3.3.3 Schwere unerwünschte Ereignisse ... 143
4.3.1.3.3.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 146
4.3.1.3.3.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 149
4.3.1.3.3.6 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ... 153
4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT ... 155
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT ... 168
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 169
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 169
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 169
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 169
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 170
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 170
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 172
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 172
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 172
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 172
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 173
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 174
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 174
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 175
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 175
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 176
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 176
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 176
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 177
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 177
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 178
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 178
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 178
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 186

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 188
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 188
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 188
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 188
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 188
4.6 Referenzliste 190
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 193
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 197
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 199
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 200
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 207
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 244
Anhang 4-G : Ergebnisse der Subgruppenanalysen 265
Anhang 4-H : Ergebnisse der meta-analytischen Auswertung 307

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

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab ... 17
Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab ... 19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Nirsevimab ... 29
Tabelle 4-4: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte für die Studien MELODY und HARMONIE ... 39
Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen ... 53
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 62
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (MELODY) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (HARMONIE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT MELODY und HARMONIE mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-17: Übersicht der im Dossier dargestellten Analyse-Populationen der berücksichtigten Studien ... 83
Tabelle 4-18: Übersicht der Beobachtungsdauern für die ITT-Populationen der Studie MELODY ... 84
Tabelle 4-19: Übersicht der Beobachtungsdauern für die ITT-Populationen der Studie HARMONIE ... 84
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden Endpunkt mit dargestellten Effektschätzern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
Tabelle 4-21: Operationalisierung der Mortalität ... 89

Tabelle 4-22: Operationalisierung der RSV-bedingten LRTI 90
Tabelle 4-23: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-24: Operationalisierung der RSV-bedingten Hospitalisierung 92
Tabelle 4-25: Ergebnisse für RSV-bedingte Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-26: Operationalisierung der sehr schweren RSV-bedingten LRTI 97
Tabelle 4-27: Ergebnisse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-28: Operationalisierung der Sicherheit 101
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE mit Todesfolge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-30: Auflistung der UE mit Todesfolge nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-32: Ergebnisse für häufige UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Gesamtraten der schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-34: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Gesamtraten der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-36: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Gesamtraten der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-38: Auflistung der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Gesamtrate der AESI basierend auf MedDRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-40: Auflistung der AESI basierend auf MedDRA nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-42: Auflistung der Studienabbrüche aufgrund UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie MELODY ... 156

Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie HARMONIE 157
Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der meta-analytischen Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE 158
Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MELODY 159
Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HARMONIE 161
Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE 164
Tabelle 4-49: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05 165
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 170
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 170
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 170
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 171
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 171
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 173
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 174
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 174
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 174
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 176
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 176
Tabelle 4-61: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab 180
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 187
Tabelle 4-63 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE 194
Tabelle 4-64 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE 195
Tabelle 4-65 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane 195
Tabelle 4-66 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern 197
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MELODY 208
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HARMONIE 224

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MELODY 245
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONIE 252

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für RSV-bedingte Hospitalisierung in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 97

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 101

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Gesamtraten der UE in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 118

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 119

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT („Fieber“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 119

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Augenerkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 120

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 120

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Husten“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 121

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Nasenverstopfung“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 121

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Rhinorrhö“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 122

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 122

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Ausschlag“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 123

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Ekzem“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 123

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Windeldermatitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 124

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 124

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Diarrhö“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 125

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Erbrechen“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 125

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Gastroösophageale Refluxerkrankung“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 126

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Obstipation“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 126

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Immunsystems“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 127

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Immunsystems“) und PT („Nahrungsmittelallergie“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 127

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Nervensystems“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 128

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 128

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 129

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Akute Otitis media“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 129

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchiolitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 130

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 130

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („COVID-19“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 131

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Gastroenteritis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 131

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Hand-Fuß-Mund-Krankheit“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 132

Abbildung 4-32: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Harnwegsinfektion“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 132

Abbildung 4-33: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Impetigo“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 133

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Infektion der oberen Atemwege“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 133

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Infektion der unteren Atemwege“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)..... 134

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Konjunktivitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 134

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Laryngitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 135

Abbildung 4-38: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Nasopharyngitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 135

Abbildung 4-39: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Orale Candidose“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 136

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Otitis media“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 136

Abbildung 4-41: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Pharyngitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 137

Abbildung 4-42: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Rhinitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 137

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virale Gastroenteritis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 138

Abbildung 4-44: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virale Infektion der oberen Atemwege“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 138

Abbildung 4-45: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Viraler Hautausschlag“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 139

Abbildung 4-46: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virusinfektion“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 139

Abbildung 4-47: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Windpocken“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 140

Abbildung 4-48: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 140

Abbildung 4-49: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Psychiatrische Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 141

Abbildung 4-50: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 141

Abbildung 4-51: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Untersuchungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 142

Abbildung 4-52: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 142

Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Gesamtraten der schweren UE in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 145

Abbildung 4-54: Meta-Analyse für häufige schwere UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 145

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Gesamtraten der SUE in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 148

Abbildung 4-56: Meta-Analyse für häufige SUE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE) 148

Abbildung 4-57: Patientenfluss der Studie MELODY – Finale Analyse nach [17] 223

Abbildung 4-58: Patientenfluss der Studie HARMONIE – Ein-Jahres-Analyse nach [18] .. 243

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	**Bedeutung**
RR	Risk Ratio
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
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[1]: 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].

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]. Bezüglich der ersten RSV-Saison lag aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bis zum Sommer 2024 eine Erstattungsfähigkeit für Nirsevimab in Deutschland nach § 23 SGB V nur bei Kindern vor, für die eine sogenannte Sekundärprophylaxe als Schutz vor einer schweren RSV-Infektion angezeigt ist. Gemäß G-BA weisen Kinder mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie, die begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison erforderte, oder Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) bis 35 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison nicht älter als sechs Monate sind, eine Indikation zur Sekundärprophylaxe auf [4]. Für diese Kinder führte der G-BA im Jahr 2024 ein Bewertungsverfahren durch und veröffentlichte am 15. August 2024 den Beschluss zur Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison [5]. Parallel zur Nutzenbewertung von Nirsevimab durch den G-BA beschäftigte sich ebenfalls die Ständige Impfkommission mit Nirsevimab und empfahl im Juni 2024 den Einsatz von Nirsevimab bei allen Kindern vor bzw. während ihrer ersten RSV-Saison [6]. Diese Empfehlung wurde durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit umgesetzt, wodurch Nirsevimab mit Inkrafttreten der Verordnung für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig wurde [7]. Aufgrund der neuen Erstattungssituation sieht der G-BA eine weitere Nutzenbewertung von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe während der ersten RSV-Saison – diesmal bei allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe – als notwendig an [8].

Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025 soll der Einsatz von Nirsevimab bei Säuglingen, die zwischen April und September geboren sind,

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

möglichst im Herbst vor Beginn ihrer ersten RSV-Saison und bei Neugeborenen, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, zeitnah nach der Geburt erfolgen. Sollte die Nirsevimab-Gabe im vorgesehenen Zeitraum versäumt werden, ist dies schnellstmöglich innerhalb der ersten RSV-Saison und spätestens bis zum ersten Geburtstag des Kindes nachzuholen. Dementsprechend empfiehlt die Ständige Impfkommission die RSV-Prophylaxe bei allen Neugeborenen und Säuglingen unter einem Jahr in ihrer ersten RSV-Saison [9].

Aus den beschriebenen Hintergründen mit der Einschränkung des Anwendungsgebiets verglichen mit der Fachinformation ergibt sich folgende Fragestellung dieses Dossiers:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison gegenüber beobachtendem Abwarten?

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

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Studienauswahl 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	A	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	1	Kinder im ersten Lebensjahr ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe[1]	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	2	Behandlung mit Nirsevimab: Dosierungsschema laut Fachinformation von Beyfortus® [3]	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Komparator	3	Beobachtendes Abwarten	3	Verabreichung eines Wirkstoffes zur RSV-Prophylaxe
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) berichtet	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Studientypen	5	RCT	5	Es handelt sich nicht um eine RCT
Studiendauer	6	Eine RSV-Saison	6	Die Studiendauer entspricht nicht den Einschlusskriterien
Publikationstypen	7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	7	Kein Studienbericht, keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern

[1] Eine Indikation zur Sekundärprophylaxe weisen im Rahmen der ersten RSV-Saison Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, Trisomie 21 und Frühgeborene mit einem Gestationsalter bis 35 Wochen im Alter bis zu sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison auf [4].

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

Auf Basis dieser Kriterien konnten mit den Studien MELODY und HARMONIE zwei RCT identifiziert werden, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab bei Früh- und Reifgeborenen mit einem GA ≥ 29 Wochen (HARMONIE) bzw. ≥ 35 Wochen (MELODY) gegenüber Placebo (MELODY) bzw. keiner Intervention (HARMONIE) verglichen wird.

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

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

Das Design und die Methodik der zwei Studien werden in Abschnitt 4.3.1.2 und in Anhang 4-E beschrieben. Die Studie MELODY ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Zwischen Juli 2019 und März 2023 wurde in 211 Studienzentren verteilt auf 31 Länder die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht, wobei die RSV-bedingten Ereignisse innerhalb der ersten RSV-Saison (bis Tag 151) relevant sind und die unerwünschten Ereignisse ein ganzes Jahr (bis Tag 361) und die Todesfälle bis Tag 511 dokumentiert wurden. Die Studie schloss gesunde Kinder mit einem GA ab 35 Wochen und somit größtenteils Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe ein. Gleiches gilt für die Studie HARMONIE, an der gesunde Kinder mit einem GA ab 29 Wochen, die nicht für Palivizumab geeignet waren, teilnehmen. Die Studie HARMONIE ist eine laufende, europäische, randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie. Am 08.08.2022 begann die Studie, die in 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird und die die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu keiner Intervention bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Während im vorliegenden Dossier die RSV-bedingten Ereignisse innerhalb der ersten RSV-Saison berücksichtigt werden, beziehen sich die Auswertungen zur Sicherheit überwiegend auf den Zeitraum von einem Jahr

(bis Tag 366). Generell lassen sich die untersuchten Endpunkte in beiden Studien den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität jeweils als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Durch eine angemessene Versorgung der Studienteilnehmer im Falle einer Infektion, die mittels einer bedarfsgerechten Begleitbehandlung gewährleistet wurde, ist die zVT beobachtendes Abwarten jeweils adäquat umgesetzt; die beiden Studien MELODY und HARMONIE sind für die Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während der ersten RSV-Saison geeignet. Da das Design der Studien MELODY und HARMONIE z. B. hinsichtlich der Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte sowie die Charakteristika der eingeschlossenen Kinder ausreichend vergleichbar waren (siehe Abschnitt 4.2.5.3), wurde eine aggregierte meta-analytische Auswertung durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studien MELODY und HARMONIE abgeleitet. Die Studienergebnisse können vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Verabreichung eines Placebos bzw. keiner Intervention gilt als adäquate Umsetzung der zVT beobachtendes Abwarten, da die Kinder im Krankheitsfall aufgrund der fehlenden Einschränkungen bei der Begleittherapie bestmöglich behandelt werden konnten. Zusätzlich wurde für die Ableitung des Zusatznutzens eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien MELODY und HARMONIE vorgenommen.

Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] **OR [95-%-KI]** **RD [95-%-KI]**	**p-Wert**	
MELODY[1]			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			
Morbidität[2]			
RSV-bedingte LRTI	0,215 [0,132; 0,348] 0,205 [0,126; 0,334] -4,02 [-5,68; -2,35]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,219 [0,100; 0,481] 0,215 [0,097; 0,474] -0,76 [-1,50; -0,03]	0,0002 0,0001 0,0425	
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,201 [0,083; 0,484] 0,197 [0,081; 0,478] -0,74 [-1,45; -0,02]	0,0003 0,0003 0,0452	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert	
Sicherheit[3]			
Gesamtraten			
UE mit Todesfolge	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,02 [0,99; 1,05] 1,14 [0,92; 1,42] 1,7 [-1,0; 4,4]	0,2264 0,2177 0,2247	
Schwere UE	0,96 [0,66; 1,39] 0,96 [0,65; 1,41] -0,2 [-1,7; 1,3]	0,8371 0,8371 0,8381	
SUE	0,90 [0,69; 1,16] 0,89 [0,67; 1,17] -0,9 [-2,9; 1,2]	0,4043 0,4050 0,4126	
AESI: Überempfindlichkeit	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697	
AESI: Thrombozytopenie[4]	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes[4]	-	-	
AESI: NOCD	1,16 [0,30; 4,50] 1,17 [0,30; 4,52] 0,0 [-0,4; 0,5]	0,8247 0,8246 0,8200	
Studienabbruch aufgrund UE[4]	-	-	
Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,25 [1,04; 1,51] 1,30 [1,05; 1,62] 3,3 [0,7; 6,0]	0,0182 0,0173 0,0138	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Exanthema subitum	0,57 [0,34; 0,95] 0,57 [0,34; 0,95] -1,2 [-2,3; -0,0]	0,0326 0,0327 0,0477	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	0,37 [0,20; 0,69] 0,37 [0,20; 0,68] -1,5 [-2,5; -0,5]	0,0015 0,0015 0,0045	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,78 [1,03; 3,08] 1,80 [1,03; 3,15] 1,2 [0,2; 2,3]	0,0399 0,0393 0,0219	
HARMONIE			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	**p-Wert**	
Morbidität[2]			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,16 [0,082; 0,296] 0,15 [0,080; 0,289] -1,19 [-1,672; -0,706]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,22 [0,083; 0,584] 0,22 [0,082; 0,580] -0,44 [-0,750; -0,123]	0,0024 0,0023 0,0064	
Sicherheit[5]			
Gesamtraten			
UE mit Todesfolge[4]	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,01 [0,985; 1,029] 1,03 [0,927; 1,153] 0,54 [-1,221; 2,296]	0,5491 0,5491 0,5491	
Schwere UE	1,06 [0,844; 1,322] 1,06 [0,839; 1,336] 0,20 [-0,620; 1,022]	0,6315 0,6315 0,6314	
SUE	1,18 [0,993; 1,404] 1,19 [0,992; 1,435] 1,00 [-0,042; 2,039]	0,0603 0,0602 0,0599	
AESI: Überempfindlichkeit, Thrombozytopenie oder Erkrankung des Immunkomplex	3,67 [1,024; 13,140] 3,68 [1,025; 13,186] 0,20 [0,017; 0,382]	0,0459 0,0458 0,0323	
Studienabbruch aufgrund UE	1,00 [0,063; 15,990] 1,00 [0,063; 16,001] 0,00 [-0,069; 0,069]	0,9997 0,9997 0,9997	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	**p-Wert**	
Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,17 [1,037; 1,330] 1,20 [1,042; 1,378] 1,77 [0,402; 3,144]	0,0114 0,0114 0,0113	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,86 [0,756; 0,975] 0,84 [0,731; 0,972] -1,61 [-2,958; -0,267]	0,0190 0,0189 0,0188	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Nasopharyngitis	1,11 [1,015; 1,219] 1,14 [1,018; 1,275] 1,98 [0,274; 3,678]	0,0231 0,0230 0,0229	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0,45 [0,268; 0,746] 0,44 [0,265; 0,744] -0,65 [-1,047; -0,246]	0,0021 0,0021 0,0015	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Virale Gastro-enteritis	1,76 [1,149; 2,690] 1,77 [1,152; 2,719] 0,62 [0,160; 1,086]	0,0093 0,0092 0,0083	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,76 [1,080; 2,871] 1,77 [1,081; 2,896] 0,47 [0,070; 0,877]	0,0233 0,0233 0,0215	
Meta-Analyse: MELODY und HARMONIE			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,18 [0,110; 0,298] 0,17 [0,105; 0,285] -1,06 [-1,464; -0,657]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,21 [0,109; 0,403] 0,21 (0,107; 0,400] -0,49 [-0,775; -0,201]	< 0,0001 < 0,0001 0,0009	
Sicherheit[5]			
Gesamtraten			
UE	1,01 [0,996; 1,031] 1,05 [0,954; 1,159] 0,89 [-0,588; 2,359]	0,1328 0,3144 0,2389	Kein größerer oder geringerer Schaden
Schwere UE	1,03 [0,852; 1,251] 1,03 [0,846; 1,260] 0,11 [-0,612; 0,828]	0,7451 0,7532 0,7692	
SUE	1,09 [0,940; 1,254] 1,09 [0,934; 1,270] 0,61 [-0,317; 1,539]	0,2637 0,2768 0,1970	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert	
Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,19 [1,077; 1,324] 1,23 [1,092; 1,382] 2,10 [0,884; 3,321]	0,0008 0,0006 0,0007	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Fieber	1,13 [1,010; 1,260] 1,14 [1,008; 1,293] 1,17 [0,018; 2,324]	0,0328 0,0369 0,0465	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,85 [0,757; 0,950] 0,83 [0,731; 0,942] -1,64 [-2,771; -0,516]	0,0046 0,0040 0,0043	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Virale Gastroenteritis	1,67 [1,144; 2,429] 1,68 [1,147; 2,451] 0,53 [0,139; 0,917]	0,0078 0,0076 0,0078	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,47 [1,060; 2,030] 1,47 [1,057; 2,045] 0,48 [0,043; 0,908]	0,0209 0,0219 0,0310	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,56 [1,058; 2,299] 1,57 [1,059; 2,316] 0,45 [0,084; 0,821]	0,0247 0,0247 0,0160	

[1] Bei der Studie MELODY werden die Ergebnisse der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes dargestellt.

[2] Für die Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Kinder mit einer möglichen Indikation zur Sekundärprophylaxe aufgrund einer vorliegenden Trisomie 21 oder einem Gestationsalter von bis zu 35 Wochen (betrifft bei der Studie MELODY 5,08 % und bei der Studie HARMONIE 8,84 % der Studienteilnehmer) nicht berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Auswertungen basierend auf der Gesamtpopulation vergleichbar und bestätigen die Vorteile von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der Verhinderung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion. Die detaillierten Ergebnisse können den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.3 entnommen werden.

[3] Es traten keine häufigen schweren UE nach SOC und PT mit signifikantem Effekt auf. Das einzige häufige SUE mit signifikantem Effekt (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis) wird nicht separat dargestellt, da eine Aussage über den Zusatznutzen bereits in den Morbiditätsendpunkten zu RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen Berücksichtigung findet.

[4] Es traten keine Ereignisse auf.

[5] Es traten keine häufigen schweren oder schwerwiegenden UE nach SOC und PT mit signifikantem Effekt auf.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil von Nirsevimab. Ein Zusatznutzen einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten ergibt sich für die Vermeidung RSV-bedingter LRTI, RSV-bedingter Hospitalisierungen und sehr schwerer RSV-bedingter LRTI – alles Kennzeichen

eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion, der auch bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe auftreten kann.

Bei der Studie MELODY sind 5,4 % der Kinder, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt. Dem gegenüber stehen die Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab als RSV-Prophylaxe injiziert bekommen haben. Der Anteil an RSV-bedingten LRTI beträgt im Nirsevimab-Arm nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (Risk Ratio (RR): 0,215 [95-%-Konfidenzintervall (KI): 0,132; 0,348], p-Wert: < 0,0001). Ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung (RR: 0,219 [95-%-KI: 0,100; 0,481], p-Wert: 0,0002) und der sehr schweren RSV-bedingten LRTI (RR: 0,201; [95-%-KI: 0,083; 0,484], p = 0,0003) besteht ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm nur neun Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,4 % entspricht. Mit sieben Ereignissen traten auch sehr schwere RSV-bedingte LRTI im Nirsevimab-Arm nur in Einzelfällen auf. Der Anteil lag mit 0,3 % deutlich unter dem Anteil von 1,7 % (17 Ereignisse) im Placebo-Arm.

Die Studie HARMONIE zeigt mit der Studie MELODY vergleichbare Ergebnisse; es wurde ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention nachgewiesen, da signifikant weniger RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95-%-KI: 0,082; 0,296], p-Wert: < 0,0001). So mussten im Nirsevimab-Arm der Studienpopulation nur elf Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,3 % entspricht. Im Kontroll-Arm wurde dagegen bei 64 Kindern (1,6 %) eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention liegt auch bei den sehr schweren RSV-LRTI vor, da signifikant weniger Ereignisse auftreten (RR: 0,22 [95-%-KI: 0,083; 0,584], p-Wert: 0,0024). So lag im Nirsevimab-Arm nur bei fünf Kindern eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI vor, was einem Anteil von 0,1 % entspricht.

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE zeigt analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienebene einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung gegenüber beobachtendem Abwarten um 82 % (RR: 0,18 [95-%-KI: 0,110; 0,298], p-Wert: < 0,0001) und das Risiko für eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI um 79 % (RR: 0,21 [95-%-KI: 0,109; 0,403], p-Wert: < 0,0001) reduziert wird. Insgesamt schützt die einmalige Gabe von Nirsevimab Kinder in beiden Studien hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. RSV-bedingte LRTI, RSV-bedingte Hospitalisierungen und sehr schwere RSV-bedingte LRTI treten nur in Einzelfällen auf.

Bei der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierungen und sehr schweren RSV-bedingten LRTI handelt es sich um die langfristige Verhinderung schwerwiegender Symptome einer RSV-Infektion. Aufgrund der dokumentierten Effektmaße (RR von 0,16 bis 0,22) sowie der oberen Grenze des 95-%-KI (0,296 bis 0,584) ergibt sich daher basierend auf den Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) bzw. der

Hypothesengrenzen laut allgemeiner Methoden des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) [10] bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison für Nirsevimab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

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

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

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab

Nirsevimab schützt Kinder effektiv vor (sehr schweren) RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei genauso gut verträglich wie beobachtendes Abwarten, das in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt wurde. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Studie MELODY als auch in der Studie HARMONIE nachgewiesen. Bestätigt wurden die Ergebnisse durch eine meta-analytische Auswertung der beiden Studien.

Das Ziel der Prophylaxe mit Nirsevimab ist die Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion, die durch LRTI und Hospitalisierungen gekennzeichnet sind. Sowohl die Anzahl an RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierungen als auch an sehr schweren RSV-bedingten LRTI wird durch Nirsevimab verglichen mit beobachtendem Abwarten signifikant reduziert. Für Kinder ohne Indikation für eine Sekundärprophylaxe ergibt sich daher

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Nirsevimab ist 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].

Bezüglich der ersten RSV-Saison lag aus Sicht des G-BA bis zum Sommer 2024 eine Erstattungsfähigkeit für Nirsevimab in Deutschland nach § 23 SGB V nur bei Kindern vor, für die eine sogenannte Sekundärprophylaxe als Schutz vor einer schweren RSV-Infektion angezeigt ist. Gemäß G-BA weisen Kinder mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie, die begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison erforderte, oder Frühgeborene mit einem GA bis 35 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison nicht älter als sechs Monate sind, eine Indikation zur Sekundärprophylaxe auf [4]. Für diese Kinder führte der G-BA im Jahr 2024 ein Bewertungsverfahren durch und veröffentlichte am 15. August 2024 den Beschluss zur Nutzenbewertung von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe

während ihrer ersten RSV-Saison [5]. Parallel zur Nutzenbewertung von Nirsevimab durch den G-BA beschäftigte sich ebenfalls die Ständige Impfkommission mit Nirsevimab und empfahl im Juni 2024 den Einsatz von Nirsevimab bei allen Kindern vor bzw. während ihrer ersten RSV-Saison [6]. Diese Empfehlung wurde durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit umgesetzt, wodurch Nirsevimab mit Inkrafttreten der Verordnung für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig wurde [7]. Aufgrund der neuen Erstattungssituation sieht der G-BA eine weitere Nutzenbewertung von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe während der ersten RSV-Saison – diesmal bei allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe – als notwendig an [8].

Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025 soll der Einsatz von Nirsevimab bei Säuglingen, die zwischen April und September geboren sind, möglichst im Herbst vor Beginn ihrer ersten RSV-Saison und bei Neugeborenen, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, zeitnah nach der Geburt erfolgen. Sollte die Nirsevimab-Gabe im vorgesehenen Zeitraum versäumt werden, ist dies schnellstmöglich innerhalb der ersten RSV-Saison und spätestens bis zum ersten Geburtstag des Kindes nachzuholen. Dementsprechend empfiehlt die Ständige Impfkommission die RSV-Prophylaxe bei allen Neugeborenen und Säuglingen unter einem Jahr in ihrer ersten RSV-Saison [9].

Aus den beschriebenen Hintergründen mit der Einschränkung des Anwendungsgebiets verglichen mit der Fachinformation ergibt sich folgende Fragestellung dieses Dossiers:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison gegenüber beobachtendem Abwarten?

Die Bewertung des Zusatznutzens 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	A	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	1	Kinder im ersten Lebensjahr ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe[1]	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	2	Behandlung mit Nirsevimab: Dosierungsschema laut Fachinformation von Beyfortus® [3]	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Komparator	3	Beobachtendes Abwarten	3	Verabreichung eines Wirkstoffes zur RSV-Prophylaxe
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) berichtet	4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientypen	5	RCT	5	Es handelt sich nicht um eine RCT
Studiendauer	6	Eine RSV-Saison	6	Die Studiendauer entspricht nicht den Einschlusskriterien
Publikationstypen	7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	7	Kein Studienbericht, keine Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern

[1] Eine Indikation zur Sekundärprophylaxe weisen im Rahmen der ersten RSV-Saison Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, Trisomie 21 und Frühgeborene mit einem Gestationsalter bis 35 Wochen im Alter bis zu sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison auf [4].

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Begründung der gewählten Einschlusskriterien

Studienpopulation

Das gewählte Einschlusskriterium weicht von der Fachinformation für Beyfortus® ab, nach der alle Kinder während ihrer ersten RSV-Saison für eine Prophylaxe mit Nirsevimab infrage kommen [3]. Eine Erstattungsfähigkeit von Nirsevimab sah der G-BA bislang lediglich bei Kindern, bei denen Nirsevimab als Sekundärprophylaxe angewendet wird [11] und führte für diese Population 2024 eine Nutzenbewertung durch. Eine Indikation zur Sekundärprophylaxe weisen gemäß G-BA Kinder mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, Kinder, die aufgrund einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, oder Frühgeborene mit einem GA bis 35 Wochen bei Beginn der RSV-Saison im Alter bis zu sechs Monaten auf [4]. Die Bewertung von Nirsevimab in dieser Population wurde vom G-BA am 15. August 2024 abgeschlossen [5].

Durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit infolge einer Empfehlung der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts für den Einsatz von Nirsevimab bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison im September 2024 wurde

Nirsevimab auch bei Kindern ohne Indikation für eine Sekundärprophylaxe im Rahmen der ersten RSV-Saison erstattungsfähig [7].

Im Dossier erfolgt daher die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe: Kinder vor oder während ihrer ersten RSV-Saison ohne bronchopulmonale Dysplasie, hämodynamisch relevantem Herzfehler, Trisomie 21 oder Frühgeburtlichkeit (GA bis 35 Wochen).

Intervention

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

Komparator

Der G-BA hat beobachtendes Abwarten als zVT festgelegt [12]. Beobachtendes Abwarten ist als Komparator in einer Studie korrekt umgesetzt, sofern keine relevanten Limitierungen bei der Behandlung im Krankheitsfall bestehen und kein Wirkstoff zur RSV-Prophylaxe eingesetzt wird. Die Gabe eines Placebos oder keine Intervention können Varianten für beobachtendes Abwarten als Komparator bei Studien darstellen.

Endpunkte

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

Studientyp

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

Studiendauer

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

Publikationstyp

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-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, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und das EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach Studien zu Nirsevimab durchsucht. Generelle Einschränken 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 Dossiervorlage 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[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

[2] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

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

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor,

falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch wird in der Bewertung berücksichtigt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] 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 Dossiervorlage 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

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

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

Zusätzlich wurden in der Studie MELODY folgende Patientencharakteristika erfasst:

- Abstammung
- Ethnie
- Geburtsgewichtkategorie
- Mehrlingsgeburt

- Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen
- Trisomie 21
- Zystische Fibrose

Für die Studie HARMONIE liegen des Weiteren folgende Patientencharakteristika vor:

- Region
- Gestationsalter
- Neugeborenes
- Zeitpunkt der Geburt

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

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

Tabelle 4-4: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte für die Studien MELODY und HARMONIE

Kategorie	**Endpunkt**
Mortalität	• Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (innerhalb der Sicherheit erhoben)
Morbidität	• RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (nur bei der Studie MELODY)[1] • RSV-bedingte Hospitalisierung • Sehr schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege
Sicherheit[2]	• Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

[1] Es werden alle RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege erfasst, die ambulant oder stationär behandelt wurden. Im vorliegenden Dossier setzt die RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege immer eine ärztliche Behandlung voraus.

[2] 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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

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-%-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 4-17). Alle Auswertungen erfolgen bei den Studien MELODY und HARMONIE jeweils für die Gesamtpopulation der Studie. Der Auswertungszeitraum der dargestellten Endpunkte richtet sich bei beiden Studien nach den präspezifizierten Angaben des Studienprotokolls. Bei der abgeschlossenen Studie MELODY werden für den Sicherheitsendpunkt „UE mit Todesfolge“ alle Ereignisse, die innerhalb des gesamten Behandlungs- und Beobachtungszeitraums und somit bis Tag 511 aufgetreten sind, berücksichtigt. Bei den anderen Sicherheitsendpunkten stellt Tag 361 den letzten Zeitpunkt zur Dokumentation dar. Die Auswertung der Endpunkte der Kategorie Morbidität erfolgt nur während der RSV-Saison und somit bis Tag 151. Bei der Studie HARMONIE werden die Endpunkte in Verbindung mit einer RSV-Infektion aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunkts des Studieneinschlusses der Kinder (vor und während der RSV-Saison) statt eines festen Beobachtungszeitraums von beispielsweise 150 Tagen nur bis zum Data Cut-Off der primären Analyse, dem 28.02.2023, gleichbedeutend mit dem Ende der relevanten RSV-Saison berücksichtigt. Dagegen zählten bei den Sicherheitsendpunkten alle bis Tag 366 bzw. bei den SUE nur für Kinder im Vereinigten Königreich, die weiterhin an der Studie teilnehmen, bis zum Data Cut-Off der Ein-Jahres-Analyse, dem 26.04.2024, aufgetretenen Ereignisse.

Mortalität

Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Patientenrelevanz und Validität

Eine RSV-Infektion kann in schweren Fällen tödlich verlaufen. Das RSV ist weltweit jährlich für 66.000 bis 199.000 Todesfälle bei Kindern unter fünf Jahren verantwortlich [14]. In einer britischen Studie starben ca. 1,7 % der hospitalisierten Kinder mit einer nachgewiesenen RSV-

Infektion trotz der Beatmung und der unterstützenden Therapie im Krankenhaus [15]. Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge sind uneingeschränkt patientenrelevant und valide.

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der UE erfasst. Bei der Studie MELODY werden alle Studienteilnehmer mit einem tödlich verlaufenden UE von Tag 1 bis Tag 511 gezählt. Bei der Studie HARMONIE werden alle Kinder mit einem Ereignis von Tag 1 bis Tag 366 bzw. bis zum Data Cut-Off am 26.04.2024 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, Giemen 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 3C). Der G-BA sieht die ärztlich behandelte RSV-Infektion als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität an [16]. Aufgrund klar definierter, objektiver und dokumentierter Kriterien zur Diagnose einer LRTI und eines Nachweises des RSV per Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) handelt es sich bei der RSV-bedingten LRTI um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung

In der Studie MELODY wurden alle RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 511 (Ende der Beobachtungsphase) erfasst. Die Ärzte überprüften bei allen Kindern, die aufgrund einer Atemwegserkrankung ambulant oder stationär vorstellig wurden, ob die unteren Atemwege betroffen sind und somit eine LRTI vorliegt. Bei einer LRTI mussten Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Giemen) sowie mindestens eines der folgenden Symptome bei der Untersuchung der Kinder dokumentiert worden sein:

- Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate alt: ≥ 40 Atemzüge/min).

- Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: ≤ 1800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von < 95 %, > 1.800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von < 92 %).

- Klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen, inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war.

Kinder mit einer LRTI wurden per RT-PCR im Zentrallabor 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[6]

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 3C). Der G-BA sieht die Hospitalisierung bei einer RSV-Infektion als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität an [16]. Aufgrund klar definierter, objektiver und dokumentierter Kriterien für eine RSV-bedingte Hospitalisierung und eines Nachweises von RSV handelt es sich um einen validen Endpunkt.

<u>MELODY</u>

Operationalisierung

In der Studie MELODY wurden alle RSV-bedingten Hospitalisierungen von Tag 1 bis Tag 511 (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 im Zentrallabor auf eine

[6] 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.

RSV-Infektion getestet werden. Bei einem RSV-Nachweis zählte dieses Ereignis als RSV-bedingte Hospitalisierung. RSV-bedingte Todesfälle (Nachweis mittels einer Autopsie oder aufgrund der Krankheitsgeschichte und der virologischen Evidenz) wurden ebenfalls im Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung erfasst.

Nosokomiale Hospitalisierung

Kinder, die aufgrund einer (nicht-)respiratorischen Erkrankung stationär behandelt wurden und deren RSV-Test negativ war, könnten sich nosokomial und somit während ihres Krankenhausaufenthalts mit dem RSV infiziert haben. Anzeichen einer neu auftretenden LRTI (z. B. Retraktionen oder Atemgeräusche) während der Hospitalisierung und eine objektive Dokumentation der Verschlechterung des respiratorischen Status (neuer Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff, erhöhter Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff bei einer bereits bestehenden Sauerstoffzufuhr aufgrund der neuen Symptome oder Bedarf an einer mechanischen Beatmung) waren die Voraussetzungen für einen Test auf RSV, der innerhalb von etwa zwei Tagen nach der dokumentierten Verschlechterung des respiratorischen Status erfolgen sollte. 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[7]

<u>HARMONIE</u>

Operationalisierung

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

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

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

Darstellung im Dossier

- Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023)[8]

Sehr schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Patientenrelevanz und Validität

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

<u>MELODY</u>

Operationalisierung

Die Operationalisierung erfolgte analog zu der RSV-bedingten Hospitalisierung. Zusätzlich musste Sauerstoff verabreicht oder Flüssigkeit intravenös zugeführt werden.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Kinder mit einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 151[9]

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

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

HARMONIE

Operationalisierung

Die Operationalisierung erfolgt analog zu der RSV-bedingten Hospitalisierung. Zusätzlich muss eine Sauerstoffsättigung < 90 % zu irgendeinem Zeitpunkt während der Hospitalisierung vorliegen und zusätzlicher Sauerstoff verabreicht werden.

Darstellung im Dossier

- Anteil der Kinder mit einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023)[10]

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.

MELODY

Operationalisierung

Die UE wurden einschließlich der schweren UE und SUE von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (maximal 30 Tage vor der Randomisierung an Tag 1) bis Tag 361 erfasst. Abweichend dazu wurden die AESI im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 361 dokumentiert. Im vorliegenden Dossier werden bei allen Endpunkten zur Sicherheit und somit alle UE erst nach Verabreichung der Studienmedikation (ab Tag 1) berücksichtigt. Die Bewertung des Schweregrads der UE basierte auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 galt als schweres UE.

Als SUE wurden Ereignisse definiert, die

- zum Tod führten,
- lebensbedrohlich waren,

[10] Da sich die Fragestellung des Dossiers auf den Zeitraum innerhalb der RSV-Saison bezieht und Infektionen und somit sehr schwere RSV-bedingte LRTI außerhalb dieses Zeitraums eher die Ausnahme darstellen, wird im Rahmen der Auswertung für den Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte LRTI nur der Zeitraum innerhalb der Saison und somit bis zum Ende der RSV-Saison betrachtet.

- zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten (Hospitalisierungen und / oder chirurgische Eingriffe, die vor oder während der Studie geplant wurden, galten nicht als UE, wenn die Erkrankung bereits vor dem Studieneinschluss vorlag, vorausgesetzt, dass sich die Erkrankung während der Studie nicht in unerwarteter Weise verschlechtert hat),

- 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 die einen medizinischen Eingriff erforderten, der eines der vorher definierten Ereignisse verhinderte (Die Entscheidung, ob in dieser Situation eine beschleunigte Meldung angebracht ist, sollte nach medizinischem oder wissenschaftlichem Ermessen getroffen werden. Beispiele für medizinisch bedeutsame Ereignisse sind intensive Behandlungen in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krampfanfällen, die nicht zu einer Hospitalisierung führten).

Zur Klassifikation von UE wurde das Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in der Version 25.1 herangezogen. Zusätzlich wurden in den Studienprotokollen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert.

Darstellung im Dossier

- Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE, Studienabbruch aufgrund UE

- Gründe für UE-bedingte Studienabbrüche auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)

- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossiervorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind

- AESI

<u>HARMONIE</u>

Operationalisierung

In der Studie HARMONIE werden die UE bis Tag 366 dokumentiert. Die SUE werden im Vereinigten Königreich bis Tag 731 erhoben. Ein UE kann einen Schweregrad von I bis III aufweisen, wobei schwere UE durch einen Schweregrad III gekennzeichnet sind. Die Schweregrade zur Bewertung der Intensität der UE basieren auf der „FDA Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, September 2007“ und wurden für die vorliegende Studie angepasst. Die Definition der einzelnen Schweregrade lautet folgendermaßen:

- Schweregrad I: Ein kurzzeitiges UE, das höchstens eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention benötigt. Das Ereignis schränkt grundsätzlich die alltäglichen Aktivitäten nicht ein.

- Schweregrad II: Ein UE, das üblicherweise durch eine entsprechende Behandlung gelindert werden kann. Das Ereignis führt zu Unwohlsein und beeinflusst daher die alltäglichen Aktivitäten, stellt dabei aber weder eine relevante noch eine dauerhafte Gefahr für das Kind dar.

- Schweregrad III: Ein UE, das die alltäglichen Aktivitäten unterbricht, den klinischen Zustand erheblich beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Intervention erfordern kann.

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

Darstellung im Dossier

- Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE, Studienabbruch aufgrund UE

- Gründe für UE-bedingte Studienabbrüche auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)

- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossiervorlage 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[11] 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

[11] 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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[12] 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[13, 11] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

Mit den Studien MELODY und HARMONIE liegen zwei Studien zur Beantwortung der Fragestellung vor, deren Studienpopulation, Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte vergleichbar sind. Hinsichtlich der Studienpopulationen der beiden Studien gilt, dass sowohl in der Studie MELODY als auch in der Studie HARMONIE die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab bei gesunden Früh- und Reifgeborenen untersucht wurde. Die für eine Meta-Analyse notwendige Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen zeigt sich bei einer näheren Betrachtung der Charakteristika der eingeschlossenen Kinder (siehe Tabelle 4-13 und

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

Tabelle 4-14): Jeweils mehr als 85 % der Kinder sind Reifgeborene (GA ≥ 37 Wochen). Bei Studienbeginn sind die Kinder etwa fünf (MELODY) bzw. sechs (HARMONIE) Kilogramm schwer und etwa drei (MELODY) bzw. vier (HARMONIE) Monate alt. Mit Placebo bzw. keiner Intervention wird Nirsevimab in beiden Studien nicht gegen eine pharmakologisch wirksame Substanz verglichen. Mit der RSV-bedingten Hospitalisierung und der Erfassung von unerwünschten Ereignissen liegen vergleichbar erhobene Endpunkte vor. Aus diesen Gründen ist grundsätzlich eine meta-analytische Auswertung der Studien HARMONIE und MELODY sachgerecht.

Bei genauerer Betrachtung fallen einige Unterschiede in den Charakteristika bzw. dem Design der beiden Studien auf, die im Hinblick auf die Meta-Analyse zu berücksichtigen sind. Während es sich bei der Studie MELODY um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie handelt, kennzeichnet die Studie HARMONIE das offene Studiendesign, wobei der Kontroll-Arm keine Intervention erhielt. Ein weiterer Unterschied besteht in dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Gabe der Studienmedikation. Während bei der Studie MELODY alle Kinder zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab bzw. Placebo verabreicht bekommen haben, konnten die Kinder bei der Studie HARMONIE auch während der RSV-Saison eingeschlossen und mit Nirsevimab behandelt werden. Da gemäß Fragestellung die Wirksamkeit von Nirsevimab zur Verhinderung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion während der ersten RSV-Saison zu betrachten ist, ergibt sich ein unterschiedlicher Beobachtungszeitraum für die RSV-bedingten Morbiditätsendpunkte. Bei der Studie HARMONIE wurden im Median zwei Monate der RSV-Saison dokumentiert, während durch die Randomisierung und Nirsevimab- bzw. Placebo-Gabe vor der RSV-Saison bei der Studie MELODY mit der Beobachtung bis Tag 151 die gesamte RSV-Saison betrachtet wird und 151 Tage auch die mediane Beobachtungsdauer bei der Studie MELODY darstellen (siehe Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19). Da es sich bei der vorliegenden Meta-Analyse allerdings um eine aggregierte Analyse handelt, die die Effektschätzer der einzelnen Studien berücksichtigt und für die Berechnung des maßgeblichen Risk Ratios jeweils eine Adjustierung des Offsets der Beobachtungsdauer erfolgte, ist eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien HARMONIE und MELODY trotz Abweichungen bei der Beobachtungsdauer bei den Morbiditätsendpunkten sachgerecht und aussagekräftig.

Auf die Endpunkte zur Kategorie „Sicherheit“ hat das unterschiedliche Studiendesign bezüglich des Einschluss-Zeitpunkts keine Auswirkungen, da bei beiden Studien die Sicherheit über ein Jahr hindurch dokumentiert wurde. Während bei der Studie MELODY mit Ausnahme der Todesfälle alle UE bis Tag 361 erfasst wurden, handelt es sich bei der Studie HARMONIE bei Tag 366 um das Ende der Dokumentation für die UE. Einzig die SUE bei den Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und deren Eltern einer Studienteilnahme über Tag 366 hinaus bis Tag 731 zugestimmt haben, wurden nicht bis Tag 366, sondern bis zum Datenschnitt der Ein-Jahres-Analyse, dem 26.04.2024, erhoben.

Zu beachten ist das hohe Verzerrungspotenzial bei der Studie HARMONIE für die Endpunkte zur Sicherheit aufgrund des offenen Studiendesigns, während das Verzerrungspotenzial in der Studie MELODY als niedrig einzuschätzen ist.

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

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

Abschließend sind die beschriebenen Unterschiede als gering einzustufen; sie stehen einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studien MELODY und HARMONIE nicht entgegen.

Insgesamt erachtet es Sanofi daher als angemessen, die folgenden Endpunkte der Studien MELODY und HARMONIE im Rahmen einer Meta-Analyse zusammenzufassen und für die Betrachtung des Zusatznutzens von Nirsevimab heranzuziehen[14]:

- RSV-bedingte Hospitalisierung
- Sehr schwere RSV-bedingte LRTI
- Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE
- UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossiervorlage beschriebenen Kriterien bei beiden Studien erfüllt sind

Aufgrund der unterschiedlichen Anforderungen und Erfordernisse für die Auswertung der Studien sowie die ggf. abweichenden Verzerrungspotentiale (siehe oben) werden die Effekte zunächst für jede Studie separat berechnet und erst dann im Rahmen einer aggregierten Meta-Analyse zusammengefasst.

Die Meta-Analyse wird für die in den Einzelstudien ermittelten Effektschätzer (RR, OR und RD) durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien (n = 2) wird die Berechnung des Gesamteffektes mittels einer Meta-Analyse mit festen Effekten unter Verwendung der gewichteten inversen-Varianz (inverse-variance weighted method) durchgeführt. Als

[14] Die Endpunkte „UE mit Todesfolge“, „AESI“ und „Studienabbruch aufgrund UE“ werden aufgrund der geringen Anzahl an Kindern mit einem Ereignis nicht meta-analytisch zusammengefasst. Details sind den Ausführungen zu den einzelnen Endpunkten unter Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen. Eine meta-analytische Auswertung für die Subgruppen, die mit den gleichen Subgruppenmerkmalen bei den Studien MELODY und HARMONIE präspezifiziert waren (Geschlecht, Alter bei Randomisierung, Gewicht bei Randomisierung und Gestationsalter), erfolgt, sofern die Vorgaben der Modulvorlage in beiden Einzelstudien erfüllt waren.

Heterogenitätsmaß wird Cochrane‘s Q und der dazugehörige p-Wert berechnet. Weiterhin wurde das Heterogenitätsmaß I^2 ermittelt und die Ergebnisse als Forest Plot visualisiert.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

MELODY

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „RSV-bedingte LRTI“ waren drei Sensitivitätsanalysen vorgesehen. Zwei Sensitivitätsanalysen untersuchten die Robustheit der Ergebnisse durch die Verwendung von verschiedenen Schätzwerten für den Umgang mit interkurrenten Ereignissen, definiert als COVID-19-bezogene Protokollabweichungen oder Abbrüche, die vor Erreichen des primären Wirksamkeitsendpunkts (und vor Tag 151) auftraten. Bei der dritten Sensitivitätsanalyse werden nicht nur die im zentralen Labor nachgewiesenen positiven RSV-Befunde berücksichtigt, sondern alle positiven RT-PCR Ergebnisse für den Endpunkt „RSV-bedingte LRTI“ gezählt. Alle Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit des Endpunkts „RSV-bedingte LRTI“, da sich der im Studienbericht angeführte Effektschätzer Relative-Risiko-Reduktion zwischen der Hauptanalyse und den drei Sensitivitätsanalysen nur in den Nachkommastellen unterscheidet [17]. Deshalb wird auf eine Darstellung der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Dossier verzichtet.

HARMONIE

Für den primären Endpunkt „RSV-bedingte Hospitalisierung“ sowie den sekundären Endpunkt „sehr schwere RSV-bedingte LRTI“ der Studie HARMONIE waren als Sensitivitätsanalyse neben der Berechnung des RR der Inzidenz die Auswertung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells sowie eine Tipping-Point-Analyse vorgesehen. Im vorliegenden Dossier stellt das Poisson-Regressionsmodell die Hauptanalyse für die beiden Morbiditäts-Endpunkte dar, da hiermit die RR als geforderter Effektschätzer berechnet werden kann. Die Tipping-Point-Analyse war zur Bewertung der Auswirkungen der Imputation fehlender Daten unter

Verwendung verschiedener Hypothesen als Sensitivitätsanalyse vorgesehen. Alle Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit des Endpunkts „RSV-bedingte Hospitalisierungen“, da sich unabhängig von der Analyse jeweils die gleiche Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention zeigt [18]. Deshalb wird auf eine Darstellung der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Dossier verzichtet.

Post hoc definierte Sensitivitätsanalyse

Das Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier umfasst die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe hat der G-BA bereits am 15.08.2024 den Beschluss über einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison beschlossen [5]. Zu den Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe gehören unter anderem Kinder mit Trisomie 21 und Frühgeborene mit einem GA bis 35 Wochen.

In die für das vorliegende Dossier relevanten Studien HARMONIE und MELODY wurden auch Frühgeborene mit einem GA ab 29 Wochen (HARMONIE) bzw. 35 Wochen (MELODY) oder mit Trisomie 21 eingeschlossen. Die Anteile dieser Kinder liegen mit 8,7 % (HARMONIE) bzw. 5,2 % (MELODY) bezogen auf die ITT-Population aber jeweils unter 20 % an der Gesamtpopulation, weshalb rein formal keine Betrachtung einer Teilpopulation erfolgen muss [10]. Dennoch wird durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht, ob die Ergebnisse bei den Wirksamkeitsendpunkten auch bei einer alleinigen Betrachtung der Studienpopulation ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind. In der post hoc definierten Sensitivitätsanalyse werden dabei die Endpunkte „RSV-bedingte LRTI“, „RSV-bedingte Hospitalisierung“ und „sehr schwere RSV-bedingte LRTI“ nur für Kinder ohne Trisomie 21 und mit einem GA ab 36 Wochen untersucht.

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.

In den Studienprotokollen der Studien MELODY und HARMONIE wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Wirksamkeit a priori definiert. Diese werden gemäß der Dossiervorlage im vorliegenden Dossier dargestellt. Bei der Studie MELODY wurde zusätzlich mit der Subgruppe „Studienkohorte“ eine weitere Analyse post hoc definiert, um einen Einfluss des Einschlusszeitpunkts in die Studie (primäre Kohorte: vor der COVID-19-Pandemie; Sicherheitskohorte: während der COVID-19-Pandemie ab April 2021) auf die Ergebnisse und eine Verzerrung auf Studienebene auszuschließen. Tabelle 4-5 führt die im Dossier dargestellten Subgruppen auf.

Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal**	
	Studie MELODY	**Studie HARMONIE**
Geschlecht		
Geschlecht	Weiblich Männlich	
Alter		
Alter bei Randomisierung	≤ 3 Monate > 3 bis ≤ 6 Monate > 6 Monate	
Zentrums- und Ländereffekte		
Region	Nördliche Hemisphäre Südliche Hemisphäre	Deutschland Frankreich

Subgruppe	Subgruppenmerkmal	
	Studie MELODY	**Studie HARMONIE**
		Vereinigtes Königreich
Herkunft	Kaukasisch Nichtkaukasisch	Nicht zutreffend
Risikofaktoren[1]		
Gestationsalter	< 37 Wochen ≥ 37 Wochen	
Sonstige Subgruppen		
Geburtsgewicht	≤ 2,5 kg > 2,5 kg	Nicht zutreffend
Körpergewicht an Tag 1	< 5 kg ≥ 5 kg	
Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen	Ja Nein	Nicht zutreffend
Studienkohorte	Primäre Kohorte Sicherheitskohorte	Nicht zutreffend
Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1)	Nicht zutreffend	Vor der RSV-Saison Während der RSV-Saison
Zeitpunkt der Geburt	Nicht zutreffend	Vor der RSV-Saison Während der RSV-Saison

[1] Da Nirsevimab zur Prophylaxe und nicht zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt wird, bestehen keine Subgruppen zu Krankheitsschwere bzw. -stadium. Stattdessen kann die untersuchten Subgruppe 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 eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz und der Interaktion von Subgruppe und Studienarm bei den Endpunkten zur Morbidität ermittelt. Für die Sicherheitsendpunkte bei der Studie MELODY wurde zur Berechnung der Interaktions-p-Werte des Heterogenitätsmaßes Cochrane's Q basierend auf der Analyse des RR verwendet. Bei der Studie HARMONIE wurden die Interaktions-p-Werte der Subgruppen für die Sicherheitsendpunkte mittels eines F-Tests der Behandlung-Subgruppen-Interaktion 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. Hierzu wurde zum einen untersucht, ob die Effekte über mehrere Endpunkte hinweg in konsistenter Weise auftreten und ob sie medizinisch plausibel sind. Die entsprechende Diskussion der Subgruppenergebnisse mit signifikantem Interaktions-p-Wert befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.4. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings

berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt [10]. Bei einem p-Wert von 0,05, wie er für die Subgruppenanalysen angenommen wurde, würde dies rein mathematisch zu einem falsch positiven Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen, in denen de facto keine Effektmodifikation vorliegt, führen. Aus diesem Grund und aufgrund des Umstands, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[15]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[16] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[17] und Rücker (2012)[18] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[19].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

[15] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[16] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[17] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[18] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[19] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[20, 21, 22]

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

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

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

[20] 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.
[21] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[22] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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[1]	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
MELODY (D5290C00004, NCT03979313)	ja	nein[2]	abgeschlossen	510 Tage Studienbeginn: 23.07.2019 Studienende: 21.03.2023 Datenschnitt primäre Analyse bis Tag 361: 11.03.2021 Datenschnitt Sicherheits-Analyse bis Tag 511: 09.08.2021 Datenschnitt finale Analyse: 31.03.2022	• Nirsevimab (50 bzw. 100 mg) • Placebo
HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)	nein	ja	laufend	365 Tage (Frankreich und Deutschland) bzw. 730 Tage (Vereinigtes Königreich) Studienbeginn: 08.08.2022 Datenschnitt primäre Analyse: 28.02.2023 Datenschnitt Ein-Jahres-Analyse: 26.04.2024	• Nirsevimab (50 bzw. 100 mg) • Keine Intervention
CHIMES (D5290C00006, NCT05110261)	nein	nein[2]	laufend	Studienbeginn: 24.11.2021	• Nirsevimab (50 bzw. 100 mg) • Placebo

Studie[1]	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
[1] Dargestellt sind die randomisierten, kontrollierten Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während der ersten RSV-Saison untersuchen, da es sich nur bei diesen Kindern um die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets handelt. [2] AstraZeneca PLC war der ursprüngliche Zulassungsinhaber von Nirsevimab (Beyfortus®) und hat die gekennzeichneten Studien durchgeführt. Sanofi Winthrop Industrie hat die Zulassung zum 01.12.2023 übernommen. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus					

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-6 ist der 02.12.2024.

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
CHIMES	A7

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.

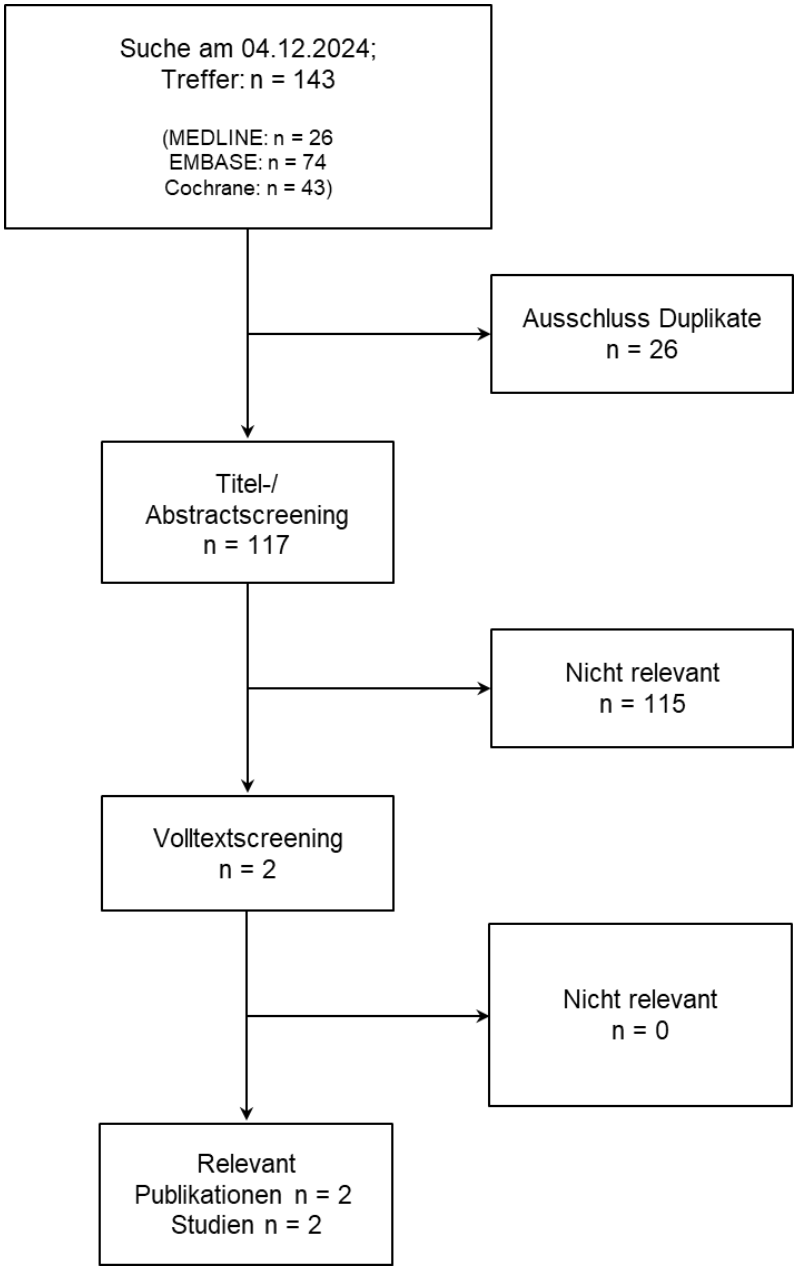


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 04.12.2024 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 117 Treffer für das Titel- / Abstractscreening. Hierbei wurden 115 Treffer als nicht relevant eingestuft, während zwei Publikationen im Volltext

geprüft wurden. Im Ergebnis wurde eine Publikation identifiziert, die sich auf die im Dossier dargestellte Studie HARMONIE bezieht. Die zweite relevante Publikation thematisiert die ebenfalls im Dossier dargestellte Studie MELODY.

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[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MELODY	NCT03979313 [19] EUCTR 2019-000114-11 [20] WHO ICTRP NCT03979313 [21]	ja	ja	abgeschlossen
HARMONIE	NCT05437510 [22] EUCTR 2022-000099-20 [23] WHO-ICTRP NCT05437510 [24]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 03.12.2024 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/ Studienergebnis-datenbank 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**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
MELODY	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab [25][1]	ja	ja	ja
HARMONIE	Nirsevimab: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Modul 4A [26][2]	ja	ja	ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

[1] Der Beschluss zum Therapiehinweis bezüglich „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper" beinhaltet keine Ergebnisse bzw. Studien zu Nirsevimab, die nicht bereits in den vorherigen Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert wurden.

[2] Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Nirsevimab bei „Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus während ihrer ersten RSV-Saison" beinhaltet keine Ergebnisse bzw. Informationen der Studie HARMONIE, die auf die vorliegende Zielpopulation zu übertragen sind.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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 03.12.2024 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[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
MELODY (D5290C00004, NCT03979313)	ja	nein[1]	nein	ja [17, 27, 28]	ja [19-21]	ja [29]
HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)	nein	ja	nein	ja [18, 30]	ja [22-24]	ja [31]

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

[1] AstraZeneca PLC war der ursprüngliche Zulassungsinhaber von Nirsevimab (Beyfortus®) und hat die gekennzeichnete Studie durchgeführt. Sanofi Winthrop Industrie hat die Zulassung zum 01.12.2023 übernommen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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**
MELODY (D5290C00004, NCT03979313)	RCT, doppelblind, parallel	Gesunde späte Frühgeborene und Reifgeborene (GA ≥ 35 Wochen) vor ihrer ersten RSV-Saison	Nirsevimab (n = 2009) Einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab an Tag 1: • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht • 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht Placebo (n = 1003) Einmalige intramuskuläre Injektion von Placebo an Tag 1	Behandlungsdauer: 1 Tag Beobachtungsdauer: bis Tag 511 Studiendauer: 510 Tage Studienende: 21.03.2023	Weltweit in 211 Studienzentren in 31 Ländern 07/2019–03/2023	Primärer Endpunkt: • RSV-bedingte LRTI Sekundäre Endpunkte: • RSV-bedingte Hospitalisierung • Sicherheit
HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)	RCT, offen, parallel	Gesunde Kinder im ersten Lebensjahr mit einem GA ≥ 29 Wochen	Nirsevimab (n = 4.038) Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1: • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht • 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht Keine Intervention (n = 4.019)	Behandlungsdauer: 1 Tag Beobachtungsdauer: bis Tag 366 (+ 14 Tage) in Frankreich und Deutschland bzw. bis Tag 731 (+ 14 Tage) im Vereinigten Königreich Studiendauer: 365 Tage (Frankreich und Deutschland) bzw. 730 Tage (Vereinigtes Königreich)	In 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und Vereinigtes Königreich 08/2022–laufend	Primärer Endpunkt: • RSV-bedingte Hospitalisierung Sekundäre Endpunkte: • Sehr schwere RSV-bedingte LRTI • Sicherheit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, ver-blindet/offen, paral-lel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteris-tika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre End-punkte**
				Datenschnitt der primären Analyse: 28.02.2023 Datenschnitt der Ein-Jahres-Analyse: 26.04.2024		
GA: Gestationsalter; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus						

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

Studie	Intervention	Kontrolle
MELODY[1] (D5290C00004, NCT03979313)	Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1: • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht	Einmalige intramuskuläre Injektion von Placebo an Tag 1
HARMONIE[2] (VAS00006, NCT05437510)	Einmalige intramuskuläre Injektion von Nirsevimab an Tag 1: • 50 mg Nirsevimab bei Kindern < 5 kg Körpergewicht • 100 mg Nirsevimab bei Kindern ≥ 5 kg Körpergewicht	Keine Intervention

[1] Bei der Studie wurden keine Vorgaben zur Therapie von RSV-bedingten LRTI gemacht, sodass eine bestmögliche Behandlung der Symptome der Infektion gewährleistet war.

[2] Das Studienprotokoll erlaubte mit Ausnahme der in den Ausschlusskriterien genannten Therapien jegliche Begleitbehandlung und Therapie.

LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

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

Studie MELODY – ITT-Population	**Nirsevimab**	**Placebo**
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	**2009**	**1003**
Alter [Monate] bei Randomisierung; N*	2009	1003
Mittelwert (SD)	2,905 (2,220)	2,918 (2,274)
Median (min; max)	2,530 (0,00; 11,86)	2,497 (0,03; 14)
Alterskategorie (Stratum); n (%)		
≤ 3 Monate	1190 (59,2)	588 (58,6)
> 3 bis ≤ 6 Monate	636 (31,7)	323 (32,2)
> 6 Monate	183 (9,1)	92 (9,2)
Alterskategorie (Gruppe); n (%)		
< 28 Tage	434 (21,6)	221 (22,0)
< 9 Monate	1978 (98,5)	983 (98,0)
≥ 9 Monate	31 (1,5)	20 (2,0)
Geschlecht; n (%)		
Männlich	1071 (53,3)	503 (50,1)
Weiblich	938 (46,7)	500 (49,9)
Abstammung; n (%)		
Indigen (Amerika / Alaska)	92 (4,6)	52 (5,2)
Asiatisch	109 (5,4)	50 (5,0)
Schwarz / Afroamerikanisch	299 (14,9)	138 (13,8)
Indigen (Hawaii / Pazifische Inseln)	15 (0,7)	8 (0,8)
Weiß	1052 (52,4)	541 (53,9)
Andere	420 (20,9)	206 (20,5)
Divers	19 (0,9)	8 (0,8)
Ethnie; n (%)		
Hispanisch / Latino	678 (33,8)	335 (33,5)
Nichthispanisch / Nichtlatino	1327 (66,2)	666 (66,5)
Körpergewicht [kg] an Tag 1; N*	2006	1003
Mittelwert (SD)	5,57 (1,861)	5,57 (1,838)
Median (min; max)	5,50 (1,8; 11,5)	5,60 (1,9; 11,5)

Studie MELODY – ITT-Population	**Nirsevimab**	**Placebo**
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	**2009**	**1003**
Gewichtskategorie an Tag 1; n (%)		
< 2,5 kg	48 (2,4)	25 (2,5)
< 5 kg	800 (39,9)	392 (39,1)
≥ 5 kg	1206 (60,1)	611 (60,9)
Geburtsgewichtskategorie; n (%)		
≤ 2,5 kg	272 (13,5)	140 (14,0)
> 2,5 kg	1736 (86,5)	863 (86,0)
GA-Kategorie; n (%)		
≥ 35 bis < 37 Wochen	239 (11,9)	122 (12,2)
≥ 37 Wochen	1769 (88,1)	880 (87,8)
Mehrlingsgeburt; n (%)		
Ja	163 (8,1)	71 (7,1)
Nein	1845 (91,9)	932 (92,9)
Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen; n (%)		
Ja	159 (7,9)	69 (6,9)
Nein	1849 (92,1)	934 (93,1)
Trisomie 21; n (%)		
Ja	4 (0,2)	0 (0,0)
Nein	2004 (99,8)	1003 (100,0)
Zystische Fibrose; n (%)		
Ja	3 (0,1)	1 (0,1)
Nein	2005 (99,9)	1002 (99,9)
Medizinische Vorgeschichte[1]		
Kinder mit einem dokumentierten, medizinischen Ereignis; n (%)	625 (31,1)	341 (34,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; n (%)	117 (5,8)	66 (6,6)

Studie MELODY – ITT-Population	**Nirsevimab**	**Placebo**
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	**2009**	**1003**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; n (%)	147 (7,3)	83 (8,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; n (%)	86 (4,3)	56 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%)	93 (4,6)	68 (6,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; n (%)	102 (5,1)	52 (5,2)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen; n (%) PT: Gelbsucht Neugeborenes; n (%)	114 (5,7) 94 (4,7)	69 (6,9) 60 (6,0)

[1] Dargestellt sind alle SOC und PT, die bei mehr als 5 % der Kinder im Nirsevimab- und / oder Placebo-Arm vorgelegen haben.

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 mit einem Ereignis; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (HARMONIE) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie HARMONIE – ITT-Population	**Nirsevimab**	**Keine Intervention**
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	**4038**	**4019**
Alter [Monate] bei Randomisierung; N* Mittelwert (SD) Median (min; max)	4038 4,53 (3,342) 4,00 (0,0; 12,0)	4019 4,48 (3,294) 4,00 (0,0; 12,0)
Alterskategorie; n (%) ≤ 3 Monate > 3 bis ≤ 6 Monate > 6 Monate	 1962 (48,6) 959 (23,7) 1117 (27,7)	 1953 (48,6) 954 (23,7) 1112 (27,7)
Geschlecht; n (%) Männlich Weiblich	 2088 (51,7) 1950 (48,3)	 2107 (52,4) 1912 (47,6)

Studie HARMONIE – ITT-Population	**Nirsevimab**	**Keine Intervention**
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	**4038**	**4019**
Region; n (%)		
Frankreich	1090 (27,0)	1087 (27,0)
Deutschland	896 (22,2)	893 (22,2)
Vereinigtes Königreich	2052 (50,8)	2039 (50,7)
Körpergewicht [kg] an Tag 1; N*	4038	4019
Mittelwert (SD)	5,97 (2,299)	5,93 (2,261)
Median (min; max)	5,80 (1,5; 14,4)	5,80 (1,2; 15,0)
Gewichtskategorie an Tag 1; n (%)		
< 2,5 kg	146 (3,6)	164 (4,1)
≥ 2,5 kg	3892 (96,4)	3855 (95,9)
Gewichtskategorie an Tag 1; n (%)		
< 5 kg	1537 (38,1)	1521 (37,8)
≥ 5 kg	2501 (61,9)	2498 (62,2)
GA [Wochen]; N*	4005	3973
Mittelwert (SD)	38,84 (2,280)	38,85 (2,242)
Median (min; max)	39,29 (28,4; 42,4)	39,29 (28,4; 43,0)
GA-Kategorie; n (%)		
< 37 Wochen	567 (14,0)	543 (13,5)
≥ 37 Wochen	3438 (85,1)	3430 (85,3)
Missing	33 (0,8)	46 (1,1)
Neugeborenes[1]; n (%)		
Ja	946 (23,4)	963 (24,0)
Nein	3092 (76,6)	3056 (76,0)
Zeitpunkt der Geburt; n (%)		
Außerhalb der RSV-Saison[2]	2001 (49,6)	2026 (50,4)
Innerhalb der RSV-Saison[2]	2037 (50,4)	1993 (49,6)
Medizinische Vorgeschichte[3]		
Kinder mit einem dokumentierten, medizinischen Ereignis; n (%)	1086 (26,9)	1089 (27,1)

Studie HARMONIE – ITT-Population	**Nirsevimab**	**Keine Intervention**
Anzahl Kinder in der ITT-Population; N	**4038**	**4019**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%)	434 (10,7)	445 (11,1)

[1] Zu den Neugeborenen zählten alle Kinder, die maximal 28 Tage alt waren.

[2] Die RSV-Saison begann 2022 im Vereinigten Königreich in Kalenderwoche 36, in Frankreich in Kalenderwoche 37 und in Deutschland in Kalenderwoche 41. Das Ende der RSV-Saison stellte bei allen drei Ländern der Data Cut-Off und somit der 28.02.2023 dar.

[3] Dargestellt sind alle SOC und PT, die bei mehr als 5 % der Kinder im Nirsevimab- und / oder Keine-Intervention-Arm vorgelegen haben.

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; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class

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 MELODY

Studiendesign

Die Studie MELODY (D5290C00004; NCT03979313) ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Zwischen Juli 2019 und März 2023 wurde in 211 Studienzentren verteilt auf 31 Länder die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Die Studie schloss gesunde Kinder mit einem GA ab 35 Wochen ein. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 in den Nirsevimab- oder Placebo-Arm randomisiert. Als Stratifizierungsfaktoren dienten die Hemisphäre (nördliche und südliche) und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Die in Tabelle 4-13 präsentierten demografischen Charakteristika und medizinische Vorgeschichte verdeutlichen die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme und somit die erfolgreiche Randomisierung. Die beiden Studienarme setzen sich dabei aus der primären Kohorte und der Sicherheitskohorte zusammen. Die primäre Kohorte umfasst alle Kinder, die für die RSV-Saison 2019/2020 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2020 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. Ab dem 15.03.2020 wurden aufgrund der Covid-19-Pandemie keine weiteren Kinder eingeschlossen – der Studieneinschluss von Kindern begann erst wieder am 09.04.2021 in der südlichen Hemisphäre. Die Kinder, die für diese RSV-Saison der südlichen Hemisphäre sowie für die RSV-Saison 2021/2022 der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen worden sind, wurden der Sicherheitskohorte zugeordnet[23]. Die Charakteristika der beiden Kohorten sind vergleichbar, da die Unterbrechung des Studieneinschlusses keinen Einfluss auf die Randomisierung und Verblindung hatte. Aus diesem Grund erfolgt im vorliegenden Dossier eine Auswertung der gesamten Studienpopulation ohne Unterteilung in „primäre Kohorte“ und „Sicherheitskohorte“, da diese rein auf zulassungsabhängigen Gründen beruhte. Um

[23] Im Studienbericht der finalen Analyse der Studie MELODY wird an mehreren Stellen die Zusammensetzung der Sicherheitskohorte fälschlicherweise mit der RSV-Saison 2020/2021 der nördlichen Hemisphäre und der RSV-Saison 2021 der südlichen Hemisphäre angegeben. Die korrekten Angaben sind der Ausführung auf Seite 41 zu entnehmen [17].

sicherzustellen, dass die Zuordnung der Kinder in die primäre Kohorte und in die Sicherheitskohorte keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, wurde die post hoc definierte Subgruppe „Studienkohorte“ untersucht (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Auswertung der gesamten Studienpopulation bietet den bestmöglichen Informationsgehalt.

Studienzeitraum

Bis zu 30 Tage vor der Randomisierung und dem Studienbeginn wurden die Kinder untersucht und bei Erfüllung der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Am Tag der Randomisierung (Tag 1) – gleichbedeutend mit der Behandlungsphase – wurden die Baseline-Charakteristika erfasst und die Kinder erhielten einmalig ihre zugeordnete Studienmedikation (Nirsevimab oder Placebo). Danach begann die Beobachtungsphase, die durch Untersuchungen an Tag 15, Tag 31, Tag 91, Tag 151 und Tag 361 sowie telefonischem Kontakt alle zwei Wochen zwischen Tag 1 und Tag 151 sowie Tag 361 und Tag 511 und monatlich zwischen Tag 151 und Tag 361 gekennzeichnet war. Mit einem Telefonat an Tag 511 endete die Studie MELODY.

Die Studie MELODY sah eine primäre Analyse, eine Sicherheitsanalyse und eine finale Analyse vor. Die primäre Analyse erfolgte, sobald die Kinder der primären Kohorte Tag 361 abgeschlossen hatten. Für die Sicherheitsanalyse mussten die Kinder der Sicherheitskohorte bis mindestens Tag 151 beobachtet worden sein. Die finale Analyse erfolgte, sobald alle Kinder Tag 511 abgeschlossen hatten, und beinhaltet somit alle in der Studie gesammelten Daten. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der finalen Analyse mit dem Studienbericht vom 20.06.2023 präsentiert, da diese die Ergebnisse der primären Analyse und der Sicherheitsanalyse beinhaltet. Durch eine separate Darstellung der primären Analyse und der Sicherheitsanalyse würden sich keine weiteren Erkenntnisse ergeben, sodass hierauf verzichtet wird.

Studienpopulation

Gesunde Kinder unter einem Jahr und vor ihrer ersten RSV-Saison mit einem GA ab 35 Wochen konnten an der Studie MELODY teilnehmen. Als Studienausschlusskriterium galt eine Palivizumab-Eignung nach lokalen Richtlinien.

Insgesamt wurden 3.319 Kinder auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft. 307 Kinder wurden nach der Eingangsuntersuchung ausgeschlossen, sodass 3.012 Kinder in den Placebo-Arm (1003 Kinder) oder Nirsevimab-Arm (2009 Kinder) randomisiert und final 996 Kinder mit Placebo und 1998 Kinder mit Nirsevimab behandelt wurden. Bezogen auf die primäre Kohorte wurden insgesamt 1490 Kinder (Placebo-Arm: 496 Kinder; Nirsevimab-Arm: 994 Kinder) randomisiert. Innerhalb der Sicherheitskohorte wurden 1522 Kinder randomisiert, wobei 507 Kinder für eine Placebo-Injektion und 1015 Kinder für eine Nirsevimab-Injektion vorgesehen waren.

Eignung der Studienpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im vorliegenden Dossier handelt es sich bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-

Saison um die Zielpopulation. Daher sind alle Kinder, die sich vor bzw. in ihrer RSV-Saison befinden und die weder an einer bronchopulmonalen Dysplasie, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler oder Trisomie 21 leiden und die ein GA von über 36 Wochen aufweisen, zu berücksichtigen. Die Studie MELODY schloss gesunde Kinder mit einem GA ab 35 Wochen ein, die vor ihrer ersten RSV-Saison standen. Da Kinder mit den Komorbiditäten bronchopulmonale Dysplasie und hämodynamisch relevantem Herzfehler von der Studie ausgeschlossen waren und nur 156 (5,08 %) Kinder an Trisomie 21 litten oder ein GA von 35 Wochen aufwiesen, ist die Gesamtpopulation der Studie MELODY in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Ableitung eines Zusatznutzens von Nirsevimab bei allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe geeignet [10].

Gemäß Studienprotokoll konnten Kinder bei Auftreten einer RSV-bedingten Infektion die bestmögliche Therapie erhalten. Mit Ausnahme von der in den Ausschlusskriterien genannten Therapie waren alle (Begleit-)Behandlungen erlaubt. Somit ist mit Placebo die vom G-BA festgelegte zVT beobachtendes Abwarten für die Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe korrekt umgesetzt [12] und die Studie MELODY kann vollumfänglich für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden.

Charakteristika der Population der Studie MELODY

Die Zuordnung und Randomisierung der an der Studie MELODY teilnehmenden Kinder führte zu einer Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika und der medizinischen Vorgeschichte zwischen dem Nirsevimab- und Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-13). Zusammenfassend ist die Studienpopulation aufgrund der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme und der beschriebenen Baseline-Charakteristika dazu geeignet, valide Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber Placebo als Umsetzung des beobachtenden Abwartens abzuleiten.

Die Kinder waren unabhängig von der Zuteilung zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa drei Monate alt und wogen durchschnittlich 5,6 kg. Ebenfalls hinsichtlich der Abstammung (ca. 53 % weiß) und Ethnie (ca. 66 % Nichthispanisch / Nichtlatino) waren der Nirsevimab- und Placebo-Arm vergleichbar. Die Geschlechterverteilung war in beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Bei beiden Behandlungsarmen wogen die Kinder bei der Geburt mehrheitlich über 2,5 kg und ca. 88 % wiesen ein GA von 37 Wochen oder mehr auf. Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt den guten Gesundheitsstatus der Kinder wider. Die aufgeführten SOC und PT, die zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar auftreten, können überwiegend mit ca. 8 % der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und mit jeweils ca. 6 % den SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen“ zugeordnet werden. Insgesamt wurden sowohl im Nirsevimab- als auch im Placebo-Arm lediglich bei etwa einem Drittel der Kinder ein medizinisches Ereignis dokumentiert, wodurch wie bei den Baseline-Charakteristika kein maßgeblicher Einfluss der medizinischen Vorgeschichte auf die Ergebnisse der Studie besteht.

Intervention

Die einmalige Gabe der Studienmedikation erfolgte verblindet an Tag 1, sodass die Kinder 0,5 ml (Körpergewicht < 5 kg) bzw. 1,0 ml (Körpergewicht ≥ 5 kg) einer farblosen Flüssigkeit intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels injiziert bekommen haben: Bei den Kindern des Nirsevimab-Arms handelte es sich um 50 mg bzw. 100 mg des monoklonalen Antikörpers, während die Kinder im Placebo-Arm das äquivalente Volumen an Kochsalzlösung als Studienmedikation erhalten haben. Sieben Kinder, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden, und elf Kinder, die dem Nirsevimab-Arm angehörten, haben keine Studienmedikation erhalten. Einem Kinder wurde irrtümlicherweise Placebo anstelle von Nirsevimab injiziert. Insgesamt ergeben sich allerdings keine größeren Abweichungen bezüglich der randomisierten und behandelten Studienpopulation.

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

Studienendpunkte

Das primäre Zielkriterium der Studie MELODY war die Bewertung der Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo. Bei dem primären Endpunkt handelte es sich daher um die Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI während der fünfmonatigen RSV-Saison. Neben den weiteren Wirksamkeitsendpunkten RSV-bedingte Hospitalisierung und sehr schwere RSV-bedingte LRTI wurden während des Studienverlaufs unter anderem ebenfalls die Sicherheitsendpunkte erhoben. Da sowohl im Nirsevimab- als auch im Placebo-Arm über 92 % der Kinder die Studie abgeschlossen und über 96 % der Kinder Tag 361 erreicht haben (siehe Abbildung 4-57), erfolgt aufgrund der vergleichbaren Studiendauer die Auswertung der Endpunkte mittels binärer Analysen. Die übereinstimmenden Beobachtungsdauern sowie die präspezifizierten Zeitpunkte der Visiten und telefonischen Abfragen zur Erfassung der endpunktrelevanten Parameter stellen eine valide Erhebung der Endpunkte sicher.

Die präspezifizierten Auswertungen der einzelnen Endpunkte in der finalen Analyse der Studie MELODY basierten auf unterschiedlichen Studienpopulationen. Während für die Sicherheitsendpunkte die gesamte As-Treated-Population herangezogen wurde, basierte die primäre Wirksamkeitsanalyse (RSV-bedingte LRTI) auf der ITT-Population der primären Kohorte. Die Hauptanalyse für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung basierte auf einer gepoolten Auswertung der Studien MELODY und D5290C00003. Der Grund für diese Hauptanalysen beim primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkt war die Annahme, dass bei einer Berücksichtigung der Sicherheitskohorte durch die vermutete niedrige Inzidenz während der COVID-19-Pandemie die Endpunkte nicht mehr ausreichend gepowert sind. Eine Auswertung der gesamten ITT-Population bei den Endpunkten RSV-bedingte LRTI, RSV-

bedingte Hospitalisierung und sehr schwere RSV-bedingte LRTI erfolgte daher lediglich explorativ.

Im vorliegenden Dossier basieren alle Auswertungen auf der gesamten Studienpopulation, da diese Analysen den höchsten Informationsgehalt bieten. Eine gepoolte Analyse mit der Studie D5290C00003 bei dem Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung ist nicht angezeigt, da die Studie mit Frühgeborenen mit einem GA von 29 bis 34 Wochen nicht die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers abbildet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie MELODY handelt es sich um eine multizentrische Studie, die in 31 Ländern durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich überwiegend um europäische und nord-amerikanische Länder, sodass 74 % der Studienzentren in Europa, den USA und Kanada lagen. Die Gesundheitsversorgung und sozialen Strukturen dieser Länder sind mit Deutschland vergleichbar. Die Ergebnisse der Studie MELODY können daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Studie HARMONIE

Studiendesign

Die Studie HARMONIE (NCT05437510) ist eine laufende, europäische, randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie. Am 08.08.2022 begann die Studie, die in 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird und die die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu keiner Intervention bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Die Studie schloss gesunde Kinder mit einem GA ab 29 Wochen ein, die nicht für Palivizumab geeignet waren. Die Kinder wurden im Verhältnis 1:1 in den Nirsevimab- oder Kontroll-Arm randomisiert. Als Stratifizierungsfaktoren diente das Land (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich) und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Die in Tabelle 4-14 präsentierten demografischen Charakteristika und medizinische Vorgeschichte verdeutlichen die Vergleichbarkeit der beiden Studienarmen und somit die erfolgreiche Randomisierung.

Studienzeitraum

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

Für die Studie HARMONIE sind eine primäre, eine Ein-Jahres-Analyse und eine Zwei-Jahres-Analyse geplant. Die primäre Analyse erfolgte, sobald mindestens 61 Ereignisse einer RSV-bedingten Hospitalisierung berichtet wurden. Alle bis zum Data Cut-Off am 28.02.2023 und somit dem Ende der RSV-Saison 2022/2023 dokumentierten und verfügbaren Daten wurden für die primäre Analyse ausgewertet. Die Ein-Jahres-Analyse wurde nach dem Abschluss des zwölfmonatigen Follow-ups zur Erhebung der Sicherheit durchgeführt. Dies ist gleichbedeutend mit dem Studienende in Frankreich und Deutschland. Die Zwei-Jahres-Analyse soll erfolgen, sobald die Kinder im Vereinigten Königreich das nur hier durchgeführte 24-monatige Follow-up zur Sicherheit abgeschlossen haben und beinhaltet somit alle in der Studie gesammelten Daten. Im vorliegenden Dossier werden einzig die Ergebnisse der Ein-Jahres-Analyse mit dem Studienbericht vom 02.07.2024 (inklusive Erratum zum Studienbericht vom 12.09.2024) präsentiert, da die separate Darstellung der primären Analyse keinen Erkenntnisgewinn darstellt. Die Zwei-Jahres-Analyse liegt dagegen noch nicht vor, da die Studie noch nicht abgeschlossen ist.

Studienpopulation

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

Insgesamt wurden 8.119 Kinder auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft und im Anschluss 8.057 Kinder in den Kontroll-Arm (4.019 Kinder) oder Nirsevimab-Arm (4.038 Kinder) randomisiert. Final wurden 4.016 Kinder mit Nirsevimab behandelt.

Eignung der Studienpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im vorliegenden Dossier handelt es sich bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison um die Zielpopulation. Daher sind alle Kinder, die sich vor bzw. in ihrer RSV-Saison befinden und die weder an einer bronchopulmonalen Dysplasie, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler oder Trisomie 21 leiden und die ein GA von über 36 Wochen aufweisen, zu berücksichtigen. Die Studie HARMONIE schloss Kinder ohne Eignung für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab (gleichbedeutend mit Kindern ohne bronchopulmonale Dysplasie und hämodynamisch relevantem Herzfehler) mit einem GA ab 29 Wochen ein, die sich vor oder in ihrer ersten RSV-Saison befanden. Da Kinder mit den Komorbiditäten bronchopulmonale Dysplasie und hämodynamisch relevanter Herzfehler von der Studie ausgeschlossen waren und nur 712 (8,84 %) Kinder an Trisomie 21 litten oder ein GA von ≤ 35 Wochen aufwiesen, ist die Gesamtpopulation der Studie HARMONIE in Übereinstimmung mit dem IQWiG-Methodenpapier für die Ableitung eines Zusatznutzens von Nirsevimab bei allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe geeignet [10].

Gemäß Studienprotokoll konnten Kinder bei Auftreten einer RSV-bedingten Infektion die bestmögliche Therapie erhalten. Mit Ausnahme von der in den Ausschlusskriterien genannten Therapie waren alle (Begleit-)Behandlungen erlaubt. Somit ist mit keiner Intervention die vom G-BA festgelegte zVT beobachtendes Abwarten für die Kinder ohne Indikation zur

Sekundärprophylaxe korrekt umgesetzt [12] und die Studie HARMONIE kann vollumfänglich für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden.

Charakteristika der Population der Studie HARMONIE

Die Zuordnung und Randomisierung der an der Studie HARMONIE teilnehmenden Kinder führte zu einer Vergleichbarkeit der Baseline-Charakteristika und der medizinischen Vorgeschichte zwischen dem Nirsevimab- und dem Kontroll-Arm (siehe Tabelle 4-14). Zusammenfassend ist die Studienpopulation aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienarme und der beschriebenen Baseline-Charakteristika dazu geeignet, valide Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention als Umsetzung des beobachtenden Abwartens abzuleiten.

Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Randomisierung durchschnittlich viereinhalb Monate alt und wogen etwa 6 kg. Ebenfalls hinsichtlich der Verteilung auf die drei Länder sind die beiden Studienarme vergleichbar; etwa die Hälfte der Kinder wurde im Vereinigten Königreich eingeschlossen und etwa 22 % der Kinder nahmen in Deutschland an der Studie teil. Die Geschlechterverteilung ist in beiden Studienarmen ausgewogen. Bezüglich des durchschnittlichen GA (jeweils 39 Wochen) und des Anteils an Neugeborenen (jeweils ca. 24 %) zum Zeitpunkt der Randomisierung sind die Studienarme vergleichbar.

Die medizinische Vorgeschichte in Form der Auflistung der häufigsten dokumentierten Ereignisse der Kinder vor Studienbeginn spiegelt den guten Gesundheitsstatus der Kinder wider. Außer der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die mit ca. 11 % in beiden Studienarmen vergleichbar dokumentiert wurde, tritt keine weitere SOC und kein PT bei mehr als 5 % der Kinder auf. Insgesamt wurden sowohl im Nirsevimab- als auch im Kontroll-Arm lediglich bei etwa einem Viertel der Kinder ein medizinisches Ereignis dokumentiert, wodurch wie bei den Baseline-Charakteristika kein maßgeblicher Einfluss der medizinischen Vorgeschichte auf die Ergebnisse der Studie besteht.

Intervention

Die Studie HARMONIE weist ein offenes Studiendesign auf, sodass im Kontroll-Arm keine Intervention erfolgt und nur die Kinder im Nirsevimab-Arm behandelt werden. Nirsevimab wird im Anschluss an die Randomisierung an Tag 1 in einer Dosierung von 50 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht unter fünf Kilogramm und von 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm injiziert. Entgegen der Randomisierung wurden 23 Kinder des Nirsevimab-Arms der Studienpopulation nicht immunisiert und ein Kind des Kontroll-Arms erhielt fälschlicherweise Nirsevimab.

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

Studienendpunkte

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

Da sowohl im Nirsevimab- als auch im Kontroll-Arm über 92 % der Kinder die Studie abgeschlossen haben bzw. im Vereinigten Königreich über Tag 366 hinaus an der Studie teilnehmen konnten (siehe Abbildung 4-58), erfolgt aufgrund der vergleichbaren Studiendauer die Auswertung der Endpunkte mittels binärer Analysen. Die übereinstimmenden Studiendauern sowie die Endpunkterhebung mittels eDiary bzw. einer sofortigen Kontaktaufnahme bei einer Hospitalisierung, einer ärztlichen Behandlung aufgrund eines UE und des Auftretens eines SUE stellen eine valide Erhebung der Endpunkte bei diesem Studiendesign sicher.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine multizentrische Studie, die in Frankreich, Deutschland und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird. Die Beschränkung auf diese drei Länder garantiert eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, da 22 % der Kinder in Deutschland in die Studie eingeschlossen wurde und auch bei den anderen 78 % durch ihre Teilnahme im Vereinigten Königreich und in Frankreich eine mit Deutschland vergleichbare Gesundheitsversorgung und mit ähnlichen sozialen Strukturen gewährleistet sind. Die Ergebnisse können daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MELODY	ja	ja	ja	ja	ja	ja[1]	niedrig
HARMONIE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig[2]

[1] Wie im Abschnitt zum Studiendesign (Seite 73) der Studie MELODY beschrieben, wurde die Studie ohne Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial aufgrund der COVID-19-Pandemie unterbrochen. Die Subgruppeanalyse „primäre Kohorte vs. Sicherheitskohorte“ zeigte keine Effektmodifikation bezüglich der Studienkohorte und somit des Einschlusses der Kinder vor oder nach Beginn der COVID-19-Pandemie (siehe Tabelle 4-46).

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MELODY handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte mithilfe des Interactive Web Response Systems (IWRS). Sowohl das Studienpersonal als auch die Kinder und ihre Eltern / betreuenden Personen waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung Daher ist das Verzerrungspotenzial der Studie MELODY als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie

dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT MELODY und HARMONIE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität			Sicherheit[1]					
	RSV-bedingte LRTI	RSV-bedingte Hospitalisierung	Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	UE mit Todesfolge	UE	Schwere UE	SUE	AESI	Studienabbruch aufgrund UE
MELODY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
HARMONIE	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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

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

Dargestellte (Analyse-)Populationen

Die Populationen der Studien MELODY und HARMONIE können jeweils, wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, uneingeschränkt zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe herangezogen werden.

Die Auswertung der Ergebnisse der Studie MELODY 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 Interventions- bzw. Komparator-Arm allein auf der Zuordnung bei der Randomisierung beruhte. Im Gegensatz dazu werden bei der As-Treated-Population alle Kinder entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung betrachtet.

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

Bei der Studie MELODY wurden insgesamt 2009 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 1003 Kinder in den Placebo-Arm randomisiert, die somit die ITT-Population darstellen. Da im Nirsevimab-Arm ein Kind fälschlicherweise Placebo erhielt und zudem elf Kinder im Nirsevimab-Arm und sieben Kinder im Placebo-Arm keine Studienmedikation erhalten haben, zählen bei der As-Treated-Population 1997 Kinder zum Nirsevimab-Arm und 997 Kinder zum Placebo-Arm.

Innerhalb der Studie HARMONIE wurden insgesamt 4038 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 4019 Kinder in den Kontroll-Arm randomisiert, die somit die ITT-Population darstellen. Da im Kontroll-Arm ein Kind fälschlicherweise Nirsevimab erhielt und zudem 23 Kinder im Nirsevimab-Arm keine Studienmedikation erhalten haben, zählen bei der As-Treated-Population 4016 Kinder zum Nirsevimab-Arm und 4018 Kinder zum Kontroll-Arm.

Tabelle 4-17: Übersicht der im Dossier dargestellten Analyse-Populationen der berücksichtigten Studien

Bezeichnung	Anzahl der Kinder in der ITT-Population	Anzahl der Kinder in der As-Treated-Population
MELODY	Nirsevimab, N = 2009 Placebo, N = 1003	Nirsevimab, N = 1997 Placebo, N = 997
HARMONIE	Nirsevimab, N = 4038 Keine Intervention, N = 4019	Nirsevimab, N = 4016 Keine Intervention, N = 4018
ITT: Intention To Treat; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder		

Beobachtungsdauer während der ersten RSV-Saison

In den Studien MELODY und HARMONIE wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien „Morbidität“ und „Sicherheit“ erhoben. Bei der Sicherheit wurden die UE, die innerhalb eines Jahres (MELODY: 360 Tage; HARMONIE: 365 Tage) bei den Kindern auftraten, berücksichtigt. Die Studie HARMONIE läuft im Gegensatz zur bereits abgeschlossenen Studie MELODY zwar noch, doch haben alle Kinder Tag 366 abgeschlossen und nur bei 2739 Kindern im Vereinigten Königreich (nicht jedoch an Studienzentren in Deutschland oder Frankreich) werden noch ein weiteres Jahr (bis Tag 731) die SUE und Hospitalisierungen dokumentiert. Daher ist die Operationalisierung der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ zwischen den beiden Studien MELODY und HARMONIE vergleichbar; der Einschluss der Kinder vor oder während ihrer ersten RSV-Saison bei der Studie HARMONIE hat durch den festgelegten Beobachtungszeitraum von 365 Tagen keinen Einfluss.

Anders verhält es sich bei den Endpunkten zur Morbidität, die sich alle auf unterschiedliche Ausprägungen von schweren Verläufen einer RSV-Infektion beziehen. Diese Endpunkte untersuchen somit die Wirksamkeit von Nirsevimab bei der „Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ [3]. Gemäß Zulassung soll Nirsevimab schwere Verläufe einer RSV-Infektion während der ersten RSV-Saison der Kinder verhindern, weshalb

sich auch die Hauptanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten bei den Studien MELODY und HARMONIE auf diesen Zeitraum beziehen. Da bei der Studie MELODY alle Kinder vor Beginn der jeweiligen RSV-Saison eingeschlossen wurden, entspricht der berücksichtigte Zeitraum von Tag 1 bis Tag 151 einer durchschnittlichen fünfmonatigen RSV-Saison.

Bei der Studie HARMONIE konnten die Kinder dagegen sowohl vor als auch während ihrer ersten RSV-Saison in die Studie eingeschlossen werden. Daher wurden bei der Hauptanalyse der Studie HARMONIE die RSV-bedingten Ereignisse bis zum Data Cut-Off der primären Analyse am 28.02.2023 berücksichtigt. Bis Ende Februar war die RSV-Saison 2022/2023 in den teilnehmenden Ländern Frankreich, Deutschland und Vereinigtes Königreich beendet. Daraus ergeben sich bei der Studie HARMONIE abhängig vom Zeitpunkt des Studienabschlusses abweichende Beobachtungsdauern bei den Endpunkten zu RSV-bedingten Ereignissen in der Kategorie Morbidität für jedes einzelne Kind. Aufgrund der Randomisierung gleicht sich diese variable Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen „Nirsevimab“ und „Keine Intervention“ aus (siehe Tabelle 4-19). Die präspezifizierte Analyse für diese Endpunkte berücksichtigt die unterschiedlichen Beobachtungsdauern der einzelnen Kinder mit einem Offset (log der Beobachtungsdauer) als Komponente des Poisson-Regressionsmodells. Dementsprechend erfolgten die Analysen der Endpunkte zur Morbidität im vorliegenden Dossier mit dem gleichen Ansatz.

Aufgrund der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden Studien wurde eine vergleichbare Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE angestrebt. Daher beinhalten die Analysen der Morbiditätsendpunkte auch bei der Studie MELODY, trotz der vergleichbaren Beobachtungszeit sowohl innerhalb der beiden Studienarme als auch zwischen dem Nirsevimab- und Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-18), den Offset (log der Beobachtungszeit).

Tabelle 4-18: Übersicht der Beobachtungsdauern für die ITT-Populationen der Studie MELODY

Beobachtungsdauer [Tage] für die Endpunkte der Kategorie Morbidität	**Nirsevimab**	**Placebo**
N Mittelwert (SD) Median (min; max)	2009 149 (14) 151 (1; 151)	1003 149 (16) 151 (1; 151)
N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-19: Übersicht der Beobachtungsdauern für die ITT-Populationen der Studie HARMONIE

Beobachtungsdauer [Monate] für die Endpunkte der Kategorie Morbidität	**Nirsevimab**	**Keine Intervention**
N Mittelwert (SD) Median (min; max)	4038 2,20 (1,47) 2,33 (0,0; 7,0)	4019 2,05 (1,50) 2,00 (0,0; 6,8)
N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; SD: Standardabweichung		

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für jeden Endpunkt mit dargestellten Effektschätzern in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MELODY						
Mortalität[1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte LRTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte Hospitalisierung	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sicherheit	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
HARMONIE						
Mortalität[1]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
RSV-bedingte Hospitalisierung	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Sicherheit	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

[1] Der Endpunkt Mortalität beschreibt die unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge, die innerhalb der Sicherheit erhoben wurden.
ITT: Intention To Treat; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, bei der Nirsevimab gegen keine Intervention verglichen wurde. Das offene Studiendesign führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei subjektiv erhobenen Endpunkten. Zu den subjektiv erhobenen Endpunkten zählt die Sicherheit, da die Eltern oder die zu betreuenden Personen einschätzen, ob das Kind an einem berichtenswerten UE während der Studie litt oder leidet. Aufgrund dessen ist das Verzerrungspotenzial der Endpunkte der Kategorie Sicherheit als hoch

einzustufen. Dagegen basieren die beiden Endpunkte der Kategorie Morbidität „RSV-bedingte Hospitalisierung“ und „Sehr schwere RSV-bedingte LRTI“ auf Krankenhauseinweisungen und klar definierten Parametern wie ein RSV-Nachweis oder eine zu geringe Sauerstoffsättigung. Die Voraussetzungen für ein Ereignis bei beiden Endpunkten stellen objektive Parameter dar, sodass das Wissen über die Gruppenzuteilung keinen Einfluss auf deren Erhebung und das Verzerrungspotenzial hat. Ebenfalls stellen die UE mit Todesfolge zweifelsfreie, objektiv erhobene Ereignisse dar. Durch die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, fehlender weiterer Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen können und einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ist bei den Endpunkten der Kategorie Morbidität sowie bei dem Endpunkt UE mit Todesfolge das Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen.

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Mortalität

Studien	Operationalisierung
MELODY, HARMONIE	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 4-20 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 4-22: Operationalisierung der RSV-bedingten LRTI

Studien	Operationalisierung
MELODY	**Definition der RSV-bedingten LRTI** Die Ärzte überprüften bei allen Kindern, die aufgrund einer Atemwegserkrankung ambulant oder stationär vorstellig wurden, ob die unteren Atemwege betroffen sind und somit eine LRTI vorliegt. Bei einer LRTI mussten Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Giemen) sowie mindestens eines der folgenden Symptome bei der Untersuchung der Kinder dokumentiert worden sein: • Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: ≥ 40 Atemzüge/min). • Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: ≤ 1.800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von < 95 %, > 1.800 m Höhe eine Sauerstoffsättigung von < 92 %). • Klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen, inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war. Kinder mit einer LRTI wurden per RT-PCR im Zentrallabor 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** Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population. Zur Berechnung des RR mit dem dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert bei der RSV-bedingten LRTI wurde das präspezifizierte Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz verwendet. Zur Vergleichbarkeit der Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE wurde bei allen Auswertungen zu den Morbiditätsendpunkten auch bei der Studie MELODY der als supportive Analyse präspezifizierte Offset (log der Beobachtungsdauer) als Zusatz zum Poisson-Regressionsmodell verwendet (siehe Abschnitt zur Beobachtungsdauer während der ersten RSV-Saison (Seite 83)). Die für die gesamte Studienpopulation präspezifizierten Kovariaten Hemisphäre (nördliche und südliche Hemisphäre), Alter bei der Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) und Kohorte (primäre Kohorte und Sicherheitskohorte) wurden als Stratifizierungsvariablen verwendet. Durch die Adjustierung der Nachbeobachtungsdauer ist keine Imputation von fehlenden Daten notwendig. Das OR, das dazugehörige 95-%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Für die RD, das dazugehörige 95-%-KI und den p-Wert wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell aber ohne Berücksichtigung des Offsets verwendet. **Sensitivitätsanalyse** Als Sensitivitätsanalyse wurde post hoc die Auswertung mit einer selektierten Studienpopulation durchgeführt, in der nur Kinder mit einem GA> 35 Wochen und ohne Trisomie 21 berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

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

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

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

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-20 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-23: 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
MELODY				
Nirsevimab	2009	24 (1,2)	0,215 [0,132; 0,348] 0,205 [0,126; 0,334] -4,02 [-5,68; -2,35]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Placebo	1003	54 (5,4)		
MELODY – Sensitivitätsanalyse				
Nirsevimab	1903	19 (1,0)	0,185 [0,108; 0,314] 0,176 [0,103; 0,301] -4,10 [-5,83; -2,38]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Placebo	953	50 (5,2)		

In Tabelle 4-22 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt.

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

Eine RSV-bedingte LRTI kennzeichnet einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Für Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe besteht außer einer unspezifischen, rein symptomatischen Behandlung der LRTI keine andere Therapieoption. Bei der Studie MELODY sind in der Gesamtpopulation 5,4 % der Kinder, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt. Dem gegenüber stehen die Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab als RSV-Prophylaxe injiziert bekommen haben. Der Anteil an RSV-bedingten LRTI beträgt im Nirsevimab-Arm nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (RR: 0,215 [95-%-KI: 0,132; 0,348], p-Wert: < 0,0001).

Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse, in der nur die Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe betrachtet werden, bestätigt. Auch hier ist der Anteil an RSV-bedingten LRTI im Nirsevimab-Arm mit 1,0 % signifikant geringer als im Placebo-Arm mit 5,2 % (RR: 0,185 [95-%-KI: 0,108; 0,314], p-Wert: < 0,0001).

Fazit zum Endpunkt RSV-bedingte LRTI

Die Häufigkeit von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe kann durch die Gabe von Nirsevimab zu Beginn der RSV-Saison signifikant reduziert werden.

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

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

Die Ergebnisse der Studie MELODY 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 4-24: Operationalisierung der RSV-bedingten Hospitalisierung

Studien	Operationalisierung
MELODY	**Definition der RSV-bedingten Hospitalisierung** Eine RSV-bedingte Hospitalisierung war definiert als Hospitalisierung aufgrund einer Atemwegserkrankung mit einem positiven RSV-Test innerhalb von zwei Tagen vor oder nach der Krankenhauseinweisung (primäre Hospitalisierung) oder als neues Auftreten von respiratorischen Symptomen bei einem bereits hospitalisierten Kind, wobei eine objektive Bestimmung der Verschlechterung des respiratorischen Status und ein RSV-Nachweis nötig waren (nosokomiale Hospitalisierung). *Primäre Hospitalisierung* Bei allen Kindern, die aufgrund einer respiratorischen Infektion (obere oder untere Atemwege) stationär ins Krankenhaus aufgenommen wurden, musste innerhalb von zwei Tagen vor oder nach der Hospitalisierung per RT-PCR auf eine RSV-Infektion getestet werden. Bei einem RSV-Nachweis zählte dieses Ereignis als RSV-bedingte Hospitalisierung. RSV-bedingte Todesfälle (Nachweis mittels einer Autopsie oder aufgrund der Krankheitsgeschichte und der virologischen Evidenz) wurden ebenfalls im Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung erfasst. *Nosokomiale Hospitalisierung* Kinder, die aufgrund einer (nicht-)respiratorischen Erkrankung stationär behandelt wurden und deren RSV-Test negativ war, könnten sich nosokomial und somit während ihres Krankenhausaufenthalts mit dem RSV infiziert haben. Anzeichen einer neu auftretenden LRTI (z. B. Retraktionen oder Atemgeräusche) während der Hospitalisierung und eine objektive Dokumentation der Verschlechterung des respiratorischen Status (neuer Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff, erhöhter Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff bei einer bereits

Studien	Operationalisierung
	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 sollte. 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. **Darstellung im Dossier** • Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis Tag 151 **Statistische Methoden** Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population. Zur Berechnung des RR mit dem dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert bei der RSV-bedingten Hospitalisierung wurde analog zur Auswertung der RSV-bedingten LRTI das Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz verwendet. Zur Vergleichbarkeit der Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE wurde bei allen Auswertungen zu den Morbiditätsendpunkten auch bei der Studie MELODY der als supportive Analyse präspezifizierte Offset (log der Beobachtungsdauer) als Zusatz zum Poisson-Regressionsmodell verwendet (siehe Abschnitt zur Beobachtungsdauer während der ersten RSV-Saison (Seite 83)). Die für die gesamte Studienpopulation präspezifizierten Kovariaten Hemisphäre (nördliche und südliche Hemisphäre), Alter bei der Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) und Kohorte (primäre Kohorte und Sicherheitskohorte) wurden als Stratifizierungsvariablen verwendet. Durch die Adjustierung der Nachbeobachtungsdauer ist keine Imputation von fehlenden Daten notwendig. Das OR, das dazugehörige 95-%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Für die RD, das dazugehörige 95-%-KI und den p-Wert wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell aber ohne Berücksichtigung des Offsets verwendet. **Sensitivitätsanalyse** Als Sensitivitätsanalyse wurde post hoc die Auswertung mit einer selektierten Studienpopulation durchgeführt, in der nur Kinder mit einem GA> 35 Wochen und ohne Trisomie 21 berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.4).
HARMONIE	**Definition der RSV-bedingten Hospitalisierung** Alle Hospitalisierungen der Kinder werden während der Studiendauer von einem Jahr in Frankreich und Deutschland bzw. zwei Jahren im Vereinigten Königreich über ein eDiary an das Studienpersonal übermittelt. Daraufhin überprüft der Prüfarzt, ob es sich um eine Hospitalisierung aufgrund einer RSV-bedingten LRTI handelt. Das Testen auf RSV wird als Routineuntersuchung im Krankenhaus erwartet. Zudem erinnert die Studienteilnahme-Karte an die Testung. Eine LRTI liegt bei diesen dokumentierten Symptomen vor: • Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Giemen) • Erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (< zwei Monate alt: ≥ 60 Atemzüge/min, zwei bis sechs Monate alt: ≥ 50 Atemzüge/min, > sechs Monate bis zwei Jahre alt: ≥ 40 Atemzüge/min) • Hypoxämie (ohne Sauerstoffzufuhr / Beatmung: eine Sauerstoffsättigung von < 95 %) **Darstellung im Dossier** • Anteil der Kinder mit einer RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023) **Statistische Methoden** Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-

Studien	Operationalisierung
	Population. Zur Berechnung des RR mit dem dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert bei der RSV-bedingten Hospitalisierung wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz und einem Offset (log der Beobachtungsdauer) unter Berücksichtigung der Kovariaten Land (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich) und Alter bei der Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) verwendet. Das OR, das dazugehörige 95-%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Für die RD, das dazugehörige 95-%-KI und den p-Wert wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell aber ohne Berücksichtigung des Offsets verwendet. Bei der Studie HARMONIE wurde, wenn möglich, ein Offset bei den Modellen verwendet, um die abweichenden Beobachtungszeiten der Kinder zu berücksichtigen. **Sensitivitätsanalyse** Als Sensitivitätsanalyse wurde post hoc die Auswertung mit einer selektierten Studienpopulation durchgeführt, in der nur Kinder mit einem GA> 35 Wochen und ohne Trisomie 21 berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.4).
ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction	

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

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

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-20 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-25: 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
MELODY				
Nirsevimab	2009	9 (0,4)	0,219 [0,100; 0,481] 0,215 [0,097; 0,474] -0,76 [-1,50; -0,03]	0,0002 0,0001 0,0425
Placebo	1003	20 (2,0)		
MELODY – Sensitivitätsanalyse				
Nirsevimab	1903	8 (0,4)	0,207 [0,091; 0,475] 0,203 [0,089; 0,466] -0,82 [-1,61; -0,03]	0,0002 0,0002 0,0420
Placebo	953	19 (2,0)		

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
HARMONIE				
Nirsevimab	4038	11 (0,3)	0,16 [0,082; 0,296] 0,15 [0,080; 0,289] -1,19 [-1,672; -0,706]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Keine Intervention	4019	64 (1,6)		
HARMONIE – Sensitivitätsanalyse				
Nirsevimab	3680	9 (0,2)	0,16 [0,079; 0,327] 0,16 [0,077; 0,319] -0,98 [-1,463; -0,490]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Keine Intervention	3665	51 (1,4)		

In Tabelle 4-24 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt.

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

Studie MELODY

Nachdem bereits ein signifikant geringerer Anteil von Kindern im Nirsevimab-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm in der Studie MELODY an einer RSV-bedingten LRTI litt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1), besteht ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Der Vorteil in der gesamten Studienpopulation von MELODY (RR: 0,219 [95-%-KI: 0,100; 0,481], p-Wert: 0,0002) wird dabei durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt (RR: 0,207 [95-%-KI: 0,091; 0,475], p-Wert: 0,0002). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm nur neun Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,4 % entspricht. Den detaillierten Auflistungen zu den Ergebnissen im Anhang des Studienberichts der finalen Analyse ist zu entnehmen, dass es sich bei den RSV-bedingten Hospitalisierungen ausschließlich um primäre Hospitalisierungen handelt [17].

Studie HARMONIE

Die Studie HARMONIE zeigt mit der Studie MELODY vergleichbare Ergebnisse; es wurde ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention nachgewiesen, da signifikant weniger RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95-%-KI: 0,082; 0,296], p-Wert: < 0,0001). Dieser Vorteil ist dabei nicht auf den kleinen Anteil an Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe (GA 29 bis 35 Wochen oder Trisomie 21) sondern auf die gesamte Studienpopulation zurückzuführen (Sensitivitätsanalyse: RR: 0,16 [95-%-KI: 0,079; 0,327] p-Wert: < 0,0001). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Studienpopulation nur elf Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,3 % entspricht. Im Kontroll-Arm wurde dagegen bei 64 Kindern (1,6 %) eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert.

Werden bei der Studie HARMONIE nicht nur die RSV-bedingten Hospitalisierungen während der ersten RSV-Saison der Kinder (Berücksichtigung der Ereignisse bis zum Data Cut-Off der primären Analyse am 28.02.2023), sondern die Hospitalisierungen bis Tag 151 und somit im gleichen Beobachtungszeitraum wie bei der Studie MELODY betrachtet, zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Es kommen eine RSV-bedingte Hospitalisierung im Nirsevimab-Arm und drei Hospitalisierungen im Keine-Intervention-Arm hinzu, sodass im Nirsevimab-Arm 12 (0,3 %) RSV-bedingte Hospitalisierungen auftraten, während es im Kontroll-Arm 67 (1,7 %) Hospitalisierungen waren [18]. Die Wahl des Beobachtungszeitraums (während der RSV-Saison vs. bis Tag 151) hat daher keine Auswirkungen auf die Ergebnisse: In beiden Fällen treten deutlich weniger Hospitalisierungen bei Kindern auf, die eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab erhalten haben.

Fazit

Nirsevimab schützt alle Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Sowohl bei der Studie MELODY als auch bei der Studie HARMONIE traten RSV-bedingte Hospitalisierungen nur in Einzelfällen auf: Jeweils unter 0,5 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Studien MELODY und HARMONIE mussten aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden.

Die Kinder im Nirsevimab-Arm der Studie MELODY hatten dadurch ein um 78 % geringeres Risiko aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,219 [95-%-KI: 0,100; 0,481], p-Wert: 0,0002). In der Studie HARMONIE reduzierte Nirsevimab das Risiko gegenüber keiner Intervention um 84 %. Die gleichen positiven Effekte von Nirsevimab wiesen auch die beiden Sensitivitätsanalysen zur Auswertung des Endpunkts bei den Studien MELODY und HARMONIE nach. Die Häufigkeit von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe kann somit durch die Gabe von Nirsevimab im Rahmen der RSV-Saison signifikant reduziert werden.

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

Meta-analytische Auswertung

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

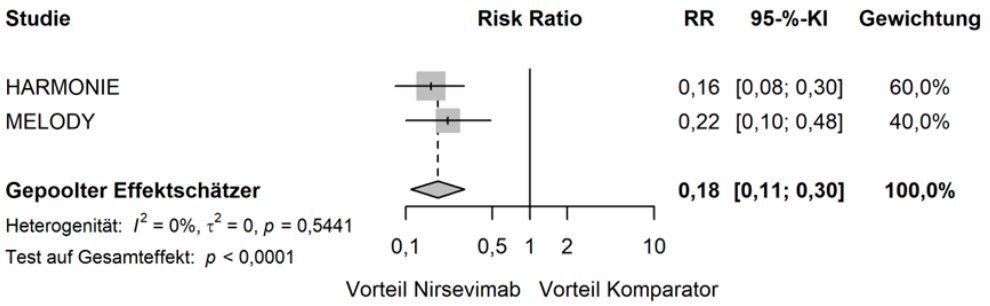


Abbildung 4-2: Meta-Analyse für RSV-bedingte Hospitalisierung in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE weist für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage auf (I^2 = 0 %, p-Wert: 0,5441). Analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienebene zeigt auch die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung gegenüber beobachtendem Abwarten um 82 % reduziert wird (RR: 0,18 [95-%-KI: 0,11; 0,30], p-Wert: < 0,0001).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung der sehr schweren RSV-bedingten LRTI

Studien	Operationalisierung
MELODY	**Definition der sehr schweren RSV-bedingten LRTI** Die Operationalisierung der sehr schweren RSV-bedingten LRTI erfolgt analog zu der RSV-bedingten Hospitalisierung (siehe Tabelle 4-24). Zusätzlich muss Sauerstoff verabreicht oder Flüssigkeit intravenös zugeführt werden. **Darstellung im Dossier** • Anteil der Kinder mit einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis Tag 151 **Statistische Methoden** Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population. Zur Berechnung des RR mit dem dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert bei der sehr schweren RSV-bedingten LRTI wurde analog zur Auswertung der RSV-bedingten

Studien	Operationalisierung
	LRTI das Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz verwendet. Zur Vergleichbarkeit der Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE wurde bei allen Auswertungen zu den Morbiditätsendpunkten auch bei der Studie MELODY der als supportive Analyse präspezifizierte Offset (log der Beobachtungsdauer) als Zusatz zum Poisson-Regressionsmodell verwendet (siehe Abschnitt zur Beobachtungsdauer während der ersten RSV-Saison (Seite 83)). Die für die gesamte Studienpopulation präspezifizierten Kovariaten Hemisphäre (nördliche und südliche Hemisphäre), Alter bei der Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) und Kohorte (primäre Kohorte und Sicherheitskohorte) wurden als Stratifizierungsvariablen verwendet. Durch die Adjustierung der Nachbeobachtungsdauer ist keine Imputation von fehlenden Daten notwendig. Das OR, das dazugehörige 95-%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Für die RD, das dazugehörige 95-%-KI und den p-Wert wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell aber ohne Berücksichtigung des Offsets verwendet. **Sensitivitätsanalyse** Als Sensitivitätsanalyse wurde post hoc die Auswertung mit einer selektierten Studienpopulation durchgeführt, in der nur Kinder mit einem GA> 35 Wochen und ohne Trisomie 21 berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.4).
HARMONIE	**Definition der sehr schweren RSV-bedingten LRTI** Die Operationalisierung der sehr schweren RSV-bedingten LRTI erfolgt analog zu der RSV-bedingten Hospitalisierung (siehe Tabelle 4-24). Zusätzlich muss eine Sauerstoffsättigung < 90 % zu irgendeinem Zeitpunkt während der Hospitalisierung vorliegen und zusätzlicher Sauerstoff verabreicht werden. **Darstellung im Dossier** • Anteil der Kinder mit einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI von Tag 1 bis zum Data Cut-Off der primären Analyse (28.02.2023) **Statistische Methoden** Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte als Responder-Analyse basierend auf der ITT-Population. Zur Berechnung des RR mit dem dazugehörigen 95-%-KI und p-Wert bei der sehr schweren RSV-bedingten LRTI wurde ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz und einem Offset (log der Beobachtungsdauer) unter Berücksichtigung der Kovariaten Land (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich) und Alter bei der Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) verwendet. Das OR, das dazugehörige 95-%-KI und der p-Wert wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells analog dazu berechnet. Für die RD, das dazugehörige 95-%-KI und den p-Wert wurde ebenfalls ein logistisches Regressionsmodell aber ohne Berücksichtigung des Offsets verwendet. Bei der Studie HARMONIE wurde, wenn möglich, ein Offset bei den Modellen verwendet, um die abweichenden Beobachtungszeiten der Kinder zu berücksichtigen. **Sensitivitätsanalyse** Als Sensitivitätsanalyse wurde post hoc die Auswertung mit einer selektierten Studienpopulation durchgeführt, in der nur Kinder mit einem GA> 35 Wochen und ohne Trisomie 21 berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

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

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

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-20 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
MELODY				
Nirsevimab	2009	7 (0,3)	0,201 [0,083; 0,484] 0,197 [0,081; 0,478] -0,74 [-1,45; -0,02]	0,0003 0,0003 0,0452
Placebo	1003	17 (1,7)		
MELODY – Sensitivitätsanalyse				
Nirsevimab	1903	7 (0,4)	0,216 [0,089; 0,526] 0,213 [0,087; 0,519] -0,74 [-1,48; -0,00]	0,0007 0,0007 0,0493
Placebo	953	16 (1,7)		
HARMONIE				
Nirsevimab	4038	5 (0,1)	0,22 [0,083; 0,584] 0,22 [0,082; 0,580] -0,44 [-0,750; -0,123]	0,0024 0,0023 0,0064
Keine Intervention	4019	21 (0,5)		
HARMONIE – Sensitivitätsanalyse				
Nirsevimab	3680	4 (0,1)	0,29 [0,093; 0,879] 0,28 [0,093; 0,876] -0,30 [-0,631; 0,029]	0,0289 0,0284 0,0739
Keine Intervention	3665	13 (0,4)		
In Tabelle 4-26 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl aller Kinder mit Imputation; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Studie MELODY

Eine Gabe von Nirsevimab zu Beginn der ersten RSV-Saison senkt bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe nicht nur signifikant das Risiko für eine RSV-bedingte LRTI (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1) und eine RSV-bedingte Hospitalisierung (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2) während der ersten RSV-Saison, sondern zeigt auch beim Endpunkt „Sehr schwere RSV-bedingte LRTI“ signifikante Vorteile (RR: 0,201; [95-%-KI: 0,083; 0,484], p = 0,0003). Mit sieben Ereignissen traten sehr schwere RSV-bedingte LRTI im Nirsevimab-Arm nur in Einzelfällen auf. Der Anteil lag mit 0,3 % deutlich unter dem Anteil von 1,7 % (17 Ereignisse) im Placebo-Arm. Ein vergleichbares Ergebnis zeigt die Sensitivitätsanalyse. Werden explizit

nur die Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe betrachtet, reduziert Nirsevimab das Risiko gegenüber Placebo um 78 % (RR: 0,216; [95-%-KI: 0,089; 0,526], p = 0,0007).

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE zeigt sich ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention nicht nur hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierungen, sondern ebenfalls bei den sehr schweren RSV-LRTI, da signifikant weniger sehr schwere RSV-bedingte LRTI auftreten (RR: 0,22 [95-%-KI: 0,083; 0,584], p-Wert: 0,0024). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einem sehr schweren Verlauf einer RSV-Infektion mit einer zwischenzeitlichen Sauerstoffsättigung von unter 90 % und sehr schwere RSV-bedingte LRTI treten nur in Einzelfällen auf. So lag im Nirsevimab-Arm nur bei fünf Kindern eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI vor, was einem Anteil von 0,1 % entspricht. Wie auch schon bei dem Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung ist der Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention nicht auf den kleinen Anteil an Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe in der Studienpopulation zurückzuführen. Auch bei der Sensitivitätsanalyse, die nur Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe berücksichtigt, treten signifikant weniger sehr schwere RSV-bedingte LRTI auf (RR: 0,29 [95-%-KI: 0,093; 0,879], p-Wert: 0,0289).

Fazit

Nirsevimab schützt alle Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI. In den Studien MELODY und HARMONIE reduzierte Nirsevimab das Risiko gegenüber Placebo bzw. keiner Intervention um 80 % bzw. 78 %. Die Häufigkeit von sehr schweren RSV-bedingten LRTI während der ersten RSV-Saison kann somit durch die Gabe von Nirsevimab signifikant reduziert werden.

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

Meta-analytische Auswertung

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

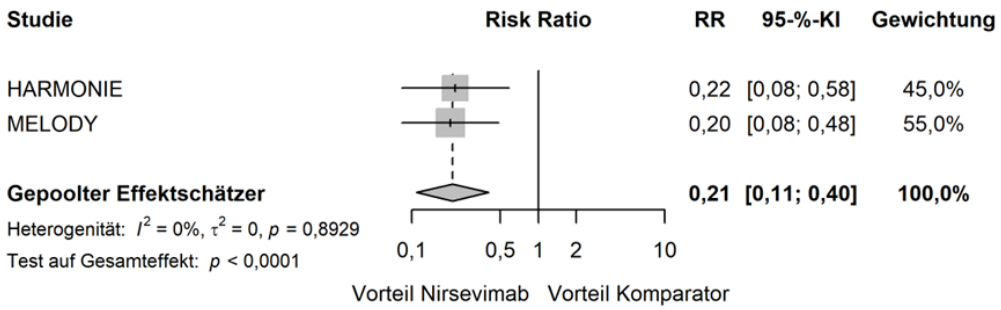


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE weist für den Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte LRTI bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage auf (I^2 = 0 %, p-Wert: 0,8929). Analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienebene zeigt auch die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI gegenüber beobachtendem Abwarten um 79 % reduziert wird (RR: 0,21 [95-%-KI: 0,11; 0,40], p-Wert: < 0,0001).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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 4-28: Operationalisierung der Sicherheit

Studien	Operationalisierung
MELODY	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. In der Studie MELODY wurden alle UE, schweren UE und SUE von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (maximal 30 Tage vor der Randomisierung an Tag 1) bis Tag 361erfasst. Abweichend dazu wurden AESI im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 361 und UE mit Todesfolge während der gesamten Studiendauer (Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Tag 511) dokumentiert. Im vorliegenden Dossier werden bei allen Endpunkten zur Sicherheit und somit alle UE erst nach Verabreichung der Studienmedikation (ab Tag 1) berücksichtigt. Die Bewertung des Schweregrads der UE basierte auf den CTCAE: Ein UE mit einem CTCAE-Grad von ≥ 3 galt als schweres UE.

Als SUE wurden Ereignisse definiert, die

- zum Tod führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten (Hospitalisierungen und / oder chirurgische Eingriffe, die vor oder während der Studie geplant wurden, galten nicht als UE, wenn die Erkrankung bereits vor dem Studieneinschluss vorlag, vorausgesetzt, dass sich die Erkrankung während der Studie nicht in unerwarteter Weise verschlechtert hat),
- 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 die einen medizinischen Eingriff erforderten, der eines der vorher definierten Ereignisse verhinderte (Die Entscheidung, ob in dieser Situation eine beschleunigte Meldung angebracht ist, sollte nach medizinischem oder wissenschaftlichem Ermessen getroffen werden. Beispiele für medizinisch bedeutsame Ereignisse sind intensive Behandlungen in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krampfanfällen, die nicht zu einer Hospitalisierung führten).

Zur Klassifikation von UE wurde das MedDRA in der Version 25.1 herangezogen.

Zusätzlich wurden in den Studienprotokollen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert:

- Überempfindlichkeit inklusive Anaphylaktische Reaktion
- Thrombozytopenie
- Erkrankungen des Immunkomplexes
- Neuauftretende, chronische Erkrankung (New Onset Chronic Disease, NOCD)

<u>Erhebung der AESI bei der Studie MELODY</u>

Die AESI wurden nach Einschätzung des Prüfarztes erfasst.

- Überempfindlichkeit inklusive Anaphylaktische Reaktion: Eine überempfindliche Reaktion war definiert als eine akut auftretende Erkrankung unter Beteiligung der Haut und / oder der Schleimhäute während der Verabreichung der Studienmedikation, auf die die Definition einer anaphylaktischen Reaktion nicht zutraf. Eine Anaphylaktische Reaktion ist ein seltenes Ereignis, das nach wiederholter Exposition eines Antigens auftritt und das meist mit schweren systemischen Reaktionen der (Schleim-)Haut einhergeht. Gemäß Studienprotokoll handelt es sich bei einer Anaphylaktischen Reaktion um eine potenziell lebensbedrohliche systemische allergische Reaktion, die sich durch die zusätzliche Beteiligung von verschiedenen Organsystemen von einer einfachen allergischen Reaktion (z. B: Ausschlag, Juckreiz) unterscheidet. Die Kriterien für eine anaphylaktische Reaktion wurden detailliert in Appendix B des Studienprotokolls beschrieben [32].
- Thrombozytopenie: Typische Symptome einer Thrombozytopenie sind Blutungen im Mund und des Zahnfleischs, Hämatome, Nasenbluten und Petechien. Bei einem Verdacht einer Thrombozytopenie sollte eine Verbindung zur Studienmedikation überprüft und ein anderer Grund als die Verabreichung eines Antikörpers als Ursache für die Thrombozytopenie ausgeschlossen werden.
- Erkrankungen des Immunkomplexes: Eine Erkrankung des Immunkomplexes kann sich z. B. in einer Vaskulitis, Endokarditis, Neuritis, Glomerulonephritis, Arthralgie oder Serumkrankheit manifestieren. Bei einer Serumkrankheit treten die Symptome wie Hautausschlag, Fieber, Unwohlsein und Polyarthragie / -arthritis meist nach ein bis zwei Wochen nach Erstkontakt mit dem Antigen auf. Zur Bestätigung der Diagnose sollte im Optimalfall eine Biopsie genommen und untersucht werden.

	Zusätzlich wurden die AESI mithilfe von präspezifizierten Standardised MedDRA Queries (SMQ) und PT und somit MedDRA-basiert erhoben: • Überempfindlichkeit: SMQ Überempfindlichkeit und SMQ Anaphylaktische Reaktion (broad und narrow). • Thrombozytopenie: Studienspezifische Abfrage, die auf ausgewählten PT zur Thrombozytopenie beruht. • Erkrankungen des Immunkomplexes: Studienspezifische Abfrage, die auf ausgewählten PT zu Erkrankungen des Immunkomplexes beruht. NOCD war nicht innerhalb der AESI sondern als eigenständige Kategorie präspezifiziert. Als NOCD wurden Krankheiten wie Diabetes, 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. **Darstellung im Dossier** • UE mit Todesfolge • Gesamtraten der UE, schweren UE, SUE, Studienabbruch aufgrund UE • Gründe für UE-bedingte Studienabbrüche auf Ebene der SOC / des PT (deskriptiv) • UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossiervorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind • AESI **Statistische Methoden** Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf der As-Treated-Population. Die Analysen basierten auf den Effektschätzern RR, OR und RD mit den dazugehörigen 95-%-KI und p-Werten, die anhand von Vierfeldertafeln berechnet wurden. Trat in einem Behandlungsarm kein Ereignis auf, wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen und ein Wert von 0,5 auf alle Zellen addiert, sodass alle Effektschätzer berechnet werden konnten. Bei der Auswertung der UE nach SOC und PT wurde pro Kind höchstens ein Ereignis für diese SOC und diesen PT gezählt. Wenn das gleiche UE bei einem Kind häufiger auftrat, wurde das UE mit dem höchsten Schweregrad und Korrelation mit der Studienmedikation berücksichtigt. **Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse** Als erkrankungsbezogene Ereignisse gelten beim vorliegenden Anwendungsgebiet RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen, die bereits als eigenständige Endpunkte in der Kategorie Morbidität erfasst wurden. Diese können in der MedDRA-Terminologie mit folgenden RSV-spezifischen PT kodiert werden: RSV-Pneumonie, RSV-Bronchitis, RSV-Bronchiolitis, RSV-Infektion und positiver RSV-Test. Allerdings ist die Definition von erkrankungsbezogenen Ereignissen anhand dieser PT mit großen Unsicherheiten behaftet. Da bei der Studie MELODY im Verhältnis zur großen Studienpopulation generell nur sehr wenige (sehr schwere) RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen verzeichnet wurden, wird im vorliegenden Dossier auf diese Analyse verzichtet.
HARMONIE	In der Studie HARMONIE werden die UE bis Tag 366 und im Vereinigten Königreich die SUE bis Tag 731 dokumentiert. Zum Zeitpunkt der Ein-Jahres-Analyse haben alle Kinder Tag 366 (in Deutschland und Frankreich gleichbedeutend mit dem Studienende) abgeschlossen. Bei den 2739 Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen worden sind und bei denen eine Zustimmung zur Studienteilnahme bis Tag 731 vorlag, wurden gegebenenfalls zusätzlich SUE, die zwischen Tag 366 und dem Data Cut-Off am 26.04.2024 auftraten, in der Analyse berücksichtigt. Zur Klassifikation der UE wurde das MedDRA in der Version 25.0 herangezogen. Ein UE kann einen Schweregrad von I bis III aufweisen, wobei schwere UE durch einen Schweregrad von III gekennzeichnet sind. Die Schweregrade zur Bewertung der Intensität der UE basieren auf der „FDA Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy

Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, September 2007“ und wurden für die vorliegende Studie angepasst. Die Definition der einzelnen Schweregrade lautet folgendermaßen:

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

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,
- ein Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie sind oder
- ein anderes medizinisch wichtiges Ereignis waren.

Zusätzlich wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse spezifiziert:

- Überempfindlichkeit inklusive Anaphylaktische Reaktion [33]
- Thrombozytopenie [34]
- Erkrankungen des Immunkomplexes

Die drei definierten AESI ergaben zusammen die Gesamtrate der AESI. Es erfolgte keine getrennte Betrachtung der einzelnen Kategorien.

Darstellung im Dossier

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

Statistische Methoden

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

Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

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

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

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

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

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3, Tabelle 4-20 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 4-29: 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
MELODY				
Nirsevimab	1997	4 (0,2)	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697
Placebo	997	0 (0,0)		
HARMONIE				
Nirsevimab	4016	0 (0,0)	-	-
Keine Intervention	4018	0 (0,0)	-	-

In Tabelle 4-28 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: Auflistung der UE mit Todesfolge nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n
MELODY Nirsevimab N = 1997		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Tod	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	2
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Schädelbasisfraktur	1

SOC	PT	Nirsevimab n
N = Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n = Anzahl der Kinder mit einem Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class		

Studie MELODY

Bei der Studie MELODY wurden vier teils verschiedene UE mit Todesfolge dokumentiert, wobei bei einem Kind die Todesursache unbekannt war (siehe Tabelle 4-30). Hinsichtlich der UE mit Todesfolge ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-29). Nach Einschätzung des Prüfarztes bestand bei keinem der Ereignisse ein Zusammenhang zur Studienmedikation. Zudem traten in der Studie zwei weitere Todesfälle auf: Ein Kind starb bei einem Verkehrsunfall. Dieser Todesfall wurde daher nicht als UE mit Todesfolge dokumentiert. Der zweite Todesfall, der in Tabelle 4-29 nicht berücksichtigt wurde, betraf ein in die Studie MELODY eingeschlossenes Kind, das aber nicht in einen der Studienarme randomisiert wurde und daher keine Studienmedikation erhielt.

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE wurden keine Todesfälle dokumentiert (siehe Tabelle 4-30).

Fazit

Bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe treten innerhalb eines Jahres bzw. 511 Tagen Todesfälle nur in Einzelfällen auf. Aus Sicht des Prüfarztes war kein Ereignis auf die Verabreichung der Studienmedikation zurückzuführen.

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

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

Die Ergebnisse der Studien MELODY und HARMONIE 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 unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: 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
MELODY				
Nirsevimab	1997	1722 (86,2)	1,02 [0,99; 1,05] 1,14 [0,92; 1,42] 1,7 [-1,0; 4,4]	0,2264 0,2177 0,2247
Placebo	997	843 (84,6)		
HARMONIE				
Nirsevimab	4016	3212 (80,0)	1,01 [0,985; 1,029] 1,03 [0,927; 1,153] 0,54 [-1,221; 2,296]	0,5491 0,5491 0,5491
Keine Intervention	4018	3192 (79,4)		
In Tabelle 4-28 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 UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
MELODY: Nirsevimab N = 1997 und Placebo N = 997					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	329 (16,5)	131 (13,1)	1,25 [1,04; 1,51] 1,30 [1,05; 1,62] 3,3 [0,7; 6,0]	0,0182 0,0173 0,0138
	Fieber	293 (14,7)	123 (12,3)	1,19 [0,98; 1,45] 1,22 [0,97; 1,53] 2,3 [-0,2; 4,9]	0,0836 0,0821 0,0743
Augenerkrankungen	Jeglicher	32 (1,6)	13 (1,3)	1,23 [0,65; 2,33] 1,23 [0,64; 2,36] 0,3 [-0,6; 1,2]	0,5279 0,5277 0,5128
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	458 (22,9)	227 (22,8)	1,01 [0,88; 1,16] 1,01 [0,84; 1,21] 0,2 [-3,0; 3,4]	0,9188 0,9188 0,9187
	Allergische Rhinitis	13 (0,7)	12 (1,2)	0,54 [0,25; 1,18] 0,54 [0,24; 1,18] -0,6 [-1,3; 0,2]	0,1229 0,1231 0,1559

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	115 (5,8)	58 (5,8)	0,99 [0,73; 1,34] 0,99 [0,71; 1,37] -0,1 [-1,8; 1,7]	0,9482 0,9482 0,9483
	Nasenverstopfung	164 (8,2)	86 (8,6)	0,95 [0,74; 1,22] 0,95 [0,72; 1,24] -0,4 [-2,5; 1,7]	0,6997 0,6999 0,7020
	Rhinorrhö	152 (7,6)	65 (6,5)	1,17 [0,88; 1,55] 1,18 [0,87; 1,60] 1,1 [-0,8; 3,0]	0,2790 0,2780 0,2660
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Jeglicher	22 (1,1)	17 (1,7)	0,65 [0,34; 1,21] 0,64 [0,34; 1,21] -0,6 [-1,5; 0,3]	0,1730 0,1733 0,2009
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jeglicher	640 (32,0)	311 (31,2)	1,03 [0,92; 1,15] 1,04 [0,88; 1,23] 0,9 [-2,7; 4,4]	0,6367 0,6360 0,6352
	Ausschlag	93 (4,7)	48 (4,8)	0,97 [0,69; 1,36] 0,97 [0,68; 1,38] -0,2 [-1,8; 1,5]	0,8480 0,8480 0,8488
	Dermatitis	44 (2,2)	21 (2,1)	1,05 [0,63; 1,75] 1,05 [0,62; 1,77] 0,1 [-1,0; 1,2]	0,8638 0,8638 0,8627
	Dermatitis atopisch	56 (2,8)	25 (2,5)	1,12 [0,70; 1,78] 1,12 [0,70; 1,81] 0,3 [-0,9; 1,5]	0,6376 0,6374 0,6311
	Ekzem	90 (4,5)	52 (5,2)	0,86 [0,62; 1,21] 0,86 [0,60; 1,22] -0,7 [-2,4; 0,9]	0,3897 0,3902 0,4006
	Ekzem infantil	21 (1,1)	9 (0,9)	1,16 [0,54; 2,53] 1,17 [0,53; 2,56] 0,1 [-0,6; 0,9]	0,7003 0,7002 0,6926
	Kontaktdermatitis	39 (2,0)	16 (1,6)	1,22 [0,68; 2,17] 1,22 [0,68; 2,20] 0,3 [-0,6; 1,3]	0,5048 0,5045 0,4900
	Miliaria	60 (3,0)	37 (3,7)	0,81 [0,54; 1,21] 0,80 [0,53; 1,22] -0,7 [-2,1; 0,7]	0,3038 0,3043 0,3197
	Seborrhoische Dermatitis	40 (2,0)	17 (1,7)	1,17 [0,67; 2,06] 1,18 [0,66; 2,09] 0,3 [-0,7; 1,3]	0,5747 0,5744 0,5638
	Trockene Haut	39 (2,0)	19 (1,9)	1,02 [0,60; 1,76] 1,03 [0,59; 1,78] 0,0 [-1,0; 1,1]	0,9296 0,9296 0,9293

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes	Urtikaria	21 (1,1)	9 (0,9)	1,16 [0,54; 2,53] 1,17 [0,53; 2,56] 0,1 [-0,6; 0,9]	0,7003 0,7002 0,6926
	Windeldermatitis	224 (11,2)	103 (10,3)	1,09 [0,87; 1,35] 1,10 [0,86; 1,40] 0,9 [-1,5; 3,2]	0,4649 0,4641 0,4585
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems	Jeglicher	60 (3,0)	31 (3,1)	0,97 [0,63; 1,48] 0,97 [0,62; 1,50] -0,1 [-1,4; 1,2]	0,8749 0,8749 0,8756
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Jeglicher	497 (24,9)	245 (24,6)	1,01 [0,89; 1,16] 1,02 [0,85; 1,21] 0,3 [-3,0; 3,6]	0,8515 0,8514 0,8512
	Diarrhö	172 (8,6)	89 (8,9)	0,96 [0,76; 1,23] 0,96 [0,74; 1,26] -0,3 [-2,5; 1,8]	0,7741 0,7742 0,7754
	Erbrechen	59 (3,0)	32 (3,2)	0,92 [0,60; 1,41] 0,92 [0,59; 1,42] -0,3 [-1,6; 1,1]	0,7014 0,7015 0,7052
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	33 (1,7)	14 (1,4)	1,18 [0,63; 2,19] 1,18 [0,63; 2,21] 0,2 [-0,7; 1,2]	0,6071 0,6069 0,5968
	Infantile Kolik	41 (2,1)	11 (1,1)	1,86 [0,96; 3,60] 1,88 [0,96; 3,67] 0,9 [0,1; 1,8]	0,0656 0,0650 0,0383
	Obstipation	88 (4,4)	39 (3,9)	1,13 [0,78; 1,63] 1,13 [0,77; 1,66] 0,5 [-1,0; 2,0]	0,5272 0,5268 0,5187
	Zahnen	138 (6,9)	70 (7,0)	0,98 [0,75; 1,30] 0,98 [0,73; 1,32] -0,1 [-2,0; 1,8]	0,9106 0,9106 0,9108
Erkrankungen des Immun-systems	Jeglicher	63 (3,2)	34 (3,4)	0,93 [0,61; 1,39] 0,92 [0,60; 1,41] -0,3 [-1,6; 1,1]	0,7098 0,7099 0,7133
	Nahrungsmittel-allergie	30 (1,5)	18 (1,8)	0,83 [0,47; 1,49] 0,83 [0,46; 1,50] -0,3 [-1,3; 0,7]	0,5340 0,5342 0,5458
Erkrankungen des Nerven-systems	Jeglicher	35 (1,8)	19 (1,9)	0,92 [0,53; 1,60] 0,92 [0,52; 1,61] -0,2 [-1,2; 0,9]	0,7667 0,7668 0,7698
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Jeglicher	18 (0,9)	11 (1,1)	0,82 [0,39; 1,72] 0,82 [0,38; 1,73] -0,2 [-1,0; 0,6]	0,5954 0,5955 0,6070

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	1500 (75,1)	762 (76,4)	0,98 [0,94; 1,03] 0,93 [0,78; 1,11] -1,3 [-4,6; 1,9]	0,4254 0,4296 0,4266
	Akarodermatitis	32 (1,6)	15 (1,5)	1,07 [0,58; 1,96] 1,07 [0,57; 1,98] 0,1 [-0,8; 1,0]	0,8391 0,8391 0,8374
	Akute Otitis media	83 (4,2)	44 (4,4)	0,94 [0,66; 1,35] 0,94 [0,65; 1,36] -0,3 [-1,8; 1,3]	0,7422 0,7423 0,7446
	Bronchiolitis	138 (6,9)	86 (8,6)	0,80 [0,62; 1,04] 0,79 [0,59; 1,04] -1,7 [-3,8; 0,4]	0,0925 0,0933 0,1039
	Bronchitis	62 (3,1)	34 (3,4)	0,91 [0,60; 1,37] 0,91 [0,59; 1,39] -0,3 [-1,7; 1,1]	0,6546 0,6548 0,6595
	COVID-19	100 (5,0)	61 (6,1)	0,82 [0,60; 1,12] 0,81 [0,58; 1,12] -1,1 [-2,9; 0,7]	0,2041 0,2048 0,2183
	Durch Pilze verursachte Hautinfektion	35 (1,8)	19 (1,9)	0,92 [0,53; 1,60] 0,92 [0,52; 1,61] -0,2 [-1,2; 0,9]	0,7667 0,7668 0,7698
	Exanthema subitum	31 (1,6)	27 (2,7)	0,57 [0,34; 0,95] 0,57 [0,34; 0,95] -1,2 [-2,3; -0,0]	0,0326 0,0327 0,0477
	Gastroenteritis	213 (10,7)	103 (10,3)	1,03 [0,83; 1,29] 1,04 [0,81; 1,33] 0,3 [-2,0; 2,7]	0,7787 0,7786 0,7776
	Hand-Fuß-Mund-Krankheit	43 (2,2)	19 (1,9)	1,13 [0,66; 1,93] 1,13 [0,66; 1,95] 0,2 [-0,8; 1,3]	0,6543 0,6542 0,6475
	Harnwegsinfektion	29 (1,5)	18 (1,8)	0,80 [0,45; 1,44] 0,80 [0,44; 1,45] -0,4 [-1,3; 0,6]	0,4643 0,4645 0,4794
	Impetigo	44 (2,2)	31 (3,1)	0,71 [0,45; 1,11] 0,70 [0,44; 1,12] -0,9 [-2,2; 0,3]	0,1364 0,1368 0,1571
	Infektion der oberen Atemwege	641 (32,1)	317 (31,8)	1,01 [0,90; 1,13] 1,01 [0,86; 1,19] 0,3 [-3,2; 3,8]	0,8672 0,8671 0,8670
	Infektion der unteren Atemwege	53 (2,7)	34 (3,4)	0,78 [0,51; 1,19] 0,77 [0,50; 1,20] -0,8 [-2,1; 0,6]	0,2464 0,2468 0,2647
	Konjunktivitis	137 (6,9)	56 (5,6)	1,22 [0,90; 1,65] 1,24 [0,90; 1,71] 1,2 [-0,6; 3,1]	0,1935 0,1924 0,1779

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Laryngitis	38 (1,9)	11 (1,1)	1,72 [0,89; 3,36] 1,74 [0,88; 3,42] 0,8 [-0,1; 1,7]	0,1091 0,1084 0,0759
	Nasopharyngitis	441 (22,1)	237 (23,8)	0,93 [0,81; 1,07] 0,91 [0,76; 1,09] -1,7 [-4,9; 1,5]	0,2967 0,2984 0,3024
	Orale Candidose	55 (2,8)	22 (2,2)	1,25 [0,77; 2,03] 1,26 [0,76; 2,07] 0,5 [-0,6; 1,7]	0,3739 0,3734 0,3551
	Otitis media	154 (7,7)	78 (7,8)	0,99 [0,76; 1,28] 0,98 [0,74; 1,31] -0,1 [-2,1; 1,9]	0,9140 0,9141 0,9142
	Pharyngitis	72 (3,6)	28 (2,8)	1,28 [0,84; 1,97] 1,29 [0,83; 2,02] 0,8 [-0,5; 2,1]	0,2547 0,2539 0,2337
	Pneumonie	23 (1,2)	11 (1,1)	1,04 [0,51; 2,13] 1,04 [0,51; 2,15] 0,0 [-0,8; 0,8]	0,9062 0,9062 0,9055
	Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	18 (0,9)	24 (2,4)	0,37 [0,20; 0,69] 0,37 [0,20; 0,68] -1,5 [-2,5; -0,5]	0,0015 0,0015 0,0045
	Rhinitis	201 (10,1)	102 (10,2)	0,98 [0,78; 1,23] 0,98 [0,76; 1,26] -0,2 [-2,5; 2,1]	0,8874 0,8874 0,8877
	Roseola	24 (1,2)	14 (1,4)	0,86 [0,44; 1,65] 0,85 [0,44; 1,66] -0,2 [-1,1; 0,7]	0,6412 0,6413 0,6495
	Tinea corporis	20 (1,0)	12 (1,2)	0,83 [0,41; 1,70] 0,83 [0,40; 1,71] -0,2 [-1,0; 0,6]	0,6127 0,6128 0,6229
	Virale Gastroenteritis	22 (1,1)	8 (0,8)	1,37 [0,61; 3,07] 1,38 [0,61; 3,10] 0,3 [-0,4; 1,0]	0,4406 0,4404 0,4143
	Virale Infektion der oberen Atemwege	136 (6,8)	60 (6,0)	1,13 [0,84; 1,52] 1,14 [0,83; 1,56] 0,8 [-1,1; 2,6]	0,4099 0,4092 0,3998
	Viraler Hautausschlag	85 (4,3)	30 (3,0)	1,41 [0,94; 2,13] 1,43 [0,94; 2,19] 1,2 [-0,1; 2,6]	0,0967 0,0958 0,0768
	Virusinfektion	37 (1,9)	21 (2,1)	0,88 [0,52; 1,49] 0,88 [0,51; 1,51] -0,3 [-1,3; 0,8]	0,6353 0,6355 0,6423
	Virusinfektion der unteren Luftwege	12 (0,6)	13 (1,3)	0,46 [0,21; 1,01] 0,46 [0,21; 1,01] -0,7 [-1,5; 0,1]	0,0519 0,0519 0,0779

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Windpocken	22 (1,1)	10 (1,0)	1,10 [0,52; 2,31] 1,10 [0,52; 2,33] 0,1 [-0,7; 0,9]	0,8047 0,8047 0,8016
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Jeglicher	57 (2,9)	16 (1,6)	1,78 [1,03; 3,08] 1,80 [1,03; 3,15] 1,2 [0,2; 2,3]	0,0399 0,0393 0,0219
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	33 (1,7)	13 (1,3)	1,27 [0,67; 2,40] 1,27 [0,67; 2,43] 0,3 [-0,6; 1,2]	0,4662 0,4659 0,4474
	Reizbarkeit	22 (1,1)	11 (1,1)	1,00 [0,49; 2,05] 1,00 [0,48; 2,07] -0,0 [-0,8; 0,8]	0,9967 0,9967 0,9967
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Jeglicher	40 (2,0)	19 (1,9)	1,05 [0,61; 1,81] 1,05 [0,61; 1,83] 0,1 [-1,0; 1,1]	0,8568 0,8568 0,8556
Untersuchungen	Jeglicher	68 (3,4)	41 (4,1)	0,83 [0,57; 1,21] 0,82 [0,55; 1,22] -0,7 [-2,2; 0,8]	0,3304 0,3309 0,3447
	SARS-CoV-2-Test negativ	48 (2,4)	27 (2,7)	0,89 [0,56; 1,41] 0,88 [0,55; 1,43] -0,3 [-1,5; 0,9]	0,6154 0,6155 0,6221
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Jeglicher	203 (10,2)	96 (9,6)	1,06 [0,84; 1,33] 1,06 [0,82; 1,37] 0,5 [-1,7; 2,8]	0,6449 0,6446 0,6419
	Arthropodenbiss	27 (1,4)	22 (2,2)	0,61 [0,35; 1,07] 0,61 [0,34; 1,07] -0,9 [-1,9; 0,2]	0,0852 0,0854 0,1083
	Impfkomplikation	72 (3,6)	34 (3,4)	1,06 [0,71; 1,58] 1,06 [0,70; 1,60] 0,2 [-1,2; 1,6]	0,7854 0,7854 0,7835
HARMONIE: Nirsevimab N = 4016 und Keine Intervention N = 4018					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Jeglicher	480 (12,0)	409 (10,2)	1,17 [1,037; 1,330] 1,20 [1,042; 1,378] 1,77 [0,402; 3,144]	0,0114 0,0114 0,0113
	Fieber	405 (10,1)	370 (9,2)	1,10 [0,958; 1,252] 1,11 [0,953; 1,283] 0,88 [-0,415; 2,167]	0,1837 0,1837 0,1835
Augenerkrankungen	Jeglicher	65 (1,6)	63 (1,6)	1,03 [0,732; 1,456] 1,03 [0,728; 1,465] 0,05 [-0,497; 0,598]	0,8563 0,8563 0,8563

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Jeglicher	804 (20,0)	776 (19,3)	1,04 [0,949; 1,132] 1,05 [0,937; 1,167] 0,71 [-1,031; 2,445]	0,4255 0,4255 0,4255
	Asthma	56 (1,4)	59 (1,5)	0,95 [0,661; 1,365] 0,95 [0,657; 1,371] -0,07 [-0,593; 0,445]	0,7802 0,7802 0,7802
	Giemen	84 (2,1)	90 (2,2)	0,93 [0,696; 1,253] 0,93 [0,690; 1,259] -0,15 [-0,785; 0,488]	0,6481 0,6481 0,6480
	Husten	444 (11,1)	445 (11,1)	1,00 [0,882; 1,130] 1,00 [0,868; 1,147] -0,02 [-1,391; 1,353]	0,9779 0,9779 0,9779
	Nasenverstopfung	95 (2,4)	89 (2,2)	1,07 [0,802; 1,421] 1,07 [0,798; 1,433] 0,15 [-0,504; 0,805]	0,6521 0,6521 0,6521
	Rhinorrhö	202 (5,0)	182 (4,5)	1,11 [0,913; 1,350] 1,12 [0,909; 1,371] 0,50 [-0,433; 1,433]	0,2935 0,2935 0,2933
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Jeglicher	505 (12,6)	489 (12,2)	1,03 [0,920; 1,161] 1,04 [0,909; 1,185] 0,40 [-1,036; 1,844]	0,5820 0,5820 0,5820
	Ausschlag	146 (3,6)	135 (3,4)	1,08 [0,860; 1,362] 1,09 [0,855; 1,377] 0,28 [-0,528; 1,079]	0,5015 0,5015 0,5014
	Ekzem	180 (4,5)	177 (4,4)	1,02 [0,831; 1,246] 1,02 [0,824; 1,259] 0,08 [-0,824; 0,978]	0,8672 0,8672 0,8672
	Windeldermatitis	67 (1,7)	65 (1,6)	1,03 [0,735; 1,447] 1,03 [0,731; 1,456] 0,05 [-0,505; 0,607]	0,8584 0,8584 0,8584
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Jeglicher	620 (15,4)	586 (14,6)	1,06 [0,954; 1,175] 1,07 [0,946; 1,209] 0,85 [-0,708; 2,416]	0,2841 0,2841 0,2840
	Diarrhö	195 (4,9)	187 (4,7)	1,04 [0,858; 1,269] 1,05 [0,851; 1,284] 0,20 [-0,729; 1,132]	0,6713 0,6713 0,6713
	Erbrechen	143 (3,6)	129 (3,2)	1,11 [0,878; 1,401] 1,11 [0,874; 1,418] 0,35 [-0,441; 1,141]	0,3857 0,3857 0,3855
	Gastroösophageale Refluxerkrankung	97 (2,4)	99 (2,5)	0,98 [0,743; 1,293] 0,98 [0,738; 1,301] -0,05 [-0,723; 0,626]	0,8878 0,8878 0,8878
	Obstipation	114 (2,8)	109 (2,7)	1,05 [0,808; 1,356] 1,05 [0,803; 1,367] 0,13 [-0,593; 0,844]	0,7314 0,7314 0,7313

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Erkrankungen des Immun-systems	Jeglicher	122 (3,0)	131 (3,3)	0,93 [0,731; 1,188] 0,93 [0,724; 1,194] -0,22 [-0,986; 0,541]	0,5681 0,5681 0,5680
	Milchallergie	46 (1,1)	40 (1,0)	1,15 [0,755; 1,754] 1,15 [0,753; 1,764] 0,15 [-0,300; 0,600]	0,5142 0,5142 0,5139
	Nahrungsmittel-allergie	46 (1,1)	47 (1,2)	0,98 [0,654; 1,467] 0,98 [0,650; 1,473] -0,02 [-0,492; 0,443]	0,9188 0,9188 0,9188
Erkrankungen des Nerven-systems	Jeglicher	80 (2,0)	66 (1,6)	1,21 [0,878; 1,675] 1,22 [0,876; 1,691] 0,35 [-0,235; 0,934]	0,2418 0,2418 0,2410
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Jeglicher	56 (1,4)	56 (1,4)	1,00 [0,693; 1,445] 1,00 [0,689; 1,453] 0,00 [-0,512; 0,513]	0,9979 0,9979 0,9979
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	2759 (68,7)	2762 (68,7)	1,00 [0,970; 1,029] 1,00 [0,908; 1,097] -0,04 [-2,068; 1,987]	0,9688 0,9688 0,9688
	Akute Otitis media	52 (1,3)	57 (1,4)	0,91 [0,628; 1,326] 0,91 [0,624; 1,331] -0,12 [-0,630; 0,382]	0,6316 0,6316 0,6315
	Atemwegsinfektion	59 (1,5)	60 (1,5)	0,98 [0,689; 1,405] 0,98 [0,685; 1,413] -0,02 [-0,552; 0,504]	0,9286 0,9286 0,9286
	Bronchiolitis	393 (9,8)	458 (11,4)	0,86 [0,756; 0,975] 0,84 [0,731; 0,972] -1,61 [-2,958; -0,267]	0,0190 0,0189 0,0188
	Bronchitis	190 (4,7)	203 (5,1)	0,94 [0,772; 1,136] 0,93 [0,762; 1,143] -0,32 [-1,264; 0,622]	0,5046 0,5046 0,5045
	Coronavirus-Infektion	56 (1,4)	52 (1,3)	1,08 [0,741; 1,568] 1,08 [0,738; 1,577] 0,10 [-0,403; 0,604]	0,6965 0,6965 0,6964
	COVID-19	91 (2,3)	85 (2,1)	1,07 [0,800; 1,435] 1,07 [0,796; 1,447] 0,15 [-0,490; 0,791]	0,6451 0,6451 0,6451
	Gastroenteritis	220 (5,5)	235 (5,8)	0,94 [0,783; 1,120] 0,93 [0,772; 1,127] -0,37 [-1,381; 0,640]	0,4725 0,4725 0,4724
	Grippe	58 (1,4)	56 (1,4)	1,04 [0,720; 1,492] 1,04 [0,716; 1,501] 0,05 [-0,467; 0,568]	0,8483 0,8483 0,8483
	Hand-Fuß-Mund-Krankheit	146 (3,6)	173 (4,3)	0,84 [0,680; 1,048] 0,84 [0,670; 1,050] -0,67 [-1,524; 0,184]	0,1245 0,1245 0,1240

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	47 (1,2)	47 (1,2)	1,00 [0,669; 1,495] 1,00 [0,666; 1,503] 0,00 [-0,470; 0,471]	0,9981 0,9981 0,9981
	Impetigo	41 (1,0)	43 (1,1)	0,95 [0,623; 1,460] 0,95 [0,620; 1,466] -0,05 [-0,494; 0,396]	0,8282 0,8282 0,8281
	Infektion der oberen Atemwege	313 (7,8)	354 (8,8)	0,88 [0,765; 1,023] 0,87 [0,746; 1,025] -1,02 [-2,223; 0,190]	0,0990 0,0989 0,0987
	Infektion der unteren Atemwege	164 (4,1)	181 (4,5)	0,91 [0,737; 1,115] 0,90 [0,727; 1,120] -0,42 [-1,308; 0,465]	0,3522 0,3521 0,3519
	Konjunktivitis	458 (11,4)	425 (10,6)	1,08 [0,952; 1,221] 1,09 [0,946; 1,252] 0,83 [-0,541; 2,195]	0,2362 0,2361 0,2360
	Krupp infektiös	82 (2,0)	86 (2,1)	0,95 [0,707; 1,287] 0,95 [0,702; 1,294] -0,10 [-0,724; 0,527]	0,7576 0,7576 0,7576
	Laryngitis	75 (1,9)	67 (1,7)	1,12 [0,808; 1,552] 1,12 [0,805; 1,565] 0,20 [-0,376; 0,776]	0,4965 0,4965 0,4963
	Nasopharyngitis	788 (19,6)	709 (17,6)	1,11 [1,015; 1,219] 1,14 [1,018; 1,275] 1,98 [0,274; 3,678]	0,0231 0,0230 0,0229
	Ohreninfektion	475 (11,8)	464 (11,5)	1,02 [0,908; 1,155] 1,03 [0,897; 1,177] 0,28 [-1,125; 1,685]	0,6965 0,6965 0,6965
	Orale Candidose	45 (1,1)	41 (1,0)	1,10 [0,721; 1,673] 1,10 [0,718; 1,682] 0,10 [-0,350; 0,550]	0,6630 0,6630 0,6629
	Otitis media	192 (4,8)	200 (5,0)	0,96 [0,792; 1,165] 0,96 [0,782; 1,174] -0,20 [-1,139; 0,745]	0,6824 0,6824 0,6824
	Pharyngitis	68 (1,7)	68 (1,7)	1,00 [0,717; 1,396] 1,00 [0,713; 1,404] 0,00 [-0,563; 0,565]	0,9977 0,9977 0,9977
	Respiratory Syncytial Virus-Infektion	21 (0,5)	47 (1,2)	0,45 [0,268; 0,746] 0,44 [0,265; 0,744] -0,65 [-1,047; -0,246]	0,0021 0,0021 0,0015
	Rhinitis	165 (4,1)	148 (3,7)	1,12 [0,897; 1,386] 1,12 [0,893; 1,405] 0,43 [-0,421; 1,271]	0,3250 0,3250 0,3248
	Tonsillitis	144 (3,6)	155 (3,9)	0,93 [0,744; 1,161] 0,93 [0,736; 1,168] -0,27 [-1,100; 0,556]	0,5197 0,5197 0,5196

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Virale Gastroenteritis	58 (1,4)	33 (0,8)	1,76 [1,149; 2,690] 1,77 [1,152; 2,719] 0,62 [0,160; 1,086]	0,0093 0,0092 0,0083
	Virale Infektion der oberen Atemwege	132 (3,3)	138 (3,4)	0,96 [0,757; 1,210] 0,96 [0,750; 1,218] -0,15 [-0,936; 0,640]	0,7134 0,7134 0,7134
	Viraler Hautausschlag	96 (2,4)	91 (2,3)	1,06 [0,795; 1,401] 1,06 [0,791; 1,413] 0,13 [-0,534; 0,785]	0,7089 0,7089 0,7088
	Virusinfektion	460 (11,5)	421 (10,5)	1,09 [0,965; 1,238] 1,11 [0,961; 1,271] 0,98 [-0,390; 2,343]	0,1616 0,1615 0,1614
	Windpocken	96 (2,4)	123 (3,1)	0,78 [0,600; 1,016] 0,78 [0,592; 1,016] -0,67 [-1,383; 0,041]	0,0656 0,0655 0,0648
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Jeglicher	54 (1,3)	41 (1,0)	1,32 [0,880; 1,973] 1,32 [0,879; 1,989] 0,32 [-0,148; 0,797]	0,1803 0,1803 0,1789
Psychiatrische Erkrankungen	Jeglicher	44 (1,1)	25 (0,6)	1,76 [1,080; 2,871] 1,77 [1,081; 2,896] 0,47 [0,070; 0,877]	0,0233 0,0233 0,0215
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Jeglicher	82 (2,0)	79 (2,0)	1,04 [0,765; 1,410] 1,04 [0,761; 1,420] 0,08 [-0,537; 0,689]	0,8088 0,8088 0,8088
Unter-suchungen	Jeglicher	65 (1,6)	58 (1,4)	1,12 [0,789; 1,593] 1,12 [0,786; 1,605] 0,18 [-0,362; 0,712]	0,5232 0,5232 0,5229
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika-tionen	Jeglicher	228 (5,7)	238 (5,9)	0,96 [0,804; 1,143] 0,96 [0,793; 1,153] -0,25 [-1,268; 0,776]	0,6371 0,6371 0,6371
	Kopfverletzung	57 (1,4)	64 (1,6)	0,89 [0,625; 1,270] 0,89 [0,621; 1,275] -0,17 [-0,706; 0,359]	0,5234 0,5234 0,5232

In Tabelle 4-28 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

Studie MELODY

Bei der Studie MELODY sind die Gesamtraten der UE im Nirsevimab- und Placebo-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-31). Signifikante Unterschiede zugunsten von Nirsevimab treten in den beiden PT „Exanthema subitum“ und „Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis“ der

SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Hingegen zeigt sich in den beiden SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ ein signifikanter Nachteil von Nirsevimab gegenüber Placebo hinsichtlich jeglichem PT. Da jedoch keine spezifischen PT innerhalb dieser SOC signifikant unterschiedlich sind, ist jeweils nicht von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation auszugehen. Insgesamt ist die Häufigkeit von UE nach SOC und PT bei beiden Behandlungsarmen als vergleichbar anzusehen (siehe Tabelle 4-32).

Neben den in Tabelle 4-31 aufgeführten Gesamtraten der UE während der gesamten Beobachtungsdauer von 360 Tagen sind im Studienbericht der finalen Analyse zusätzlich die Anzahl an UE innerhalb eines Tages bzw. von sieben Tagen nach Erhalt der Studienmedikation dokumentiert [17]. Mit 1,1 % bzw. 1,9 % weisen nur wenige Kinder im Placebo- und im Nirsevimab-Arm ein UE bis Tag 2 auf. Ähnlich verhält es sich bis Tag 8 mit 12,6 % (Nirsevimab) und 13,0 % (Placebo).

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

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE sind die Gesamtraten der UE im Nirsevimab- und Keine-Intervention-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-31). Signifikante Unterschiede zugunsten von Nirsevimab liegen bei den beiden PT „Bronchiolitis“ und „Respiratory Syncytial Virus-Infektion“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ vor. Die PT „Nasopharyngitis“ und „Virale Gastroenteritis“ dieser SOC zeigen dagegen wie die beiden SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ (jeglicher PT) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (jeglicher PT) einen Nachteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention. Aufgrund der Art der PT ist jeweils nicht von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation auszugehen. Insgesamt ist die Häufigkeit von UE nach SOC und PT bei beiden Studienarmen als vergleichbar anzusehen (siehe Tabelle 4-32).

Eine spezifische Betrachtung der UE, die ärztlich behandelt wurden, bestätigt generell diese Ergebnisse. Mit 77,3 % (Nirsevimab) und 77,2 % (keine Intervention) sind auch bei jeglichen ärztlich behandelten UE die beiden Studienarme vergleichbar (RR: 1,00 [95-%-KI: 0,979; 1,027], p-Wert: 0,8409). Allerdings sind bei Betrachtung der ärztlich behandelten UE nur noch die Vorteile von Nirsevimab bei den PT „Bronchiolitis“ und „Respiratory Syncytial Virus-Infektion“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der Nachteil von Nirsevimab bei dem PT „Virale Gastroenteritis“ gegenüber keiner Intervention statistisch signifikant unterschiedlich.

Neben den in Tabelle 4-31 aufgeführten Gesamtraten der UE bis Tag 366 sind im Studienbericht der finalen Analyse zusätzlich die UE, die innerhalb der ersten 30 Minuten nach Verabreichung von Nirsevimab auftraten, dokumentiert [18]. Nur bei 27 Kindern (0,7 %) trat innerhalb der ersten halben Stunde nach der Injektion ein UE auf, wobei es sich jeweils um

Ereignisse mit einem Schweregrad I handelte. Da die Kinder im Kontroll-Arm keine Injektion erhielten, können die unmittelbar nach der Injektion auftretenden UE bei diesen Kindern nicht erhoben werden.

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

Fazit

Nirsevimab zeigt gegenüber beobachtendem Abwarten, das in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt wurde, eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von UE. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

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

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

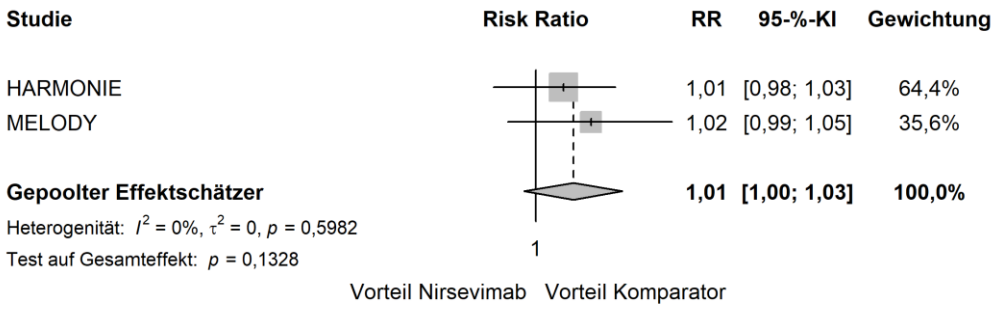


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Gesamtraten der UE in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

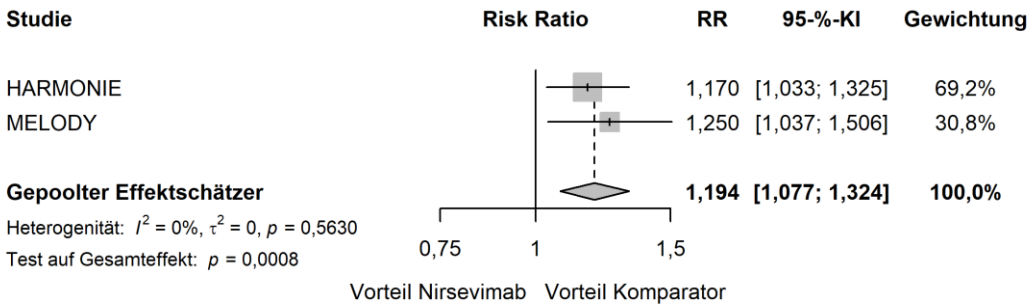


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

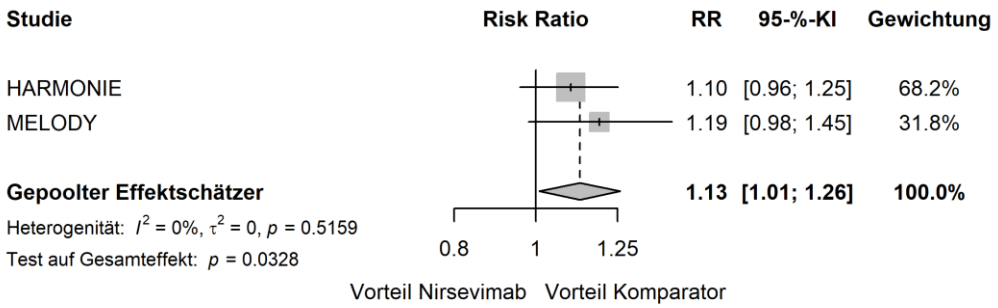


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT („Fieber“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

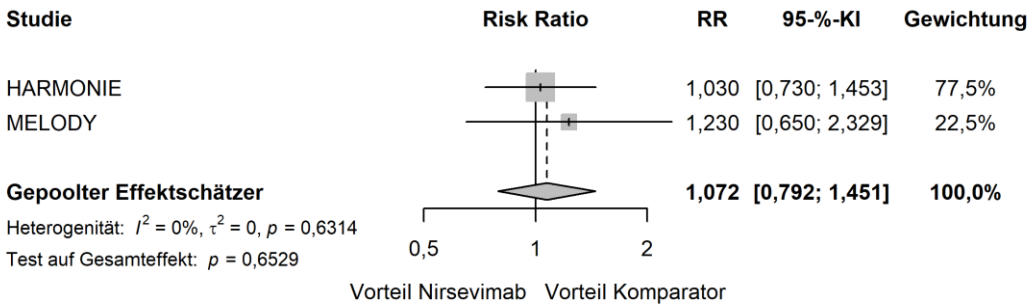


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Augenerkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

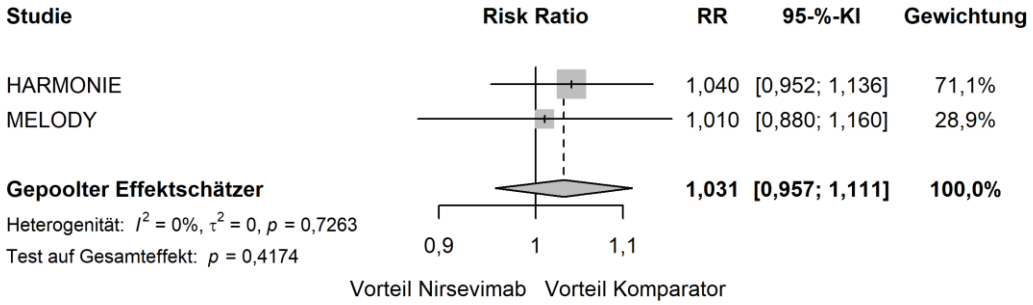


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

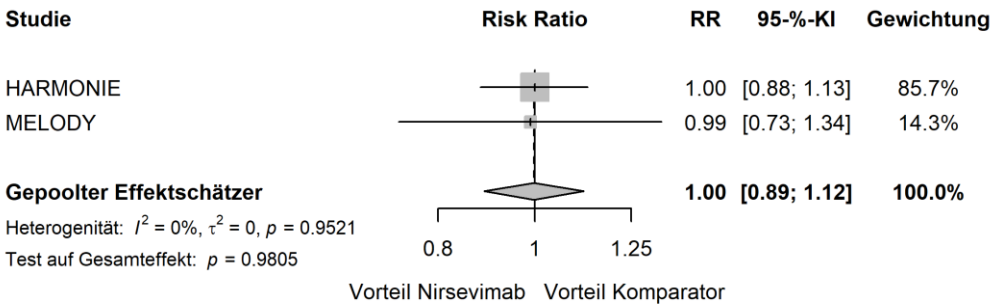


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Husten“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

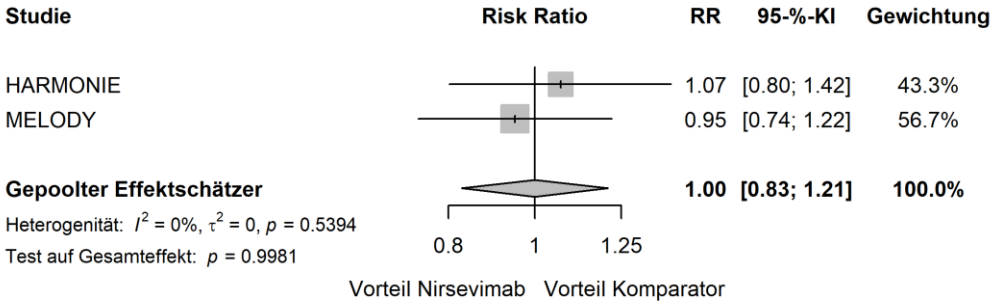


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Nasenverstopfung“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

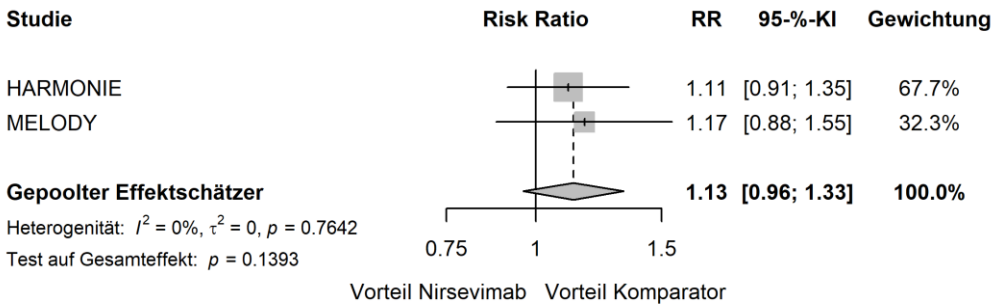


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Rhinorrhö“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

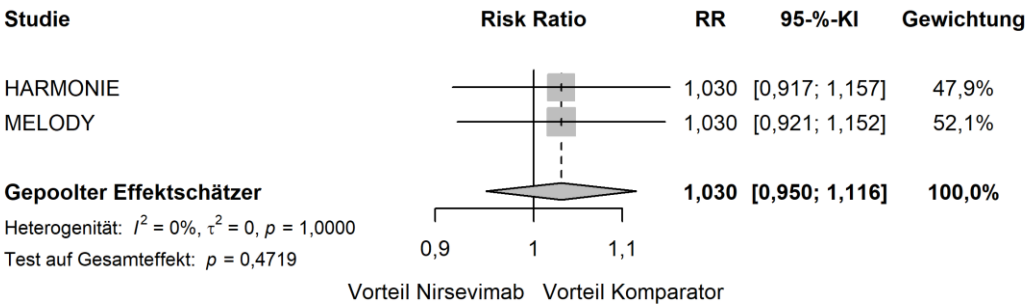


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

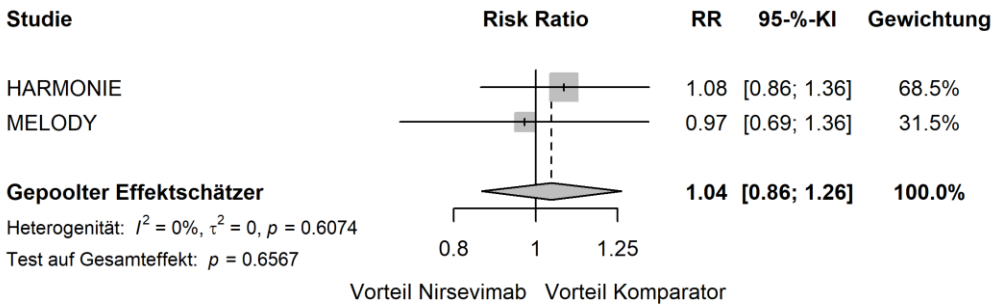


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Ausschlag“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

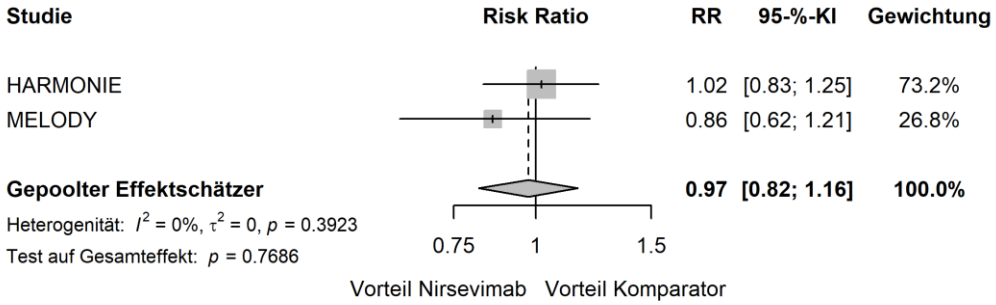


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Ekzem“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

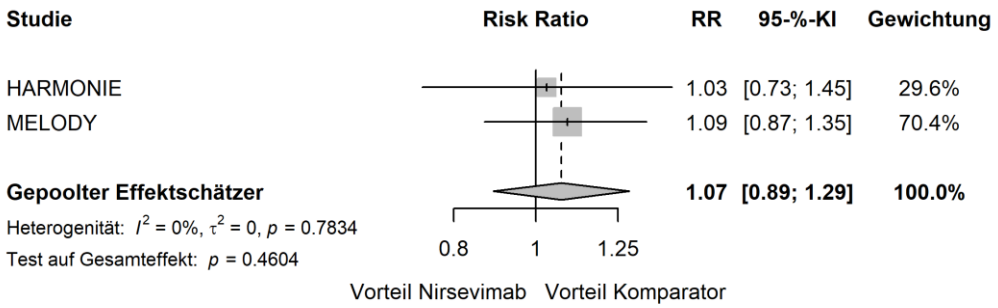


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Windeldermatitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

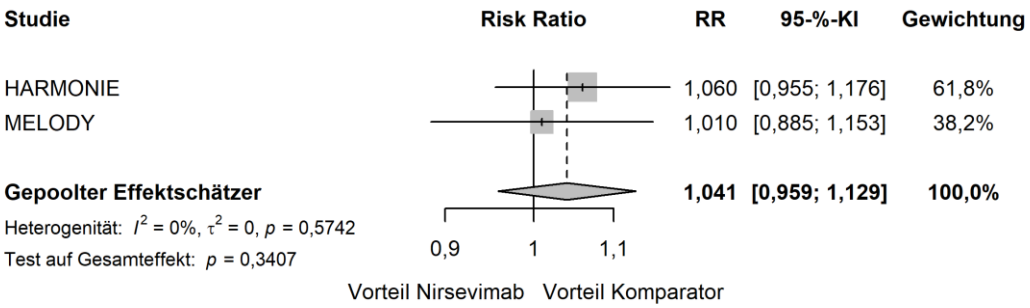


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

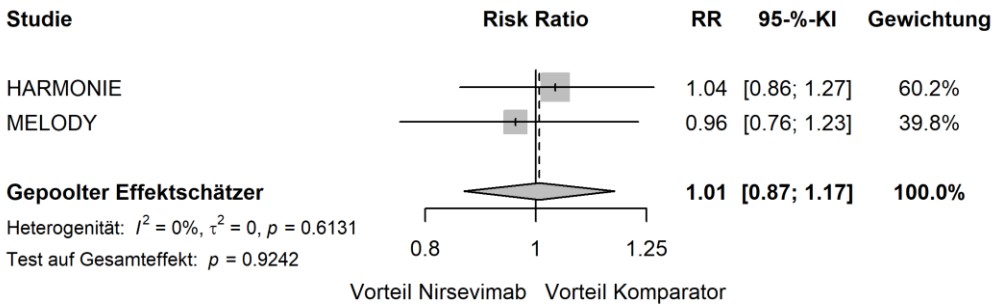


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Diarrhö“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

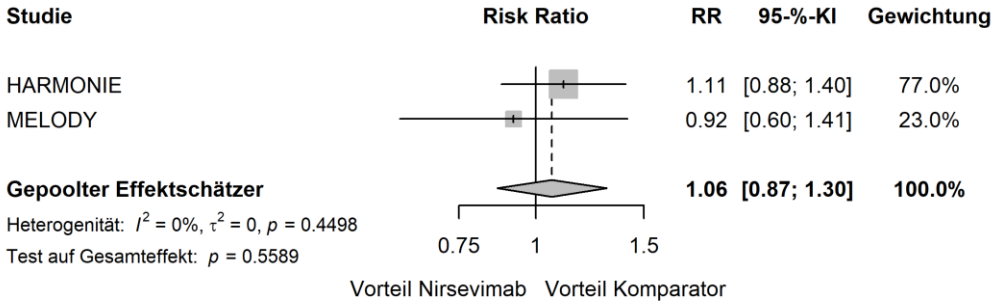


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Erbrechen“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

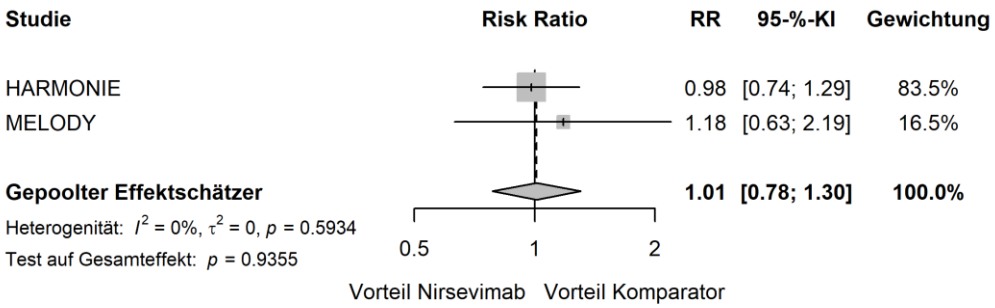


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Gastroösophageale Refluxerkrankung“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

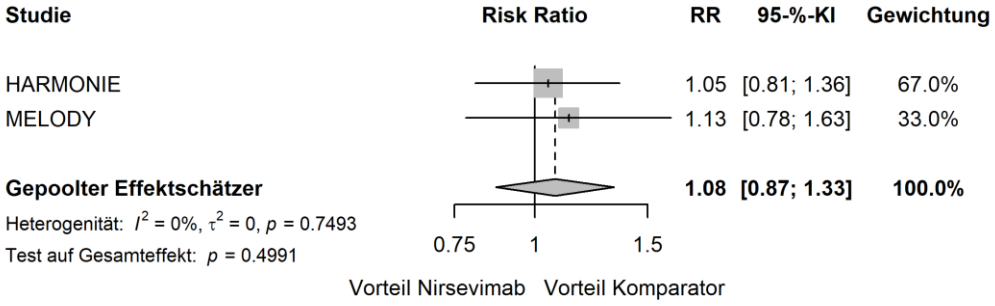


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Obstipation“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

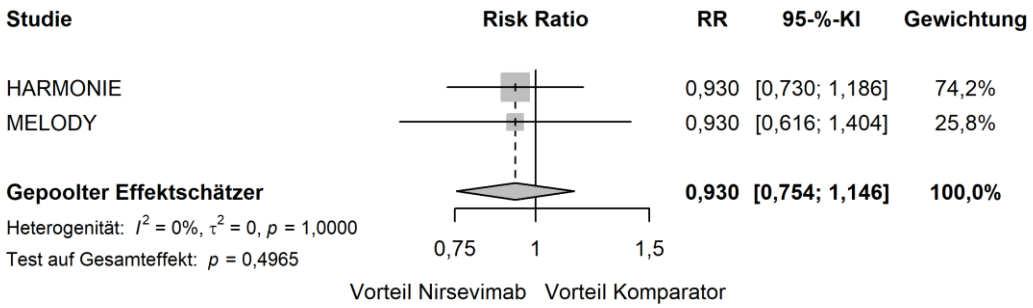


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Immunsystems“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

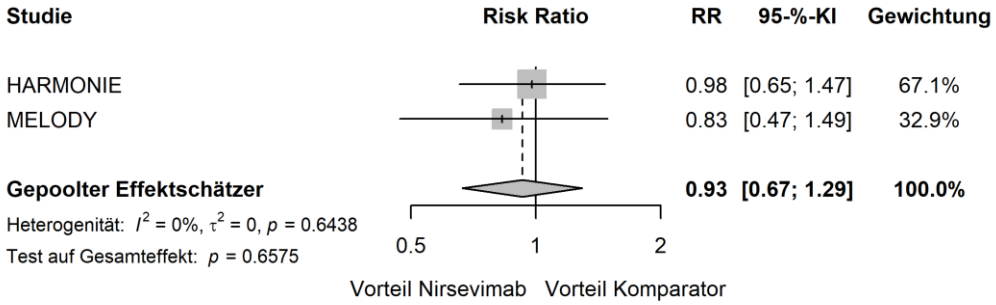


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Immunsystems“) und PT („Nahrungsmittelallergie“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

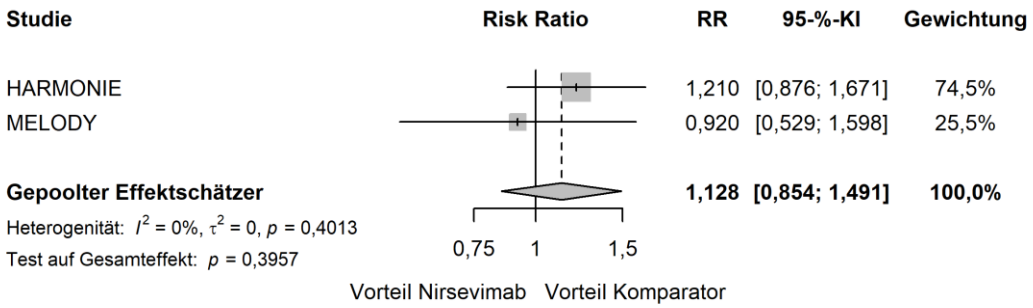


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Nervensystems“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

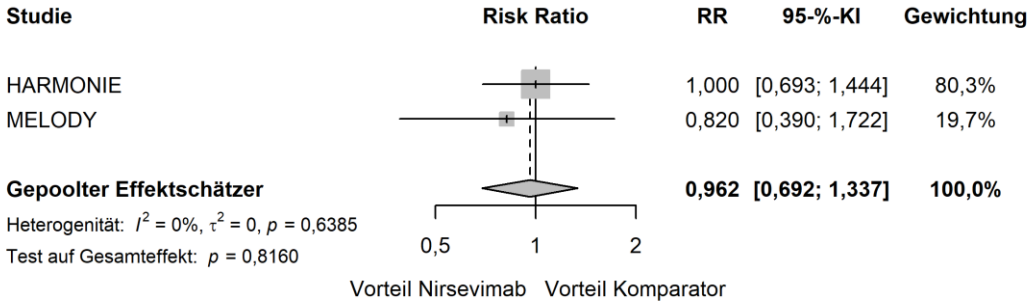


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

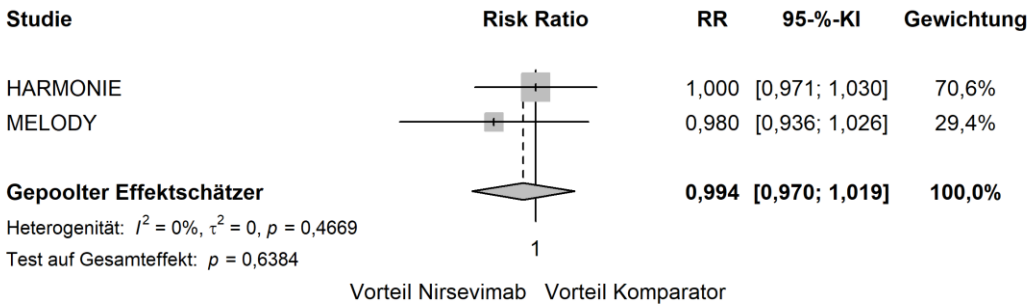


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

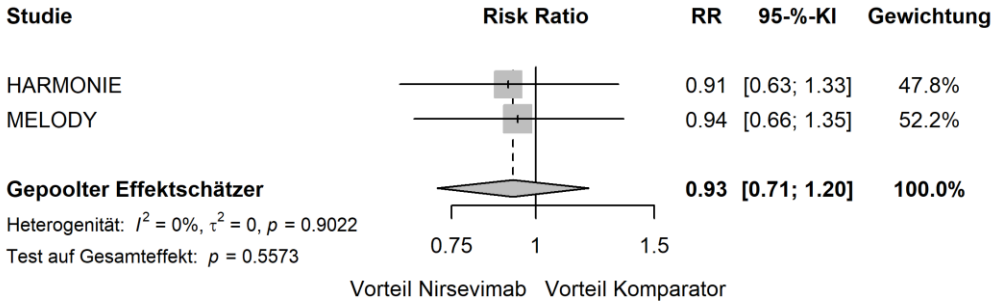


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Akute Otitis media“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

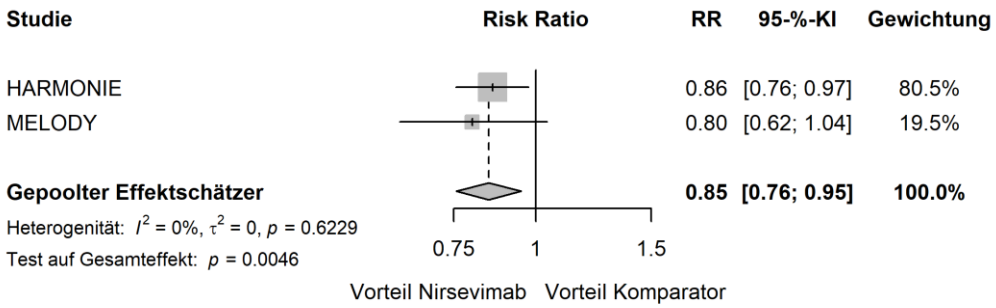


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchiolitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

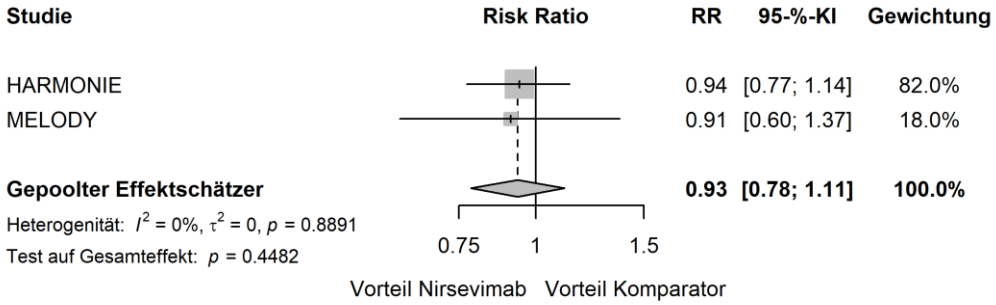


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

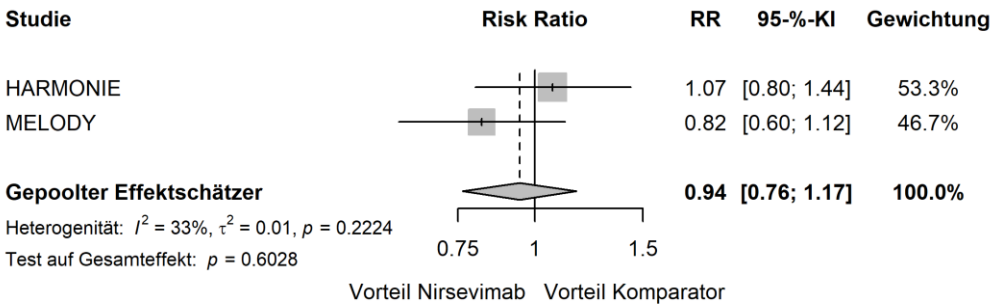


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („COVID-19“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

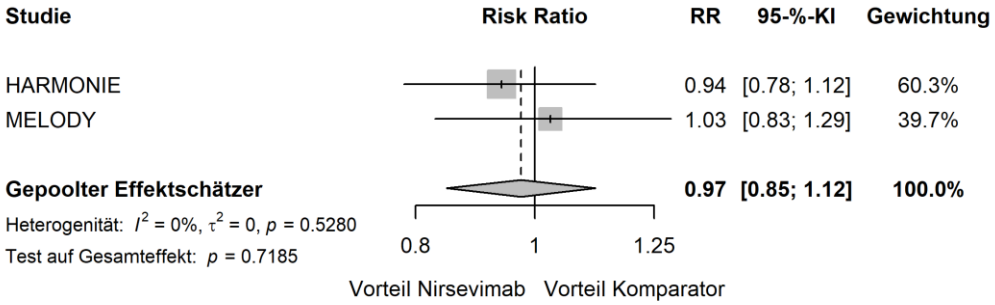


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Gastroenteritis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

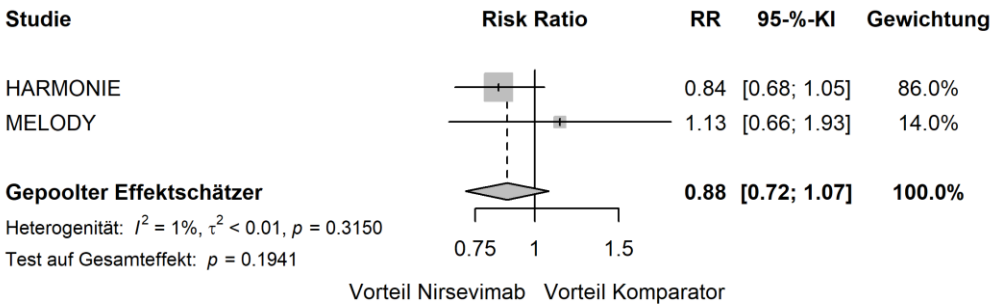


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Hand-Fuß-Mund-Krankheit“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

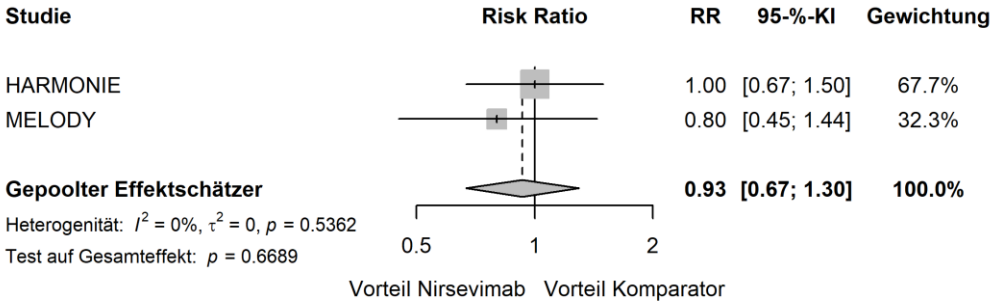


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Harnwegsinfektion“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

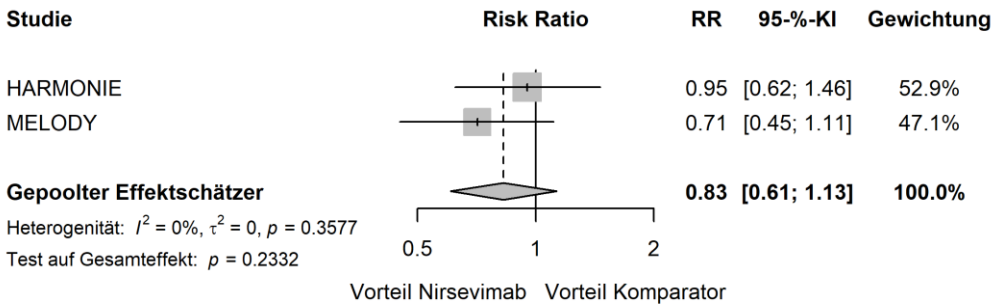


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Impetigo“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

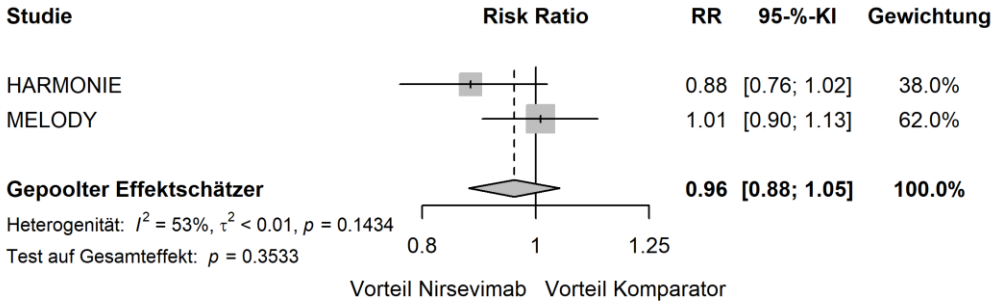


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Infektion der oberen Atemwege“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

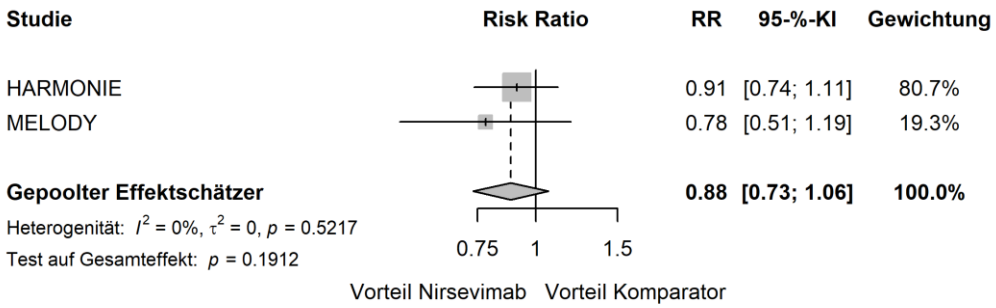


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Infektion der unteren Atemwege“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

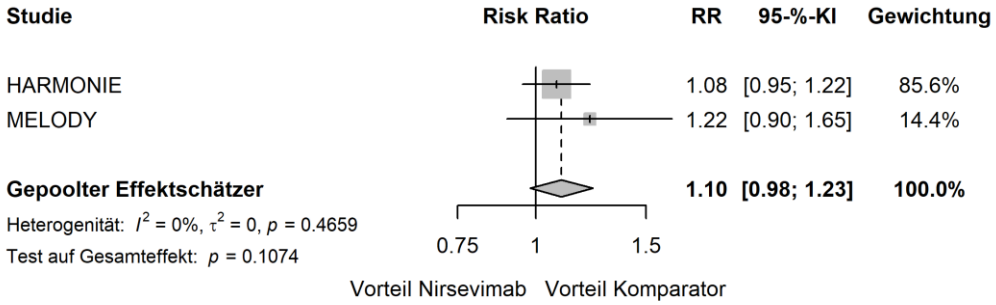


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Konjunktivitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

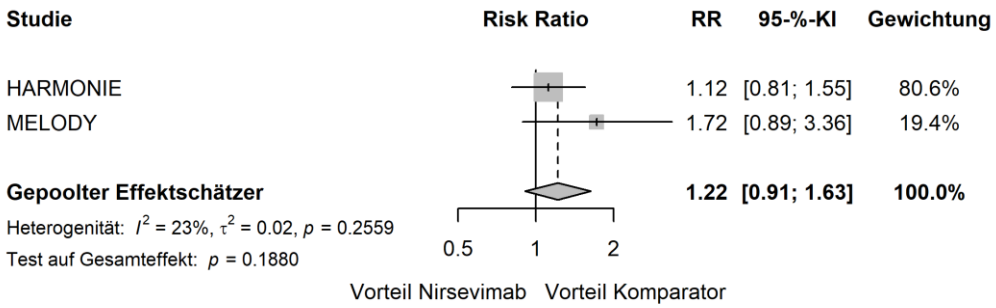


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Laryngitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

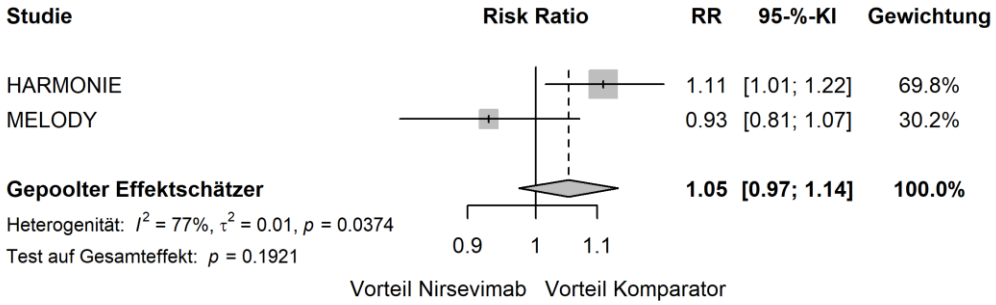


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Nasopharyngitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

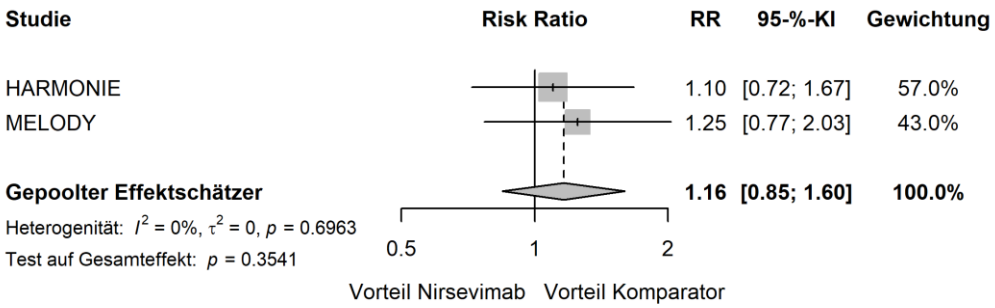


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Orale Candidose“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

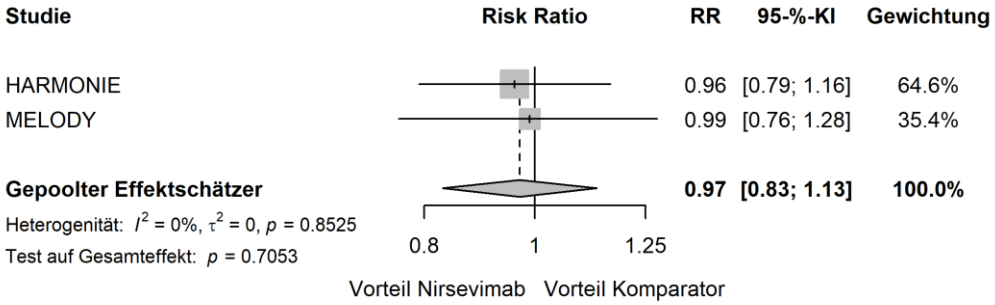


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Otitis media“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

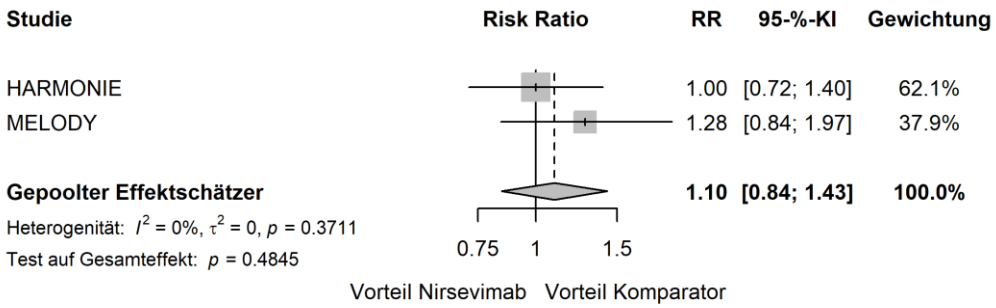


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Pharyngitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

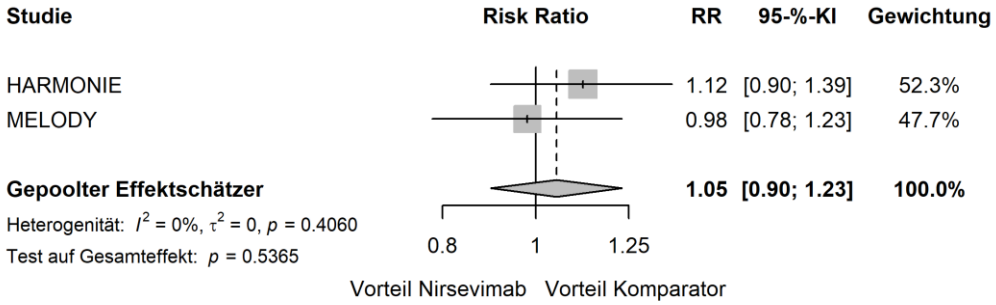


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Rhinitis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

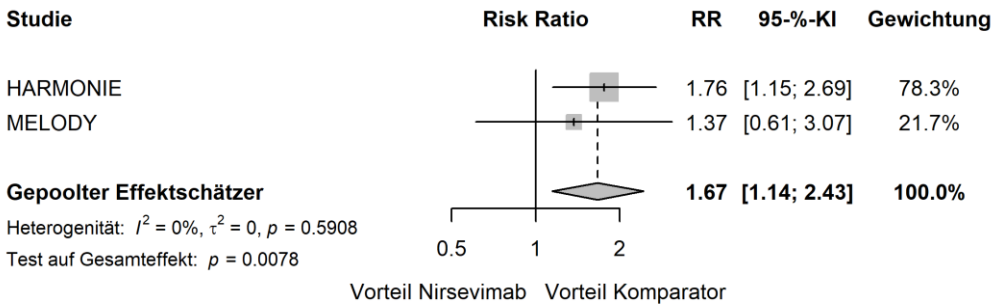


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virale Gastroenteritis“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

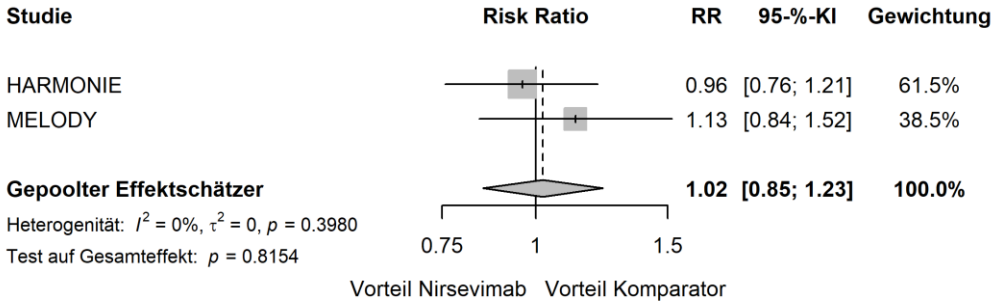


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virale Infektion der oberen Atemwege“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

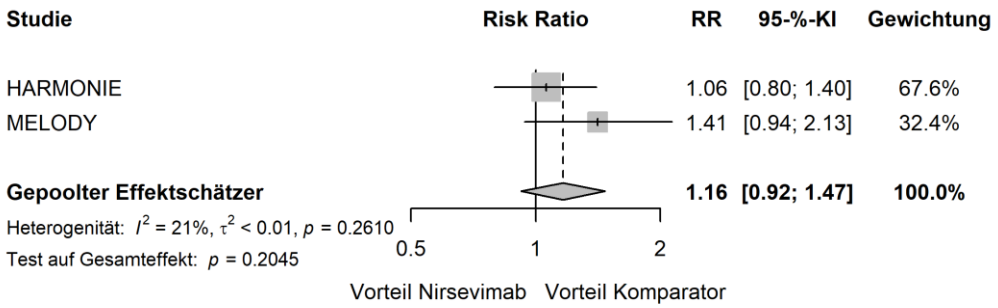


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Viraler Hautausschlag“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

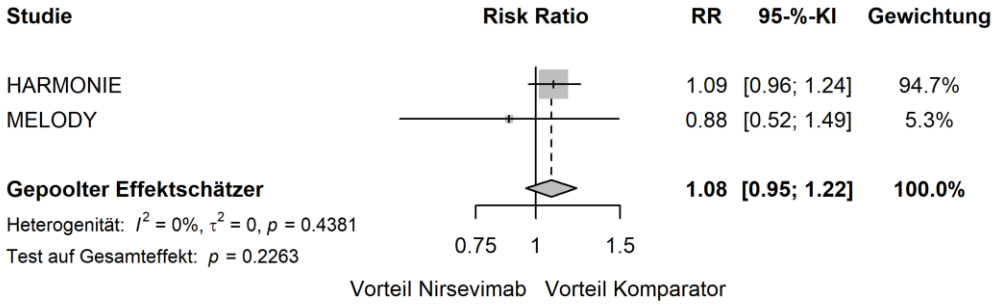


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virusinfektion“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

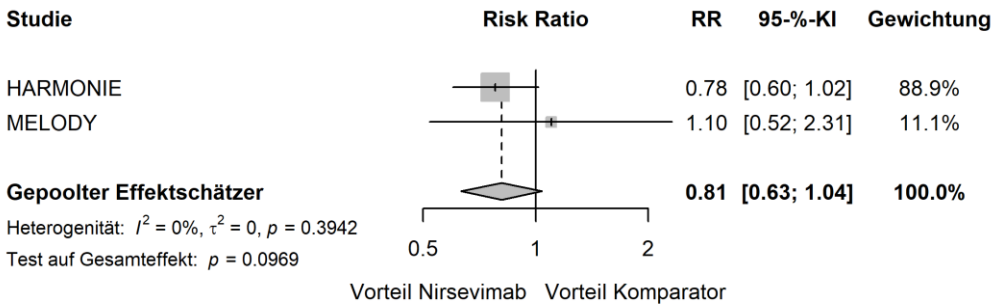


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Windpocken“) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

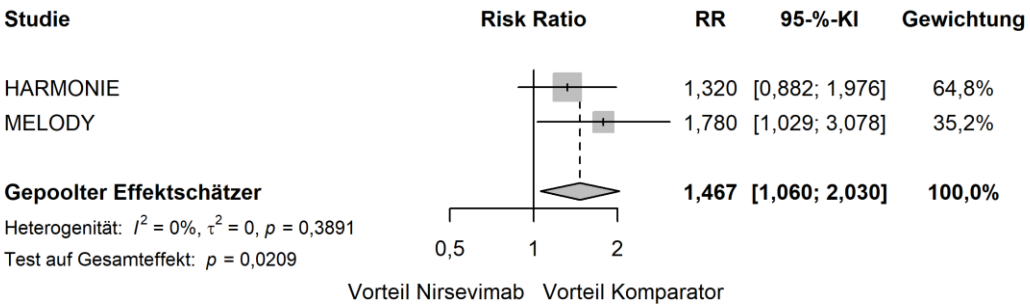


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

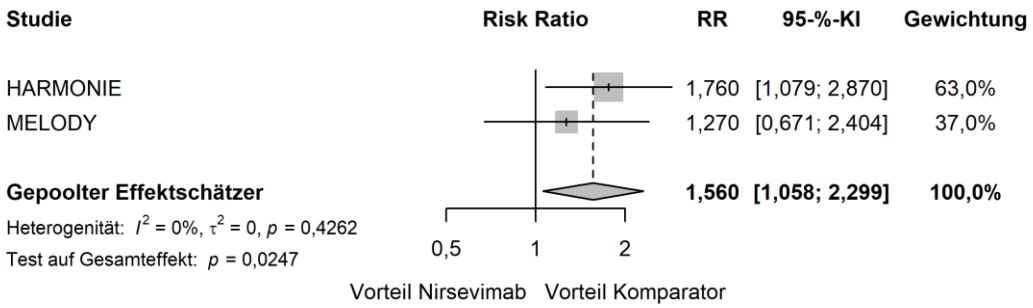


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Psychiatrische Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

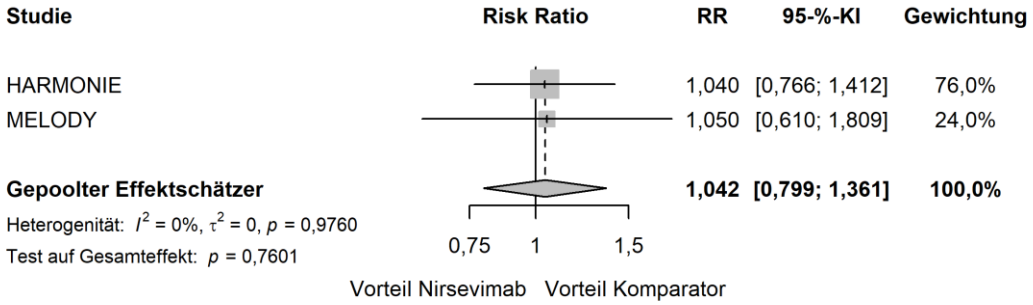


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

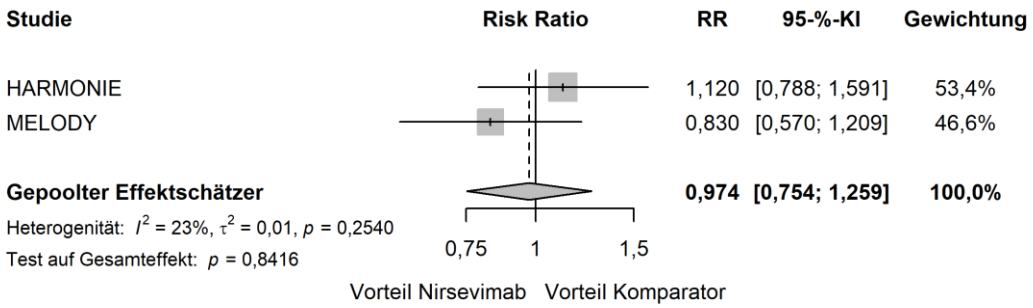


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Untersuchungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

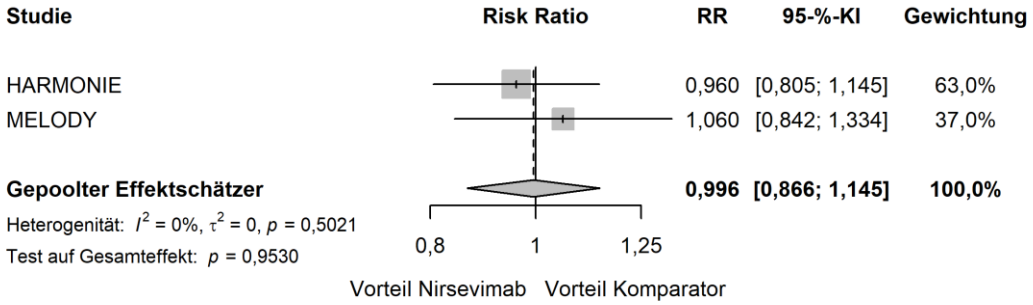


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für häufige UE nach SOC („Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE weist für den Endpunkt Gesamtraten der UE bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage auf (I^2 = 0 %, p-Wert: 0,5982; siehe Abbildung 4-4). Analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienebene zeigt auch die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nirsevimab und Komparator. Daher bestätigt die Meta-Analyse das vergleichbare Sicherheitsprofil von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten, das in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt wurde, hinsichtlich der Gesamtraten der UE. Eine meta-analytische Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT lässt ebenfalls Rückschlüsse auf eine übereinstimmende Verträglichkeit von Nirsevimab und beobachtendem Abwarten zu, da von den betrachteten 14 SOC und 34 spezifischen PT (siehe Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-52) einzig bei den SOC

„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (jeglicher PT und PT „Fieber), „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ (jeglicher PT), „Psychiatrische Erkrankungen“ (jeglicher PT) und dem PT „Virale Gastroenteritis“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nirsevimab bei der Meta-Analyse und bei dem PT „Bronchiolitis“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nirsevimab dokumentiert wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.1.3.3.3 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 4-33: 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
MELODY				
Nirsevimab	1997	79 (4,0)	0,96 [0,66; 1,39] 0,96 [0,65; 1,41] -0,2 [-1,7; 1,3]	0,8371 0,8371 0,8381
Placebo	997	41 (4,1)		
HARMONIE				
Nirsevimab	4016	151 (3,8)	1,06 [0,844; 1,322] 1,06 [0,839; 1,336] 0,20 [-0,620; 1,022]	0,6315 0,6315 0,6314
Keine Intervention	4018	143 (3,6)		

In Tabelle 4-28 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 4-34: Ergebnisse für häufige schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
MELODY: Nirsevimab N = 1997 und Placebo N = 997					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	60 (3,0)	31 (3,1)	0,97 [0,63; 1,48] 0,97 [0,62; 1,50] -0,1 [-1,4; 1,2]	0,8749 0,8749 0,8756
HARMONIE: Nirsevimab N = 4016 und Keine Intervention N = 4018					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	84 (2,1)	74 (1,8)	1,14 [0,833; 1,548] 1,14 [0,830; 1,561] 0,25 [-0,357; 0,857]	0,4202 0,4202 0,4199
In Tabelle 4-28 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					

Studie MELODY

Die Gesamtraten der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind bei der Studie MELODY im Nirsevimab- und Placebo-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-33). Eine Betrachtung der häufigen schweren UE nach SOC und PT zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Kindern mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (siehe Tabelle 4-34).

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE sind die Gesamtraten der schweren UE (Schweregrad III) im Nirsevimab- und Keine-Intervention-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-33). Eine Betrachtung der häufigen schweren UE nach SOC und PT zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Kindern mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (siehe Tabelle 4-34).

Fazit

Nirsevimab zeigt beobachtendem Abwarten, das in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt wurde, eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von schweren UE. Die beobachteten schweren UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

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

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

Meta-analytische Auswertung

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

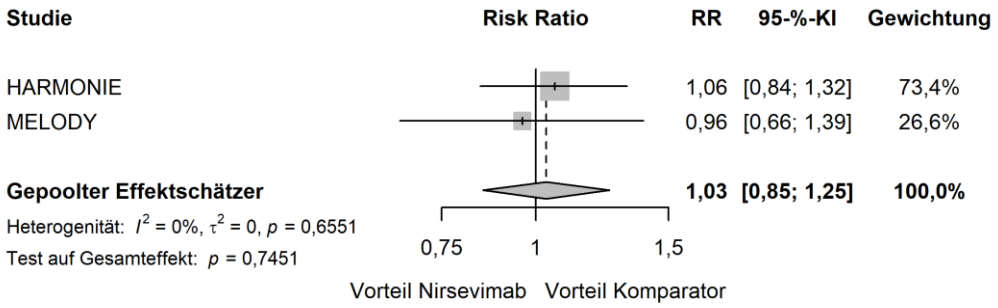


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Gesamtraten der schweren UE in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

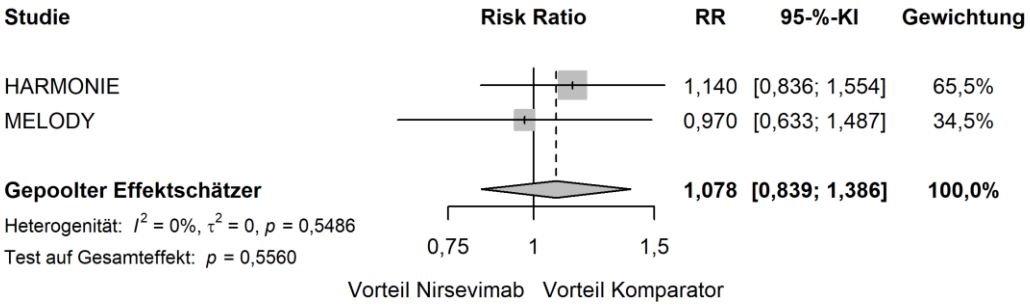


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für häufige schwere UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE weist für den Endpunkt Gesamtraten der schweren UE bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage auf (I^2 = 0 %, p-Wert: 0,6551; siehe Abbildung 4-53). Die Meta-Analyse bestätigt das vergleichbare Sicherheitsprofil von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten hinsichtlich der Gesamtraten der schweren UE und der häufigen schweren UE mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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 4-35: 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
MELODY				
Nirsevimab	1997	149 (7,5)	0,90 [0,69; 1,16] 0,89 [0,67; 1,17] -0,9 [-2,9; 1,2]	0,4043 0,4050 0,4126
Placebo	997	83 (8,3)		
HARMONIE[1]				
Nirsevimab	4016	262 (6,5)	1,18 [0,993; 1,404] 1,19 [0,992; 1,435] 1,00 [-0,042; 2,039]	0,0603 0,0602 0,0599
Keine Intervention	4018	222 (5,5)		

In Tabelle 4-28 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population.

[1] Im Vereinigten Königreich werden bei 2040 Kindern im Nirsevimab-Arm und 2038 Kindern im Kontroll-Arm die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis Tag 731 erhoben. Daher könnten bei diesen Kindern nicht nur die Ereignisse bis Tag 366, sondern bis zum Data Cut-Off der Ein-Jahres-Analyse am 26.04.2024 erhoben worden sein. Jeweils ein Kind im Nirsevimab- und Kontroll-Arm dieser Kohorte hatte zwischen Tag 366 und dem Data Cut-Off zum ersten Mal ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das in der vorliegenden Analyse berücksichtigt wurde.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für häufige SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
MELODY: Nirsevimab N = 1997 und Placebo N = 997					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	109 (5,5)	67 (6,7)	0,81 [0,60; 1,09] 0,80 [0,59; 1,10] -1,3 [-3,1; 0,6]	0,1665 0,1672 0,1803

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchiolitis	27 (1,4)	17 (1,7)	0,79 [0,43; 1,45] 0,79 [0,43; 1,46] -0,4 [-1,3; 0,6]	0,4500 0,4503 0,4663
	Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	5 (0,3)	10 (1,0)	0,25 [0,09; 0,73] 0,25 [0,08; 0,73] -0,8 [-1,4; -0,1]	0,0111 0,0110 0,0246
HARMONIE: Nirsevimab N = 4016 und Keine Intervention N = 4018					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Jeglicher	137 (3,4)	114 (2,8)	1,20 [0,941; 1,536] 1,21 [0,940; 1,557] 0,57 [-0,187; 1,335]	0,1398 0,1397 0,1391
In Tabelle 4-28 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					

Studie MELODY

Die Gesamtraten der SUE sind bei der Studie MELODY im Nirsevimab- und Placebo-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-35). Eine Betrachtung der häufigen SUE nach SOC und PT zeigt signifikant niedrige Anteile an Kinder mit dem PT „Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis“ bei der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Nirsevimab-Arm (siehe Tabelle 4-36). Dieser Vorteil wird bereits durch den Morbiditätsendpunkt „RSV-bedingte LRTI“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1) berücksichtigt, sodass abschließend von einem vergleichbaren Sicherheitsprofil des Nirsevimab- und des Placebo-Arms bezüglich der SUE auszugehen ist.

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE sind die Gesamtraten der SUE im Nirsevimab- und Keine-Intervention-Arm vergleichbar (siehe Tabelle 4-35). Eine Betrachtung der häufigen schweren UE nach SOC und PT zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anteils an Kindern mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (siehe Tabelle 4-36).

Fazit

Nirsevimab zeigt gegenüber beobachtendem Abwarten, das in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt wurde, eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von SUE. Die beobachteten SUE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-analytische Auswertung

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

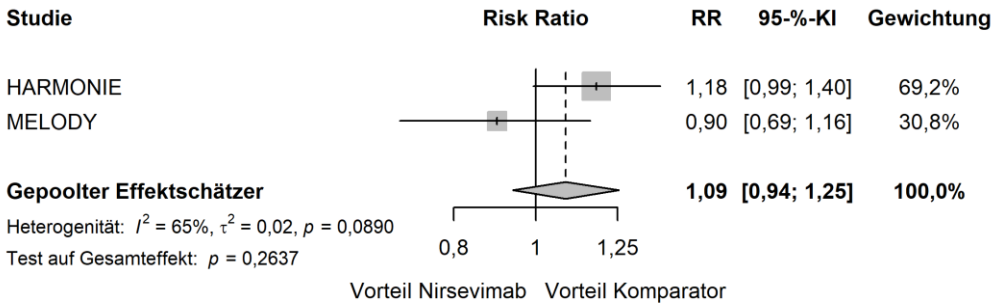


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Gesamtraten der SUE in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

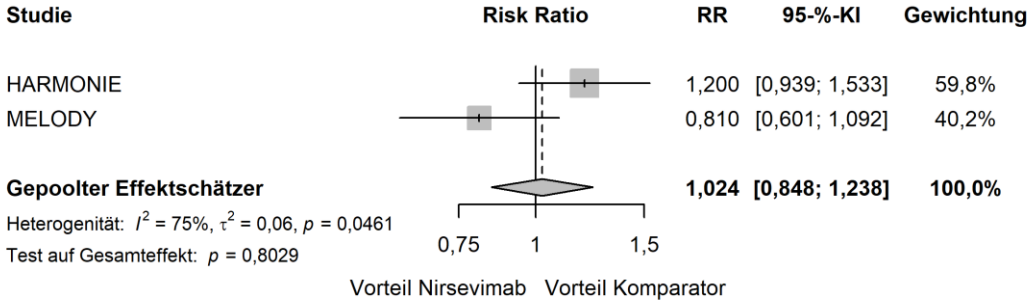


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für häufige SUE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher) in den Studien MELODY und HARMONIE; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE weist für den Endpunkt Gesamtraten der SUE bei entgegengesetzten Effekten eine heterogene Datenlage auf (I^2 = 65 %, p-Wert: 0,0890; siehe Abbildung 4-55). Die Meta-Analyse bestätigt das vergleichbare Sicherheitsprofil von Nirsevimab gegenüber Placebo / keiner Intervention

hinsichtlich der Gesamtraten der SUE und der häufigen SUE mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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.

Hauptanalyse

Tabelle 4-37: 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
MELODY					
Überempfindlich-keit	Nirsevimab	1997	4 (0,2)	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697
	Placebo	997	0 (0,0)		
Thrombozytopenie	Nirsevimab	1997	0 (0,0)	-	-
	Placebo	997	0 (0,0)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	1997	0 (0,0)	-	-
	Placebo	997	0 (0,0)		
NOCD	Nirsevimab	1997	7 (0,4)	1,16 [0,30; 4,50] 1,17 [0,30; 4,52] 0,0 [-0,4; 0,5]	0,8247 0,8246 0,8200
	Placebo	997	3 (0,3)		
HARMONIE					
Überempfindlich-keit, Thrombo-zytopenie oder Erkrankung des Immunkomplex	Nirsevimab	4016	11 (0,3)	3,67 [1,024; 13,140] 3,68 [1,025; 13,186] 0,20 [0,017; 0,382]	0,0459 0,0458 0,0323
	Keine Intervention	4018	3 (< 0,1)		

In Tabelle 4-28 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio

Tabelle 4-38: Auflistung der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI[1]	SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
MELODY: Nirsevimab N = 1997 und Placebo N = 997				
Überempfindlichkeit	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	1 (0,1)	0 (0,0)
		Ausschlag makulo-papulös	2 (0,1)	0 (0,0)
		Ausschlag papulös	1 (0,1)	0 (0,0)
NOCD	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	PFAPA-Syndrom	1 (0,1)	0 (0,0)
	Endokrine Erkrankungen	Hypothyreose	0 (0,0)	2 (0,2)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma	4 (0,2)	1 (0,1)
		Bronchiale Obstruktion	2 (0,1)	0 (0,0)
HARMONIE: Nirsevimab N = 4016 und Keine Intervention N = 4018				
Überempfindlichkeit, Thrombozytopenie oder Erkrankungen des Immunkomplexes	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	3 (< 0,1)	0 (0,0)
		Ausschlag makulo-papulös	1 (< 0,1)	0 (0,0)
		Dermatitis allergisch	1 (< 0,1)	0 (0,0)
		Urtikaria	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Immunthrombozytopenie	0 (0,0)	1 (< 0,1)
	Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	0 (0,0)	1 (< 0,1)
		Immunisationsreaktion	1 (< 0,1)	0 (0,0)
		Nahrungsmittelallergie	2 (< 0,1)	0 (0,0)
		Überempfindlichkeit	2 (< 0,1)	0 (0,0)

[1] Bei den AESI „Thrombozytopenie“ und „Erkrankungen des Immunkomplexes“ traten keine Ereignisse auf. Diese AESI werden daher nicht aufgeführt.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Gesamtrate der AESI basierend auf MedDRA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
MELODY[1]					
Überempfindlichkeit	Nirsevimab	1997	500 (25,0)	1,01 [0,89; 1,15] 1,01 [0,85; 1,21] 0,3 [-3,0; 3,5]	0,8754 0,8753 0,8752
	Placebo	997	247 (24,8)		
Thrombozytopenie	Nirsevimab	1997	18 (0,9)	1,80 [0,67; 4,83] 1,80 [0,67; 4,87] 0,4 [-0,2; 1,0]	0,2448 0,2443 0,1940
	Placebo	997	5 (0,5)		
Erkrankungen des Immunkomplexes	Nirsevimab	1997	0 (0,0)	-	-
	Placebo	997	0 (0,0)		

In Tabelle 4-28 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.

[1] Alle AESI basierend auf MedDRA wiesen einen CTCAE-Grad von 1 oder 2 auf und galten daher nicht als schweres UE.

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: Neu auftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-40: Auflistung der AESI basierend auf MedDRA nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AESI	SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
MELODY: Nirsevimab N = 1997 und Placebo N = 997				
Überempfindlichkeit[1]	-	-	-	-
Thrombozytopenie	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	11 (0,6)	3 (0,3)
		Blutung nach einem Eingriff	0 (0,0)	1 (0,1)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	4 (0,2)	0 (0,0)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Blutung subkutan	0 (0,0)	1 (0,1)
		Petechien	2 (0,1)	0 (0,0)

AESI	SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
Erkrankungen des Immunkomplexes[2]	-	-	-	-

Für die NOCD erfolgte keine Erhebung basierend auf MedDRA.

[1] Die Überempfindlichkeit inklusive anaphylaktischer Schock wurde über die entsprechenden SMQ erfasst. Aus diesem Grund erfolgt keine detaillierte Auswertung nach SOC und PT.

[2] Es traten in keinem der Behandlungsarme Ereignisse bei diesem AESI auf.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; NOCD: Neu auftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SMQ: Standardised MedDRA Query

Studie MELODY

Von den drei präspezifizierten AESI „Überempfindlichkeit“, „Thrombozytopenie“ und „Erkrankungen des Immunkomplexes“ traten in der Gesamtpopulation der Studie MELODY Ereignisse nur bei dem AESI „Überempfindlichkeit“ inklusive Anaphylaktischer Schock auf. Vier UE, die dem AESI „Überempfindlichkeit“ zugordnet werden konnten, wurden im Nirsevimab-Arm verzeichnet; keines im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-37). Von den vier AESI wiesen drei UE ein CTCAE-Grad von 1 auf und ein UE wurde mit dem CTCAE-Grad 3 als schwer eingestuft. Allerdings musste das Kind mit diesem UE (PT „Ausschlag“) nicht behandelt werden. AESI traten somit im Nirsevimab-Arm nur in Einzelfällen auf, sodass sich daraus kein signifikanter Unterschied verglichen mit Placebo ergibt; gleiches trifft auf die „NOCD“ zu (Nirsevimab: sieben Ereignisse (0,4 %), Placebo: drei Ereignisse (0,3 %); siehe Tabelle 4-37).

Studie HARMONIE

Mit elf Kindern im Nirsevimab-Arm und drei Kindern im Kontroll-Arm wurden bei der Studie HARMONIE nur wenige UE als AESI eingestuft. Während zwei der drei AESI im Keine-Intervention-Arm einen Schweregrad III aufwiesen (PT: Immunthrombozytopenie bzw. Anaphylaktische Reaktion), wurden alle AESI im Nirsevimab-Arm mit dem Schweregrad I oder II und somit als mildes bis moderates UE eingestuft. Da zudem von den elf AESI im Nirsevimab-Arm nur ein AESI (PT „Ausschlag makulo-papulös“, Schweregrad I) in Verbindung mit der Gabe von Nirsevimab gebracht wird, ist trotz des signifikanten Unterschieds zwischen den beiden Studienarmen (RR: 3,67 [95-%-KI: 1,024; 13,140], p-Wert: 0,0459; siehe Tabelle 4-37) nicht von einem Nachteil von Nirsevimab in der Sicherheitskategorie AESI auszugehen.

Fazit

Durch die Gabe von Nirsevimab treten die präspezifizierten AESI Überempfindlichkeit inklusive Anaphylaktischer Schock, Thrombozytopenie und Erkrankungen des

Immunkomplexes sowie NOCD nur in Einzelfällen auf. Daraus ergibt sich kein größerer Schaden von Nirsevimab in der Kategorie AESI.

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

Aufgrund der geringen Anzahl an AESI in den beiden Studien MELODY und HARMONIE erfolgte keine meta-analytische Auswertung bei diesem Endpunkt.

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

4.3.1.3.3.6 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Studienabbruch aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert
MELODY				
Nirsevimab	1997	0 (0,0)	-	-
Placebo	997	0 (0,0)		
HARMONIE				
Nirsevimab	4016	1 (< 0,1)	1,00 [0,063; 15,990] 1,00 [0,063; 16,001] 0,00 [-0,069; 0,069]	0,9997 0,9997 0,9997
Keine Intervention	4018	1 (< 0,1)		

In Tabelle 4-28 sind die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer aufgeführt. Die Auswertung basierte auf der As-Treated-Population.

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

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

SOC	PT	Nirsevimab n (%)	Komparator n (%)
HARMONIE: Nirsevimab N = 4016 und Keine Intervention N = 4018			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchiolitis	0 (0,0)	1 (< 0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	1 (< 0,1)	0 (0,0)
N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class			

MELODY

Bei der Studie MELODY wurden keine Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dokumentiert.

HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE traten bezüglich der Sicherheitskategorie „Studienabbruch aufgrund UE“ keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen auf, da sowohl im Nirsevimab- als auch im Kontroll-Arm jeweils ein Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verzeichnet wurde (siehe Tabelle 4-41).

Fazit

Die gute Verträglichkeit von Nirsevimab zeigt sich abschließend in der geringen Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Lediglich ein Kind im Nirsevimab-Arm der Studie HARMONIE musste die Studie aufgrund eines UE abbrechen.

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

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienabbrüchen aufgrund UE in den beiden Studien MELODY und HARMONIE erfolgte keine meta-analytische Auswertung bei diesem Endpunkt.

Die Ergebnisse der Studien MELODY und HARMONIE 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.

Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie MELODY

Studie Endpunkt	**Alter**[1]	**Geschlecht**[2]	**Region**[3]	**Herkunft**[4]	**Gestations-alter**[5]	**Geburts-gewicht**[6]	**Körpergewicht an Tag 1**[7]	**Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen**[8]	**Studien-kohorte**[9]
MELODY									
RSV-bedingte LRTI	●	●	●	●	○	●	●	●	○
RSV-bedingte Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE mit Todesfolge	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Studienabbruch aufgrund UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

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

[2] [Weiblich vs. Männlich]

[3] [Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre]

[4] [Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch]

[5] [< 37 Wochen vs. ≥ 37 Wochen]

[6] [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg]

[7] [< 5 kg vs. ≥ 5 kg]

[8] [Ja vs. Nein]

Studie Endpunkt	**Alter**[1]	**Geschlecht**[2]	**Region**[3]	**Herkunft**[4]	**Gestations-alter**[5]	**Geburts-gewicht**[6]	**Körpergewicht an Tag 1**[7]	**Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen**[8]	**Studien-kohorte**[9]
[9] [Primäre Kohorte vs. Sicherheitskohorte] AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis									

Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der Studie HARMONIE

Studie Endpunkt	**Alter**[1]	**Geschlecht**[2]	**Region**[3]	**Gestationsalter**[4]	**Körpergewicht an Tag 1**[5]	**Zeitpunkt der Randomisierung**[6]	**Zeitpunkt der Geburt**[7]
HARMONIE							
RSV-bedingte Hospitalisierung	●	●	○	●	●	●	●
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	●	●	○	●	●	●	●
UE mit Todesfolge	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○
AESI	○	○	○	○	○	○	○
Studienabbruch aufgrund UE	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. [1] [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate] [2] [Weiblich vs. Männlich] [3] [Deutschland vs. Frankreich vs. Vereinigtes Königreich] [4] [< 37 Wochen vs. ≥ 37 Wochen]							

Studie Endpunkt	**Alter[1]**	**Geschlecht[2]**	**Region[3]**	**Gestationsalter[4]**	**Körpergewicht an Tag 1[5]**	**Zeitpunkt der Randomisierung[6]**	**Zeitpunkt der Geburt[7]**
[5] [< 5kg vs. ≥ 5 kg] [6] [Vor der RSV-Saison vs. Während der RSV-Saison] [7] [Vor der RSV-Saison vs. Während der RSV-Saison] AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen bei der meta-analytischen Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE

Studien Endpunkt	**Alter[1]**	**Geschlecht[2]**	**Gestationsalter[3]**	**Körpergewicht an Tag1[4]**
MELODY und HARMONIE				
RSV-bedingte Hospitalisierung	○	○	○	○
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	○	○	○	○
UE	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. [1] [≤ 3 Monate vs. > 3 bis ≤ 6 Monate vs. > 6 Monate] [2] [Weiblich vs. Männlich] [3] [< 37 Wochen vs. ≥ 37 Wochen] [4] [< 5 kg vs. ≥ 5 kg] AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46, Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 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 4-46: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MELODY

Studie Endpunkt	**Alter**[1]	**Geschlecht**[2]	**Region**[3]	**Herkunft**[4]	**Gestations-alter**[5]	**Geburts-gewicht**[6]	**Körpergewicht an Tag 1**[7]	**Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen**[8]	**Studien-kohorte**[9]
MELODY[10]									
Morbidität									
RSV-bedingte LRTI	**0,0080**	**0,0355**	0,5791	0,3418	0,5137	0,2664	0,1048	0,3375	0,7516
RSV-bedingte Hospitalisierung	-	0,2243	-	0,7091	0,3527	0,5017	**0,0351**	0,2266	0,1794
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	-	0,3099	-	0,7143	-	0,7983	0,1165	0,2550	0,1722
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse									
Gesamtrate der UE	0,3342	0,9992	0,1790	0,7227	0,2375	0,3131	0,5941	0,4331	0,4638
Häufige UE nach SOC und PT									
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	0,7575	0,4622	0,9280	0,7561	0,8599	0,0513	0,8863	0,5333	0,5734
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Exanthema subitum	0,7954	0,5869	0,9475	0,2661	0,7698	0,3678	0,4306	0,8663	0,5980

Studie Endpunkt	**Alter**[1]	**Geschlecht**[2]	**Region**[3]	**Herkunft**[4]	**Gestations-alter**[5]	**Geburts-gewicht**[6]	**Körpergewicht an Tag 1**[7]	**Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen**[8]	**Studien-kohorte**[9]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	0,3154	0,6702	0,5535	0,2436	0,7547	0,6783	0,7008	0,6123	0,4035
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,9895	0,7084	0,4152	0,8138	0,6809	0,9301	0,0879	0,9071	0,8055
Schwere unerwünschte Ereignisse									
Gesamtrate der schweren UE	0,2743	0,9093	0,9754	0,9159	0,1564	0,8490	0,1292	0,6791	0,5364
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
Gesamtrate der SUE	0,1221	0,9492	0,5871	0,9589	0,5774	0,7591	0,0597	0,6810	0,8280

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

[2] [Weiblich vs. Männlich]

[3] [Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre]

[4] [Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch]

[5] [< 37 Wochen vs. ≥ 37 Wochen]

[6] [≤ 2,5 kg vs. > 2,5 kg]

[7] [< 5 kg vs. ≥ 5 kg]

[8] [Ja vs. Nein]

[9] [Primäre Kohorte vs. Sicherheitskohorte]

[10] Aufgrund der geringen Ereignisanzahl wurden die Anforderungen für eine Berechnung des Interaktions-p-Werts bei allen Subgruppenmerkmalen für die Endpunkte UE mit Todesfolge, AESI und Studienabbruch aufgrund UE sowie für das häufige SUE mit der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und dem PT „Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis“ nicht erfüllt. Die genannten Endpunkte werden daher in der Matrix nicht separat aufgeführt.

Studie Endpunkt	**Alter[1]**	**Geschlecht[2]**	**Region[3]**	**Herkunft[4]**	**Gestations-alter[5]**	**Geburts-gewicht[6]**	**Körpergewicht an Tag 1[7]**	**Geschwisterkind in der Studie eingeschlossen[8]**	**Studien-kohorte[9]**
Für die Sicherheitsendpunkte wurde zur Berechnung der Interaktions-p-Werte das Heterogenitätsmaß Cochrane's Q basierend auf der Analyse des Risk Ratios verwendet. Bei den Endpunkten der Kategorie Morbidität erfolgte die Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz und der Interaktion von Subgruppe und Behandlungsarm. Subgruppenanalysen, die die Bedingungen für eine Berechnung nicht erfüllten oder bei der in einer der Subgruppen keine Ereignisse auftraten, 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									

Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie HARMONIE

Studie Endpunkt	**Alter[1]**	**Geschlecht[2]**	**Region[3]**	**Gestationsalter[4]**	**Körpergewicht an Tag 1[5]**	**Zeitpunkt der Randomisierung[6]**	**Zeitpunkt der Geburt[7]**
HARMONIE[8]							
Morbidität							
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,1317	0,9772	0,4506	0,5864	0,9084	-	0,3191
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,3575	0,3970	0,2002	0,5692	0,5980	-	0,3775
Sicherheit							
Unerwünschte Ereignisse							
Gesamtrate der UE	0,5426	0,2155	0,4924	0,3901	0,5821	0,8179	0,7859
Häufige UE nach SOC und PT							
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	0,6523	0,3725	0,1113	0,9960	0,8271	0,4323	0,3515

Studie Endpunkt	**Alter[1]**	**Geschlecht[2]**	**Region[3]**	**Gestationsalter[4]**	**Körpergewicht an Tag 1[5]**	**Zeitpunkt der Randomisierung[6]**	**Zeitpunkt der Geburt[7]**
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,5501	0,2806	0,8211	0,4040	0,0836	-	0,0512
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Nasopharyngitis	**0,0142**	0,9198	0,1664	0,1367	**0,0020**	0,9281	0,0625
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0,6393	0,7615	0,9078	0,6774	0,9134	-	0,7815
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Virale Gastroenteritis	0,1961	0,6289	0,8896	0,2355	0,9040	-	0,0871
SOC: Psychiatrische Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,4190	0,9168	0,8751	0,4398	0,8985	-	0,5758
Schwere unerwünschte Ereignisse							
Gesamtrate der schweren UE	0,8002	0,4280	0,2610	0,4416	0,6593	-	0,8498
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Gesamtrate der SUE	0,4345	0,7269	0,5241	0,6481	0,9076	-	0,3203
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse							
Überempfindlichkeit, Thrombozytopenie oder Erkrankung des Immunkomplexes	0,9323	-	-	-	0,9249	-	0,8577

Studie Endpunkt	**Alter**[1]	**Geschlecht**[2]	**Region**[3]	**Gestationsalter**[4]	**Körpergewicht an Tag 1**[5]	**Zeitpunkt der Randomisierung**[6]	**Zeitpunkt der Geburt**[7]

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

[2] [Weiblich vs. Männlich]

[3] [Deutschland vs. Frankreich vs. Vereinigtes Königreich]

[4] [< 37 Wochen vs. ≥ 37 Wochen]

[5] [< 5kg vs. ≥ 5 kg]

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

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

[8] Aufgrund der geringen Ereignisanzahl wurden die Anforderungen für eine Berechnung des Interaktions-p-Werts bei allen Subgruppenmerkmalen für die Endpunkte UE mit Todesfolge und Studienabbruch aufgrund UE nicht erfüllt. Die genannten Endpunkte werden daher in der Matrix nicht separat aufgeführt.

Für die Sicherheitsendpunkte wurde zur Berechnung der Interaktions-p-Werte der p-Wert des F-Tests der Interaktion Behandlung – Subgruppe aus einem Regressionsmodell verwendet. Bei den Endpunkten der Kategorie Morbidität erfolgte die Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz und der Interaktion von Subgruppe und Studienarm. Subgruppenanalysen, die die Bedingungen für eine Berechnung nicht erfüllten oder bei der in einer der Subgruppen keine Ereignisse auftraten, sind mit „-“ gekennzeichnet.

LRTI: Infektion der unteren Atemwege; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die meta-analytische Auswertung der Studien MELODY und HARMONIE

Studien Endpunkt	**Alter**[1]	**Geschlecht**[2]	**Gestationsalter**[3]	**Körpergewicht an Tag1**[4]
MELODY und HARMONIE				
Morbidität				
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,1157	0,4737	0,9527	0,1946
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,3497	0,9397	0,5762	0,4339
Sicherheit				
Gesamtrate der UE	0,3762	0,3001	0,8412	0,7143
Häufige UE nach SOC („Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher)	0,9202	0,2580	0,7817	0,8707
Gesamtrate der schweren UE	0,8246	0,4689	0,9684	0,6696
Gesamtrate der SUE	0,1928	0,7146	0,4997	0,2873

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

[2] [Weiblich vs. Männlich]

[3] [< 37 Wochen vs. ≥ 37 Wochen]

[4] [< 5 kg vs. ≥ 5 kg]

Der Interaktionsterm basiert auf der Schätzung eines Behandlung-Subgruppen Interaktionsterms unter Verwendung eines Regressionsmodells.

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.

Tabelle 4-49: Darstellung der Subgruppenergebnisse mit Interaktionstermen < 0,05

	Studienarm	**N**	**n (%)**	**RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]**	**p-Wert**
MELODY					
Subgruppe: *Alter bei Randomisierung*					
Endpunkt RSV-bedingte LRTI, Interaktionsterm: p = 0,0080					
≤ 3 Monate	Nirsevimab	1190	19 (1,6)	0,326 [0,182; 0,585] 0,315 [0,174; 0568] -2,96 [-4,76; -1,17]	0,0002 0,0001 0,0012
	Placebo	588	28 (4,8)		
> 3 bis ≤ 6 Monate	Nirsevimab	636	2 (0,3)	0,046 [0,011; 0,196] 0,042 [0,010; 0,181] -5,79 [-8,48; -3,09]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
	Placebo	323	21 (6,5)		
> 6 Monate	Nirsevimab	183	3 (1,6)	0,299 [0,070; 1,271] 0,294 [0,068; 1,280] -3,60 [-8,34; 1,15]	0,1019 0,1029 0,1374
	Placebo	92	5 (5,4)		
Subgruppe: *Geschlecht*					
Endpunkt RSV-bedingte LRTI, Interaktionsterm: p = 0,0355					
Weiblich	Nirsevimab	938	7 (0,7)	0,115 [0,050; 0,261] 0,109 [0,047; 0,249] -5,24 [-7,63; -2,85]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
	Placebo	500	31 (6,2)		

	Studienarm	**N**	**n (%)**	**RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]**	**p-Wert**
Männlich	Nirsevimab	1071	17 (1,6)	0,340 [0,180; 0,642] 0,329 [0,174; 0,622] -2,83 [-4,82; -0,85]	0,0009 0,0006 0,0052
	Placebo	503	23 (4,6)		
Subgruppe: *Körpergewicht an Tag 1*					
Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung, Interaktionsterm: p = 0,0351					
< 5 kg	Nirsevimab	800	7 (0,9)	0,486 [0,170; 1,388] 0,486 [0,168; 1,404] -0,37 [-1,07; 0,33]	0,1778 0,1825 0,2986
	Placebo	392	7 (1,8)		
≥ 5 kg	Nirsevimab	1206	2 (0,2)	0,075 [0,017; 0,331] 0,073 [0,016; 0,325] -1,12 [-2,15; -0,08]	0,0006 0,0006 0,0352
	Placebo	611	13 (2,1)		
HARMONIE					
Subgruppe: *Alter bei Randomisierung*					
Häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen) und PT („Nasopharyngitis“), Interaktionsterm: p = 0,0142					
≤ 3 Monate	Nirsevimab	1947	391 (20,1)	1,27 [1,105; 1,448] 1,33 [1,130; 1,570] 4,21 [1,802; 6,616]	0,0006 0,0007 0,0006
	Keine Intervention	1953	310 (15,9)		
> 3 bis ≤ 6 Monate	Nirsevimab	957	203 (21,2)	1,09 [0,910; 1,298] 1,11 [0,888; 1,387] 1,69 [-1,916; 5,306]	0,3580 0,3883 0,3576
	Keine Intervention	953	186 (19,5)		
> 6 Monate	Nirsevimab	1112	194 (17,4)	0,91 [0,764; 1,086] 0,89 [0,719; 1,106] -1,71 [-4,922; 1,505]	0,2977 0,3236 0,2973
	Keine Intervention	1112	213 (19,2)		
Subgruppe*: Körpergewicht an Tag 1*					
Häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen) und PT („Nasopharyngitis“), Interaktionsterm: p = 0,0020					
< 5 kg	Nirsevimab	1524	310 (20,3)	1,35 [1,157; 1,578] 1,44 [1,194; 1,738] 5,29 [2,581; 7,990]	0,0001 0,0002 0,0001
	Keine Intervention	1521	229 (15,1)		
≥ 5 kg	Nirsevimab	2492	478 (19,2)	1,00 [0,890; 1,118] 1,00 [0,866; 1,148] -0,04 [-2,228; 2,144]	0,9702 0,9989 0,9702
	Keine Intervention	2497	480 (19,2)		

In Anhang 4-G sind die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von ≥ 0,05 zu entnehmen.

KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Studie MELODY

Bei der Studie MELODY zeigen sich signifikante Interaktionsterme bei dem Subgruppenmerkmal „Körpergewicht an Tag 1“ für den Endpunkt „RSV-bedingte Hospitalisierung“ und bei den Subgruppenmerkmalen „Alter bei Randomisierung“ und „Geschlecht“ für den Endpunkt „RSV-bedingte LRTI“. Da pro Subgruppenmerkmal jeweils nur bei einem Endpunkt ein signifikanter Interaktionsterm nachgewiesen wurde, ist nicht von einer Effektmodifikation bezüglich eines Subgruppenmerkmals auszugehen.

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE zeigen sich signifikante Interaktionsterme lediglich bei dem Subgruppenmerkmal „Alter bei Randomisierung“ und „Körpergewicht an Tag 1“ für den Endpunkt „Häufige UE nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen) und PT („Nasopharyngitis“)“. Da pro Subgruppenmerkmal jeweils nur bei einem Endpunkt ein signifikanter Interaktionsterm nachgewiesen wurde, ist nicht von einer Effektmodifikation bezüglich eines Subgruppenmerkmals auszugehen.

Fazit

Trotz der Vielzahl der durchgeführten Subgruppenanalyse und des resultierenden Problems des multiplen Testens (Annahme, dass ein falsch positives Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen nachgewiesen wird, siehe Abschnitt 4.2.5.5) weisen nur wenige Interaktionsterme einen p-Wert < 0,05 auf. Da bei keiner der näher betrachteten Subgruppenanalysen eine relevante Effektmodifikation angenommen wird und die Subgruppenanalysen der meta-analytischen Auswertung diese auch nicht bestätigen (siehe Tabelle 4-48), bestehen die unter Abschnitt 4.3.1.3.1 bis Abschnitt 4.3.1.3.3 aufgeführten Vorteile von Nirsevimab für alle Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe.

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 MELODY (D5290C00004, NCT03979313)

- Studienberichte: [17, 27, 28]
- Studienregistereinträge: [19-21]
- Publikation: [29]

Studie HARMONIE (VAS00006, NCT05437510)

- Studienberichte: [18, 30]
- Studienregistereinträge: [22-24]
- Publikation: [31]

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 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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.

4.3.2.2.2 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

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 Studien MELODY und HARMONIE sowie deren meta-analytischer Zusammenfassung. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien und damit um Evidenz der Stufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Darüber hinaus sind aufgrund der Dauer der Studien von mindestens einem Jahr die Ergebnisse als robust zu werten. Dabei ist wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Bei der Studie MELODY wurde Nirsevimab mit Placebo und bei der Studie HARMONIE mit keiner Intervention verglichen. Durch eine angemessene Versorgung der Studienteilnehmer im Falle einer Infektion, die mittels einer bedarfsgerechten Begleitbehandlung gewährleistet wurde, ist die zVT beobachtendes Abwarten jeweils adäquat umgesetzt. Die in beiden Studien untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität jeweils als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Wie auch auf Studienebene lässt sich auf Endpunktebene durchgängig ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Die einzige Ausnahme bilden die Endpunkte zur Sicherheit bei der Studie HARMONIE (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Insgesamt sind die dargestellten Endpunkte allesamt als valide anzusehen.

Da das Design der Studien MELODY und HARMONIE z. B. hinsichtlich der Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte sowie die Charakteristika der eingeschlossenen Kinder ausreichend vergleichbar waren (siehe Abschnitt 4.2.5.3), konnte eine aggregierte meta-analytische Auswertung durchgeführt werden. Aufgrund dessen liegt für die Fragestellung zusätzlich Evidenz der Stufe Ia vor.

Zusammenfassend haben die Ergebnisse der Studien MELODY und HARMONIE eine hohe Aussagekraft und sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT geeignet. Da es sich bei beiden Studien um RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien- und größtenteils ebenfalls auf Endpunktebene handelt, sind die Aussagen zum Zusatznutzen aufgrund der vorliegenden Meta-Analyse als **Beleg** zu werten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden

Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Beim RSV handelt es sich um das bedeutendste Atemwegspathogen bei Kindern: Nahezu jedes Kind infiziert sich in seinen ersten zwei Lebensjahren mit dem RSV [1]. Das RSV kann zu einer schweren und potenziell lebensgefährlichen Infektion der unteren Atemwege führen [1]. Zur RSV-bedingten LRTI, an der bis zu 20 % der erstmals mit dem RSV infizierten Kinder erkranken, gehören Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobronchitis und ein keuchhustenähnliches Krankheitsbild [2]. Bestimmte Kinder haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe[24] hat der G-BA bereits im Jahr 2024 eine Nutzenbewertung von Nirsevimab durchgeführt und am 15.08.2024 abgeschlossen. Infolge der Empfehlung der Ständigen Impfkommission für eine RSV-Prophylaxe bei allen Kindern im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison und der anschließenden Rechtsverordnung ist Nirsevimab nun nicht mehr nur bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, sondern bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig. Aufgrund der neuen Erstattungssituation sieht der G-BA eine weitere Nutzenbewertung von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe während der ersten RSV-Saison – diesmal bei

[24] Kinder mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie, die begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison erforderte, oder Frühgeborene mit einem GA bis 35 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison nicht älter als sechs Monate sind.

allen Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe – als notwendig an (siehe Abschnitt 4.2.1).

Aus den beschriebenen Hintergründen befasst sich das vorliegende Dossier mit der Fragestellung:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison gegenüber beobachtendem Abwarten?

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studien MELODY und HARMONIE abgeleitet. Die Studienergebnisse können vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Verabreichung eines Placebos bzw. keiner Intervention gilt als adäquate Umsetzung der zVT beobachtendes Abwarten, da die Kinder im Krankheitsfall aufgrund der fehlenden Einschränkungen bei der Begleittherapie bestmöglich behandelt werden konnten. Zusätzlich wurde für die Ableitung des Zusatznutzens eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien MELODY und HARMONIE vorgenommen.

Tabelle 4-61: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] **OR [95-%-KI]** **RD [95-%-KI]**	**p-Wert**	
MELODY[1]			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			
Morbidität[2]			
RSV-bedingte LRTI	0,215 [0,132; 0,348] 0,205 [0,126; 0,334] -4,02 [-5,68; -2,35]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,219 [0,100; 0,481] 0,215 [0,097; 0,474] -0,76 [-1,50; -0,03]	0,0002 0,0001 0,0425	
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,201 [0,083; 0,484] 0,197 [0,081; 0,478] -0,74 [-1,45; -0,02]	0,0003 0,0003 0,0452	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	**p-Wert**	
Sicherheit[3]			
Gesamtraten			
UE mit Todesfolge	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,02 [0,99; 1,05] 1,14 [0,92; 1,42] 1,7 [-1,0; 4,4]	0,2264 0,2177 0,2247	
Schwere UE	0,96 [0,66; 1,39] 0,96 [0,65; 1,41] -0,2 [-1,7; 1,3]	0,8371 0,8371 0,8381	
SUE	0,90 [0,69; 1,16] 0,89 [0,67; 1,17] -0,9 [-2,9; 1,2]	0,4043 0,4050 0,4126	
AESI: Überempfindlichkeit	4,50 [0,24; 83,42] 4,50 [0,24; 83,73] 0,2 [-0,1; 0,4]	0,3131 0,3129 0,1697	
AESI: Thrombozytopenie[4]	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes[4]	-	-	
AESI: NOCD	1,16 [0,30; 4,50] 1,17 [0,30; 4,52] 0,0 [-0,4; 0,5]	0,8247 0,8246 0,8200	
Studienabbruch aufgrund UE[4]	-	-	
Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,25 [1,04; 1,51] 1,30 [1,05; 1,62] 3,3 [0,7; 6,0]	0,0182 0,0173 0,0138	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Exanthema subitum	0,57 [0,34; 0,95] 0,57 [0,34; 0,95] -1,2 [-2,3; -0,0]	0,0326 0,0327 0,0477	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis	0,37 [0,20; 0,69] 0,37 [0,20; 0,68] -1,5 [-2,5; -0,5]	0,0015 0,0015 0,0045	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,78 [1,03; 3,08] 1,80 [1,03; 3,15] 1,2 [0,2; 2,3]	0,0399 0,0393 0,0219	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	**p-Wert**	
HARMONIE			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität[2]			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,16 [0,082; 0,296] 0,15 [0,080; 0,289] -1,19 [-1,672; -0,706]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,22 [0,083; 0,584] 0,22 [0,082; 0,580] -0,44 [-0,750; -0,123]	0,0024 0,0023 0,0064	
Sicherheit[5]			
Gesamtraten			
UE mit Todesfolge[4]	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,01 [0,985; 1,029] 1,03 [0,927; 1,153] 0,54 [-1,221; 2,296]	0,5491 0,5491 0,5491	
Schwere UE	1,06 [0,844; 1,322] 1,06 [0,839; 1,336] 0,20 [-0,620; 1,022]	0,6315 0,6315 0,6314	
SUE	1,18 [0,993; 1,404] 1,19 [0,992; 1,435] 1,00 [-0,042; 2,039]	0,0603 0,0602 0,0599	
AESI: Überempfindlichkeit, Thrombozytopenie oder Erkrankung des Immunkomplex	3,67 [1,024; 13,140] 3,68 [1,025; 13,186] 0,20 [0,017; 0,382]	0,0459 0,0458 0,0323	
Studienabbruch aufgrund UE	1,00 [0,063; 15,990] 1,00 [0,063; 16,001] 0,00 [-0,069; 0,069]	0,9997 0,9997 0,9997	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	**p-Wert**	
Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,17 [1,037; 1,330] 1,20 [1,042; 1,378] 1,77 [0,402; 3,144]	0,0114 0,0114 0,0113	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,86 [0,756; 0,975] 0,84 [0,731; 0,972] -1,61 [-2,958; -0,267]	0,0190 0,0189 0,0188	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Nasopharyngitis	1,11 [1,015; 1,219] 1,14 [1,018; 1,275] 1,98 [0,274; 3,678]	0,0231 0,0230 0,0229	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Infektion	0,45 [0,268; 0,746] 0,44 [0,265; 0,744] -0,65 [-1,047; -0,246]	0,0021 0,0021 0,0015	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Virale Gastro-enteritis	1,76 [1,149; 2,690] 1,77 [1,152; 2,719] 0,62 [0,160; 1,086]	0,0093 0,0092 0,0083	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,76 [1,080; 2,871] 1,77 [1,081; 2,896] 0,47 [0,070; 0,877]	0,0233 0,0233 0,0215	
Meta-Analyse: MELODY und HARMONIE			
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,18 [0,110; 0,298] 0,17 [0,105; 0,285] -1,06 [-1,464; -0,657]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,21 [0,109; 0,403] 0,21 (0,107; 0,400] -0,49 [-0,775; -0,201]	< 0,0001 < 0,0001 0,0009	
Sicherheit[5]			
Gesamtraten			
UE	1,01 [0,996; 1,031] 1,05 [0,954; 1,159] 0,89 [-0,588; 2,359]	0,1328 0,3144 0,2389	Kein größerer oder geringerer Schaden
Schwere UE	1,03 [0,852; 1,251] 1,03 [0,846; 1,260] 0,11 [-0,612; 0,828]	0,7451 0,7532 0,7692	
SUE	1,09 [0,940; 1,254] 1,09 [0,934; 1,270] 0,61 [-0,317; 1,539]	0,2637 0,2768 0,1970	

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert	
Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Jeglicher	1,19 [1,077; 1,324] 1,23 [1,092; 1,382] 2,10 [0,884; 3,321]	0,0008 0,0006 0,0007	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Fieber	1,13 [1,010; 1,260] 1,14 [1,008; 1,293] 1,17 [0,018; 2,324]	0,0328 0,0369 0,0465	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,85 [0,757; 0,950] 0,83 [0,731; 0,942] -1,64 [-2,771; -0,516]	0,0046 0,0040 0,0043	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Virale Gastroenteritis	1,67 [1,144; 2,429] 1,68 [1,147; 2,451] 0,53 [0,139; 0,917]	0,0078 0,0076 0,0078	
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,47 [1,060; 2,030] 1,47 [1,057; 2,045] 0,48 [0,043; 0,908]	0,0209 0,0219 0,0310	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,56 [1,058; 2,299] 1,57 [1,059; 2,316] 0,45 [0,084; 0,821]	0,0247 0,0247 0,0160	

[1] Bei der Studie MELODY werden die Ergebnisse der AESI nach Einschätzung des Prüfarztes dargestellt.

[2] Für die Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Kinder mit einer möglichen Indikation zur Sekundärprophylaxe aufgrund einer vorliegenden Trisomie 21 oder einem Gestationsalter von bis zu 35 Wochen (betrifft bei der Studie MELODY 5,08 % und bei der Studie HARMONIE 8,84 % der Studienteilnehmer) nicht berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind mit den Auswertungen basierend auf der Gesamtpopulation vergleichbar und bestätigen die Vorteile von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der Verhinderung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion. Die detaillierten Ergebnisse können den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.3 entnommen werden.

[3] Es traten keine häufigen schweren UE nach SOC und PT mit signifikantem Effekt auf. Das einzige häufige SUE mit signifikantem Effekt (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis) wird nicht separat dargestellt, da eine Aussage über den Zusatznutzen bereits in den Morbiditätsendpunkten zu RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen Berücksichtigung findet.

[4] Es traten keine Ereignisse auf.

[5] Es traten keine häufigen schweren oder schwerwiegenden UE nach SOC und PT mit signifikantem Effekt auf.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil von Nirsevimab. Ein Zusatznutzen einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten ergibt sich für die Vermeidung RSV-bedingter LRTI, RSV-bedingter Hospitalisierungen und sehr schwerer RSV-bedingter LRTI – alles Kennzeichen

eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion, der auch bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe auftreten kann.

Bei der Studie MELODY sind 5,4 % der Kinder, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt. Dem gegenüber stehen die Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab als RSV-Prophylaxe injiziert bekommen haben. Der Anteil an RSV-bedingten LRTI beträgt im Nirsevimab-Arm nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (RR: 0,215 [95-%-KI: 0,132; 0,348], p-Wert: < 0,0001). Ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung (RR: 0,219 [95-%-KI: 0,100; 0,481], p-Wert: 0,0002) und der sehr schweren RSV-bedingten LRTI (RR: 0,201; [95-%-KI: 0,083; 0,484], p = 0,0003) besteht ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm nur neun Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,4 % entspricht. Mit sieben Ereignissen traten auch sehr schwere RSV-bedingte LRTI im Nirsevimab-Arm nur in Einzelfällen auf. Der Anteil lag mit 0,3 % deutlich unter dem Anteil von 1,7 % (17 Ereignisse) im Placebo-Arm.

Die Studie HARMONIE zeigt mit der Studie MELODY vergleichbare Ergebnisse; es wurde ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention nachgewiesen, da signifikant weniger RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95-%-KI: 0,082; 0,296], p-Wert: < 0,0001). So mussten im Nirsevimab-Arm der Studienpopulation nur elf Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,3 % entspricht. Im Kontroll-Arm wurde dagegen bei 64 Kindern (1,6 %) eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention liegt auch bei den sehr schweren RSV-LRTI vor, da signifikant weniger Ereignisse auftreten (RR: 0,22 [95-%-KI: 0,083; 0,584], p-Wert: 0,0024). So lag im Nirsevimab-Arm nur bei fünf Kindern eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI vor, was einem Anteil von 0,1 % entspricht.

Die Meta-Analyse der Studien MELODY und HARMONIE zeigt analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienebene einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung gegenüber beobachtendem Abwarten um 82 % (RR: 0,18 [95-%-KI: 0,110; 0,298], p-Wert: < 0,0001) und das Risiko für eine sehr schwere RSV-bedingte LRTI um 79 % (RR: 0,21 [95-%-KI: 0,109; 0,403], p-Wert: < 0,0001) reduziert wird. Insgesamt schützt die einmalige Gabe von Nirsevimab Kinder in beiden Studien hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. RSV-bedingte LRTI, RSV-bedingte Hospitalisierungen und sehr schwere RSV-bedingte LRTI treten nur in Einzelfällen auf.

Bei der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierungen und sehr schweren RSV-bedingten LRTI handelt es sich um die langfristige Verhinderung schwerwiegender Symptome einer RSV-Infektion. Aufgrund der dokumentierten Effektmaße (RR von 0,16 bis 0,22) sowie der oberen Grenze des 95-%-KI (0,296 bis 0,584) ergibt sich daher basierend auf den Kriterien der AM-NutzenV bzw. der Hypothesengrenzen laut allgemeiner Methoden des IQWiG [10] bei Kindern ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe

während ihrer ersten RSV-Saison für Nirsevimab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

Dem Zusatznutzen von Nirsevimab aus dem Endpunkt Morbidität stehen keine Nachteile bei allen Kategorien der Sicherheit gegenüber. Folgende Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit ergaben sich für die Studien MELODY und HARMONIE und, sofern durchgeführt, die meta-analytische Auswertung dieser beiden Studien: Die Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE sowie deren nähere Betrachtung auf SOC- und PT-Ebene ergeben eine mit Placebo bzw. keiner Intervention vergleichbare gute Verträglichkeit von Nirsevimab. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab ist sowohl unmittelbar nach der Injektion als auch bezogen auf die jeweilige Beobachtungsdauer mit dem Sicherheitsprofil von beobachtendem Abwarten, in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt, vergleichbar. Die beobachteten Ereignisse entsprechen jeweils dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie eingeschlossenen Kinder. Auch die nur in Einzelfällen auftretenden AESI verdeutlichen die gute Verträglichkeit ebenfalls bei den Ereignissen, die in einem direkten Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen (könnten). In Einzelfällen und nur in der Studie MELODY wurden Todesfälle beobachtet, die jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhingen.

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

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab

Nirsevimab schützt Kinder effektiv vor (sehr schweren) RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei genauso gut verträglich wie beobachtendes Abwarten, das in der Studie MELODY durch die Gabe eines Placebos und in der Studie HARMONIE durch keine Intervention im Kontrollarm umgesetzt wurde. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Studie MELODY als auch in der Studie HARMONIE nachgewiesen. Bestätigt wurden die Ergebnisse durch eine meta-analytische Auswertung der beiden Studien.

Das Ziel der Prophylaxe mit Nirsevimab ist die Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion, die durch LRTI und Hospitalisierungen gekennzeichnet sind. Sowohl die Anzahl an RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierungen als auch an sehr schweren RSV-bedingten LRTI wird durch Nirsevimab verglichen mit beobachtendem Abwarten signifikant reduziert. Für Kinder ohne Indikation für eine Sekundärprophylaxe ergibt sich daher durch eine Prophylaxe mit Nirsevimab ein erheblicher Zusatznutzen. Diesem Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität steht kein höherer oder geringerer Schaden von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit gegenüber. Für Nirsevimab wird daher gegenüber beobachtendem Abwarten ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Beleg für einen erheblichen 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[25], Molenberghs 2010[26]). 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.

[25] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[26] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[27]) 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[28]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[27] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[28] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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: September 2024 [Zugriff: 08.01.2025]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Information zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-042.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesauschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison). [Zugriff: 06.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6773/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_BAnz.pdf.
6. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Epidemiologisches Bulletin, STIKO: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen. [Zugriff: 04.10.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/26_24.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
7. Bundesamt für Justiz (2024): Bundesgesetzblatt Teil 1, Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren (RSV-Prophylaxeverordnung). [Zugriff: 04.10.2024]. URL: https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/278/VO.html.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nirsevimab - Prophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison (abweichend dem Therapiehinweis in Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV) 2024-09-A-013.
9. Robert Koch-Institut (RKI) (2025): Epidemiologisches Bulletin: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025. [Zugriff: 28.01.2025]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 09.01.2925]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-042.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-263.

13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
14. Van Royen T, Rossey I, Sedeyn K, Schepens B, Saelens X (2022): How RSV Proteins Join Forces to Overcome the Host Innate Immune Response. Viruses; 14(2):419.
15. Thorburn K (2009): Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child; 94(2):99-103.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-273.
17. AstraZeneca (2023): Final Clinical Study Report - Primary Analysis, Safety Analysis, and Final Analysis, D5290C00004. A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab (MEDI8897), a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY).
18. Sanofi Pasteur (2024): VAS00006 HARMONIE - First Year Analysis Clinical Study Report Version 1.0 and Erratum.
19. AstraZeneca (2019): ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medicaaly Attended Lower Respiratory Tract Infection Due to Respiratory Syncytial Virus in Healthy Preterm and Term Infants (MELODY) (NCT03979313). Stand des Eintrags: 28.02.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979313?term=Nirsevimab%20
20. MedImmune, LLC, (2019): D5290C00004 - EU-CTR: 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) (2019-000114-11). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000114-11
21. AstraZeneca (2019): WHO ICTRP: 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) (NCT03979313). Stand des Eintrags: 26.06.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979313
22. Sanofi Pasteur (2022): VAS00006 - ClinicalTrials.gov: Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life (NCT05437510). Stand des Eintrags: 04.04.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437510?term=Nirsevimab%20
23. Sanofi Pasteur (2022): VAS00006 - EU-CTR: A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE) (2022-000099-20). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20
24. Sanofi Pasteur (2022): U1111-1272-2514 2022-000099-20 VAS00006 - WHO ICTRP: A Phase IIIb Randomized Open-label Study of Nirsevimab (Versus no Intervention) in Preventing Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants (HARMONIE) (NCT05437510). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff:

03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000099-20-DE
25. 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: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf.
26. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2024): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nirsevimab (Beyfortus®). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7513/2024_02_29_Modul4A_Nirsevimab.pdf.
27. AstraZeneca (2021): Interim Clinical Study Report - Primary Analysis, D5290C00004. A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab (MEDI8897), a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY).
28. AstraZeneca (2022): Interim Clinical Study Report - Primary Analysis and Safety Analysis, D5290C00004. A Phase III Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab (MEDI8897), a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY).
29. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. (2022): Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med; 386(9):837-46.
30. Sanofi Pasteur (2023): VAS00006 HARMONIE - Primary Clinical Study Report Version 1.0.
31. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. (2023): Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. New England Journal of Medicine; 389(26):2425-35.
32. AstraZeneca (2021): Protocol D5290C00004 (MELODY) Amendment 1 (01Fe2021; Final). 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).
33. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. (2007): Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine; 25(31):5675-84.
34. Wise RP, Bonhoeffer J, Beeler J, Donato H, Downie P, Matthews D, et al. (2007): Thrombocytopenia: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine; 25(31):5717-24.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[29]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[29] 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 4-63 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	1974 bis 03.12.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien [13] – Zeile 11	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnisanzahl**
1	exp Human respiratory syncytial virus/	11.045
2	respiratory syncytial virus*.mp.	29.495
3	RSV.mp.	22.961
4	1 or 2 or 3	36.493
5	nirsevimab.mp.	436
6	MEDI8897.mp.	17
7	exp nirsevimab/	412
8	beyfortus.mp.	40
9	5 or 6 or 7 or 8	440
10	4 and 9	411
11	(random* or placebo* or double-blind*).mp.	2.691.831
12	10 and 11	74

Tabelle 4-64 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	1946 bis 02.12.2024	
Suchfilter	Angepasster Filter für randomisierte Studien [13] – Zeile 10	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnisanzahl**
1	exp Respiratory Syncytial Virus, Human/	4.678
2	respiratory syncytial virus*.mp.	20.734
3	RSV.mp.	16.998
4	1 or 2 or 3	25.743
5	nirsevimab.mp.	222
6	MEDI8897.mp.	12
7	beyfortus.mp.	18
8	5 or 6 or 7	231
9	4 and 8	218
10	randomi*ed controlled trial.pt. or randomi*ed.mp. or placebo.mp.	1.223.400
11	9 and 10	26

Tabelle 4-65 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnisanzahl**
1	exp Human respiratory syncytial virus/	162
2	respiratory syncytial virus*.mp.	1.380
3	RSV.mp.	1.255
4	1 or 2 or 3	1.628
5	nirsevimab.mp.	32
6	MEDI8897.mp.	17
7	beyfortus.mp.	1
8	5 or 6 or 7	44
9	4 and 8	43

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), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Tabelle 4-66 (Anhang): Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.12.2024
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	20
EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.12.2024
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	6
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.12.2024
Suchstrategie	Nirsevimab OR MEDI8897
Treffer	73 Treffer für 29 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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Association Clinique Thérapeutique Infantile du val de Marne (2023): OVNI - National Observatory of Children Hospitalized for Bronchiolitis (NCT06112132). Stand des Eintrags: 08.02.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112132	A5
2	AstraZeneca (2019): D5290C00005|2019-000201-69 - 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 (NCT03959488). Stand des Eintrags: 21.09.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488	A1
3	AstraZeneca (2019): D5290C00004|2019-000114-11 - 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) (NCT03979313). Stand des Eintrags: 28.02.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979313	Einschluss
4	AstraZeneca (2020): D5290C00008|2021-003221-30 - Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children (NCT04484935). Stand des Eintrags: 15.11.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935	A5
5	AstraZeneca (2021): D5290C00007 - Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults (NCT04840849). Stand des Eintrags: 02.11.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04840849	A1
6	AstraZeneca (2021): D5290C00006|2021-005075-38 - Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab in Healthy Preterm and Term Infants in China (NCT05110261). Stand des Eintrags: 15.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05110261	A7
7	AstraZeneca (2023): D5290C00009 - A Study to Assess Safety, Pharmacokinetics Anti-Drug Antibody and Anti-RSV Antibody After 2 Doses of Nirsevimab (NCT06042049). Stand des Eintrags: 01.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06042049	A5

#	Titel	Ausschlussgrund
8	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil (2023): ENVIE|2023-A01803-42 - Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis (NCT06030505). Stand des Eintrags: 19.04.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06030505	A5
9	Federico Martinón Torres (2023): NIRSE-GAL - Evaluation of the Effectiveness and Impact of Nirsevimab Administered as Routine Immunization (NCT06180993). Stand des Eintrags: 26.12.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06180993	A5
10	Hôpital Armand Trousseau (2023): 20231213191724 - Evaluation in Practice of the Impact of NIrsevimab on EmeRgency Use for BRONCHIOlitis (NCT06185647). Stand des Eintrags: 30.07.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06185647	A5
11	Instituto Sistemas Complejos de Ingeniería (2024): ISCI00000001 - Effectiveness And Impact Of Nirsevimab In Chile (NIRSE-CL) (NCT06511687). Stand des Eintrags: 22.07.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06511687	A5
12	MedImmune Llc (2014): D5290C00001 - A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults (NCT02114268). Stand des Eintrags: 28.11.2016. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02114268	A1
13	MedImmune Llc (2015): 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 (NCT02290340). Stand des Eintrags: 19.09.2018. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290340	A1
14	MedImmune Llc (2016): D5290C00003 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Preterm Infants (NCT02878330). Stand des Eintrags: 14.10.2019. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02878330	A1
15	ModernaTx, Inc (2023): mRNA-1365-P101|2022-502022-41|2022-502022-41-00 - A Safety, Tolerability, and Immunogenicity Study of mRNA-1345 and mRNA-1365 in Participants Aged 5 Months to <24 Months (NCT05743881). Stand des Eintrags: 02.12.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05743881	A2
16	National Institute of Allergy, Infectious Diseases (2024): 24-0003 - The Immunology and Safety of Maternal RSV Vaccination (ABRYSVO), Infant Nirsevimab (BEYFORTUS) Immunization, or Both Products (NCT06551506). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06551506	A3
17	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company (2022): VAS00006|U1111-1272-2514|2022-000099-20 - Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life (NCT05437510). Stand des Eintrags: 04.04.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437510	Einschluss
18	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company (2024): RSV00080 - BEYFORTUS™ (Nirsevimab) Effectiveness Against Medically-Attended RSV Events in Infants (BEAR Study) (NCT06325332). Stand des Eintrags: 04.06.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06325332	A5

#	Titel	Ausschlussgrund
19	University Hospital, Rouen (2024): 2024/0184/HP|2024-A01498-39 - Viral Epidemiology of Bronchiolitis After Nirsevimab Implementation and Respiratory Evolution in Infants (NCT06636955). Stand des Eintrags: 15.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06636955	A5
20	Yale University (2024): 2000036550|1R01AI179874-01 - Real-World Effectiveness of Perinatal RSV Immunoprophylaxis (NCT06172660). Stand des Eintrags: 08.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06172660	A5
EU-CTR		
21	AstraZeneca Ab (2021): 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 (2021-003221-30). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003221-30	A5
22	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 (2021-005075-38). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005075-38	A7
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 (2016-001677-33). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001677-33	A1
24	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) (2019-000114-11). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000114-11	Einschluss
25	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) (2019-000201-69). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69	A1
26	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) (2022-000099-20). [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20	Einschluss

#	Titel	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP		
27	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) (NCT03979313). Stand des Eintrags: 26.06.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979313	Einschluss
28	AstraZeneca (2019): 2019-000201-69, D5290C00005 - A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) (NCT03959488). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959488	A1
29	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 (NCT04484935). Stand des Eintrags: 27.03.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04484935	A5
30	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 (NCT05110261). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05110261	A7
31	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 (NCT04840849). Stand des Eintrags: 21.12.2021. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840849	A1
32	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) (NCT05238974). Stand des Eintrags: 21.02.2022. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238974	Einschluss
33	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 (NCT06042049). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06042049	A5
34	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 (EUCTR2021-003221-30-ES). Stand des Eintrags: 03.11.2021. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003221-30-ES	A5

#	Titel	Ausschlussgrund
35	AstraZeneca Ab (2023): D5290C00006 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab, a Monoclonal Antibody With Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm and Term Infants in China - CHIMES CHina Immunisation with Medi8997 for Efficacy and Safety (EUCTR2021-005075-38-Outside-EU/EEA). Stand des Eintrags: 16.10.2023. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005075-38-Outside-EU/EEA	A7
36	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil (2023): 2023-A01803-42, ENVIE - Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis (NCT06030505). Stand des Eintrags: 29.04.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06030505	A5
37	Federico Martinón Torres (2023): NIRSE-GAL - Evaluation of the Effectiveness and Impact of Nirsevimab Administered as Routine Immunization (NCT06180993). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06180993	A5
38	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 (NCT06185647). Stand des Eintrags: 12.08.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06185647	A5
39	Instituto Sistemas Complejos de Ingeniería (2024): ISCI00000001 - Effectiveness And Impact of Nirsevimab In A Nationwide Immunization Program During The 2024 Winter Campaign In Chile (Nirse-CL) (NCT06511687). Stand des Eintrags: 29.07.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06511687	A5
40	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 (JPRN-jRCT2031230256). Stand des Eintrags: 22.01.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230256	A5
41	MedImmune, Llc (2016): 2016-001677-33-GB, D5290C00003 - A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (EUCTR2016-001677-33-ES). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-ES	A1
42	MedImmune, Llc (2016): 2016-001677-33-GB, D5290C00003 - A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (EUCTR2016-001677-33-CZ). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-CZ	A1

#	Titel	Ausschlussgrund
43	MedImmune, Llc (2016): D5290C00003 - A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (EUCTR2016-001677-33-GB). Stand des Eintrags: 20.07.2020. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001677-33-GB	A1
44	MedImmune, Llc (2019): 2019-000114-11, JapicCTI-194878, NCT03979313 - 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) (JPRN-jRCT2080224798). Stand des Eintrags: 01.07.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224798	Einschluss
45	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) (EUCTR2019-000114-11-LV). Stand des Eintrags: 15.09.2020. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000114-11-LV	Einschluss
46	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) (EUCTR2019-000201-69-BE). Stand des Eintrags: 05.07.2021. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000201-69-BE	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 (NCT02290340). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02290340	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 (NCT02114268). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02114268	A1
49	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 (NCT02878330). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878330	A1
50	National Institute of Allergy, Infectious Diseases (2024): 24-0003 - A Prospective, Randomized, Open-label Phase 4 Study of the Immunology and Safety of Maternal RSV Vaccination (ABRYSVO (TM)), Infant Nirsevimab (BEYFORTUS (TM)) Immunization, or Both Products During the First Year of Life (NCT06551506). Stand des Eintrags: 28.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06551506	A3

#	Titel	Ausschlussgrund
51	Sanofi Pasteur (2022): 2022-000099-20-FR, VAS00006 - A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE) - HARMONIE (EUCTR2022-000099-20-DE). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000099-20-DE	Einschluss
52	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) - HARMONIE (EUCTR2022-000099-20-FR). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000099-20-FR	Einschluss
53	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company (2024): RSV00080 - BEYFORTUS™ (Nirsevimab) Effectiveness Against Medically-Attended RSV Events in Infants (BEAR Study) (NCT06325332). Stand des Eintrags: 18.06.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06325332	A5
54	University Hospital, Rouen (2024): 2024-A01498-39, 2024/0184/HP - Viral Epidemiology of Bronchiolitis After NIrsevimab Implementation and Respiratory Evolution in Infants (NCT06636955). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06636955	A5
55	Yale University (2023): 1R01AI179874-01, 2000036550 - Real-World Effectiveness of Perinatal RSV Immunoprophylaxis (NCT06172660). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06172660	A5

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 4-67 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 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MELODY

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie MELODY dient der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des rekombinanten, monoklonalen IgG-Antikörpers Nirsevimab zur Prävention von RSV-bedingten Erkrankungen verglichen mit Placebo. Ob Nirsevimab RSV-bedingte LRTI bei gesunden Kindern mit einem GA von ≥ 35 Wochen, die vor ihrer ersten RSV-Saison stehen, verhindert, war die zentrale Fragestellung der Studie MELODY. Dabei war die Inzidenz der RSV-bedingten LRTI nicht nur in der ersten RSV-Saison der Kinder als primärer Endpunkt von Bedeutung, sondern auch in der zweiten RSV-Saison der Kinder wurden die RSV-bedingten LRTI dokumentiert, um die Auswirkungen einer Immunisierung während der ersten RSV-Saison auf die Inzidenz in der ungeschützten zweiten RSV-Saison zu untersuchen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie MELODY ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen intramuskuläre Injektion von Nirsevimab gegenüber Placebo zur Prävention einer RSV-Infektion bei gesunden Früh- und Reifgeborenen (GA ab 35 Wochen) während einer RSV-Saison mit einem Beobachtungszeitraum von 510 Tagen. Die Kinder, die gemäß den regionalen Richtlinien nicht für Palivizumab geeignet sind, werden randomisiert auf: • Eine einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab (Körpergewicht < 5 kg) bzw. 100 mg Nirsevimab (Körpergewicht ≥ 5 kg) vor ihrer ersten RSV-Saison • Eine einmalige intramuskuläre Injektion einer 0,9%igen-Kochsalzlösung als Placebo vor Beginn der ersten RSV-Saison Die Randomisierung sollte in einem Verhältnis von 2:1 erfolgen. Final wurden 3.012 Kinder in der Studie randomisiert, wobei 1003 Kinder dem Placebo-Arm und 2009 Kinder dem Nirsevimab-Arm zugeordnet wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Auf globaler Ebene stellt die zweite Version des Studienprotokolls vom 05.04.2019 die Originalversion dar, die auch implementiert wurde. Am 01.02.2021 wurde die dritte Version des globalen Studienprotokolls genehmigt, das aufgrund der Auswirkungen der COVID-19-Pandemie folgende relevante Änderungen beinhaltete: 1. Das Studiendesign wurde überarbeitet: Die beiden Kohorten primäre Kohorte (Populationen: ITT1 und As-Treated1) und Sicherheitskohorte (Populationen: ITT2 und As-Treated2) wurden definiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Die Informationen zur Studienteilnehmern und der statistischen Power wurden überarbeitet und beziehen sich nun ausschließlich auf die primäre Kohorte. 3. Zur Klarstellung, auf welcher Kohorte / Population die einzelnen Auswertungen zu den Endpunkten basieren sollen, wurde festgelegt, dass der primäre und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte basierend auf der primären Kohorte (ITT1) analysiert werden sollen. Die dazugehörigen Ergebnisse der Sicherheitskohorte werden nur ergänzend beschrieben. Die Sicherheitsanalysen erfolgen dagegen auf der gesamten Studienpopulation (As-Treated1 und As-Treated2). 4. Aufgrund der Beschränkung auf die primäre Kohorte bei der Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts wird der ursprünglich vorgesehene Stratifizierungsfaktor „Hemisphäre“ nicht berücksichtigt. Grund ist die Kenntnis darüber, dass in der südlichen Hemisphäre bei der primären Kohorte innerhalb der ersten 150 Tage keine RSV-bedingte LRTI auftrat. 5. Die Subgruppe „Geburtsgewicht“ wurde geändert von „Gewicht ≤ 2,5 kg vs. Gewicht > 2,5 kg bis < 5 kg vs. Gewicht ≥ 5 kg“ auf „Gewicht ≤ 2,5 kg vs. Gewicht > 2,5 kg“. 6. Umsetzung einer Entblindungsstrategie zur Gewährleistung der Doppelverblindung und der Integrität der Studie durch das Hinzufügen einer Sicherheitskohorte und der Aktualisierung der Analysestrategie. 7. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Robustheit der Wirksamkeitsanalysen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Kinder, die die folgenden Kriterien erfüllten, waren zur Teilnahme an der Studie MELODY berechtigt: 1. Gesunde Kinder unter einem Jahr mit einem GA ≥ 35 Wochen plus null Tage und 34 Wochen plus sechs Tage (Kinder mit einer Grunderkrankung wie zystische Fibrose oder Trisomie ohne weitere Risikofaktoren waren zugelassen). 2. Kinder zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison zum Zeitpunkt des Screenings. 3. Das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung der Eltern oder eines anderen gesetzlichen Vertreters des Kindes / der Kinder sowie gegebenenfalls notwendiger lokaler Genehmigungen wie der Health Insurance Portability and Accountability Act in den USA oder die EU Data Privacy Directive in der Europäischen Union bevor Untersuchungen, die mit der Studie zusammenhängen wie z. B. die Eingangsuntersuchung, durchgeführt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter des Kindes / der Kinder waren in der Lage den Anforderungen des Studienprotokolls (inklusive der Beobachtungsphase und abhängig von der Einschätzung des Prüfarztes ebenfalls notwendige Visiten bei einer vorliegenden Erkrankung) zu verstehen und zu erfüllen. 5. Die Kinder waren in einer Verfassung, die für eine Beendigung der Studie inklusive der Beobachtungsdauer und somit eines Beobachtungszeitraums von 17 Monaten nach Verabreichung der Injektion sprach. **Ausschlusskriterien** Kinder, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: 1. Die Kinder erfüllten die Kriterien lokaler Richtlinien Palivizumab zu erhalten. 2. Jegliches Fieber (≥ 100,4 °F [≥ 38,0 °C], unabhängig vom der Messort) oder eine akute Erkrankung sieben Tage vor der Randomisierung. 3. Vorangegangene LRTI oder aktive LRTI vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung. 4. Vorangegangene RSV-Infektion oder aktive RSV-Infektion vor oder zum Zeitpunkt der Randomisierung. 5. Jegliche medikamentöse Therapie (chronisch oder andere) innerhalb der sieben Tage vor der Randomisierung oder eine zu erwartende Einnahme während der Studie mit Ausnahme von: 1) Multivitaminen und Eisen; 2) einem unregelmäßigen Einsatz von rezeptfreien Präparaten zur systemischen Behandlung von typischen Symptomen im Säuglingsalter (z. B. Schmerzmittel), die nach Einschätzung des Prüfarztes erlaubt waren. 6. Jegliche laufende oder erwartete Einnahme von Immunsuppressiva inklusive Steroide (eine Ausnahme kann nach Einschätzung des Prüfarztes der Einsatz von topischen Steroiden sein). 7. Vorheriger oder im Studienzeitraum geplanter Erhalt von Bluttransfusionen oder Ig-Päparaten. 8. Einnahme einer Studienmedikation. 9. Bekannte Niereninsuffizienz. 10. Bekannte Leberfunktionsstörung inklusive einer bekannten oder vermuteten chronischen Hepatitis-Infektion. 11. Eine vorliegende chronische Lungenerkrankung / broncho-pulmonale Dysplasie. 12. Eine klinisch relevante angeborene Anomalie der Atemwege. 13. Chronische Anfälle oder eine entstehende oder labile neurologische Erkrankung. 14. Ein angeborener Herzfehler, ausgenommen Kinder mit einem unkomplizierten angeborenen Herzfehler (z. B. offener Ductus arteriosus, kleiner Septumdefekt). 15. Vorheriges (angenommenes oder tatsächliches) akut lebensbedrohliches Ereignis.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Bekannte Immundefizienz inklusive Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). 17. Eine vorliegende HIV-Infektion der Mutter (Ausnahme: das Kind ist nachweislich nicht infiziert). 18. Jegliche bekannte Allergie inklusive gegen Ig-Präparate oder Vorgeschichte einer allergischen Reaktion. 19. Einnahme von Palivizumab oder anderer monoklonaler RSV-Antikörper oder jeglicher RSV-Impfstoffe inklusive einer RSV-Impfung der Mutter. 20. Einnahme jeglicher monoklonaler oder polyklonaler Antikörper (z. B. Hepatitis-B-Ig, intravenöse Ig). 21. Jeglicher Gesundheitszustand, der nach Meinung des Prüfarztes die Evaluation des Studienpräparats oder der Einschätzung der Sicherheit des Kindes oder der Studienergebnisse beeinflussen würde. 22. Gleichzeitiger Einschluss /gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. 23. Kinder von Mitarbeitern des Sponsors oder eines Studienzentrums bzw. jeglicher Personen, die an der Planung der Studie beteiligt waren oder die mit diesen Personen unmittelbar verwandt sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 211 Studienzentren in 31 verschiedenen Ländern durchgeführt. Dabei waren 186 Studienzentren in 25 verschiedenen Ländern der nördlichen Hemisphäre (Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Österreich; Panama, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich) und 25 Studienzentren in sechs verschiedenen Ländern der südlichen Hemisphäre (Argentinien, Australien, Chile, Kolumbien; Neuseeland, Südafrika) an der Studie beteiligt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In der Studie wurden die Kinder im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Nirsevimab und Placebo randomisiert. Die genauere geplante Intervention des jeweiligen Behandlungsarms lautet wie folgt: • Nirsevimab: Eine einmalige Injektion von 50 mg Nirsevimab (Kinder mit einem Körpergewicht von unter fünf Kilogramm zu Studienbeginn) bzw. 100 mg Nirsevimab (Kinder mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm) erfolgte an Tag 1 der Studie intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels. • Placebo: Eine einmalige Injektion einer 0,9%igen sterilen Kochsalzlösung in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels erfolgte an Tag 1 der Studie vor der ersten RSV-Saison der Kinder.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	**Primäres Zielkriterium** Beurteilung der Wirksamkeit einer einmaligen Injektion von Nirsevimab bei Kindern mit einem GA ≥ 35 Wochen plus null Tagen vor ihrer ersten RSV-Saison zur Reduktion der LRTI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	aufgrund einer per RT-PCR nachgewiesenen RSV-Infektion verglichen mit Placebo. **Sekundäre Zielkriterien** 1. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab hinsichtlich der Reduktion von Hospitalisierungen aufgrund einer per RT-PCR nachgewiesenen RSV-Infektion verglichen mit Placebo. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab bei einer einmaligen Injektion verglichen mit Placebo. 3. Beurteilung der Serumkonzentration von Nirsevimab bei einer einmaligen Verabreichung. 4. Beurteilung der Antidrug-Antikörper (ADA)-Antwort auf Nirsevimab im Serum. **Explorative Zielkriterien** 1. Beurteilung der Healthcare Resource Utilization (HRU) und der Caregiver Burden bei einer Behandlung mit Nirsevimab verglichen mit Placebo. 2. Bestimmung der Serumspiegel von RSV-neutralisierenden Antikörpern, die sich durch eine einmalige Injektion von Nirsevimab gebildet haben, verglichen mit den Konzentrationen von maternalen RSV-neutralisierenden Antikörpern und den Antikörperspiegeln, die sich nach einer RSV-Infektion im Placebo-Arm gebildet haben. 3. Beurteilung der RSV-Exposition durch Messung der serologischen Antwort auf verschiedene RSV-Proteine. 4. Charakterisierung der Resistenz gegen Nirsevimab durch genotypische und phänotypische Analysen. 5. Beurteilung der Inzidenz von LRTI aufgrund einer per RT-PCR nachgewiesenen RSV-Infektion nach Tag 151 (zwischen Tag 152 und Tag 361) verglichen mit Placebo. **Primärer Endpunkt** Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten LRTI aufgrund einer per RT-PCR nachgewiesenen RSV-Infektion während der ersten 150 Tage nach der Injektion (z. B. während der typischen fünfmonatigen RSV-Saison). **Sekundäre Endpunkte** 1. Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer per RT-PCR nachgewiesenen RSV-Infektion während der ersten 150 Tage nach der Injektion (z. B. während der typischen fünfmonatigen RSV-Saison). 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab anhand des Auftretens aller therapiebedingter UE, therapiebedingter SUE, AESI und NOCD. 3. Zusammenfassung der Serumkonzentration von Nirsevimab und der abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter. 4. Inzidenz von ADA gegen Nirsevimab im Serum.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte 1. Umfang der HRU (z. B. Anzahl an Aufnahmen ins Krankenhaus und auf die Intensivstation sowie die Dauer der Aufenthalte; Anzahl an Kindern, die eine Unterstützung bei der Atmung oder zusätzlichen Sauerstoff benötigten, und die Dauer der unterstützenden Maßnahmen; Anzahl und Art der ambulanten Visiten (wie Notaufnahme, Notfallversorgung, Ambulanz), Anzahl an Verschreibungen von rezeptfreien Präparaten und die Dauer deren Einnahme) bei Kindern, die Nirsevimab erhalten haben verglichen mit Kindern, denen ein Placebo injiziert wurde. Caregiver Burden (z. B. verpasste Arbeitstage der Eltern / Betreuer, Kinder nicht in der Betreuung) für Kinder mit einer RSV-bedingten LRTI. 2. Serumkonzentrationen (IU/ml) der RSV-neutralisierenden Antikörper bei Kindern im Nirsevimab-Arm verglichen mit Kindern im Placebo-Arm. 3. Konzentration von Antikörpern gegen die RSV-Proteine Ga, Gb, N und F (Prä- und Postkonformation) zu verschiedenen Zeitpunkten. Änderungen der Antikörperkonzentrationen (serologische Antwort), die auf eine RSV-Exposition hindeuten. 4. Genotypische Analysen und Anfälligkeit verschiedener RSV-Varianten für eine Neutralisierung durch Nirsevimab. 5. Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten LRTI aufgrund einer per RT-PCR nachgewiesenen RSV-Infektion zwischen Tag 152 und Tag 361. **Erhebungszeitpunkte** An Tag 1, Tag 15, Tag 31, Tag 91, Tag 151 sowie Tag 361 erfolgten ärztliche Untersuchungen der Kinder sowie die Bewertung der UE. Zwischen Tag 1 und Tag 151standen 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. Während der zweiten RSV-Saison zwischen Tag 362 und Tag 511 wurden die Angaben zu den Kindern durch Telefonate im Zweiwochenrhythmus wieder häufiger dokumentiert. Den Kindern wurde zusätzlich bei den Tag 31-, Tag 151- und Tag 361-Visiten Blut entnommen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit Ausnahme der Beschränkung des primären Zielpunkts auf die primäre Kohorte aufgrund der COVID-19-Pandemie kam es zu keinen relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn (siehe Item 3b).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei der Studie MELODY sollten insgesamt 3.000 Kinder eingeschlossen werden, wobei 2.000 Kinder Nirsevimab und 1.000 Kinder Placebo erhalten sollten. Diese Anzahl an Studienteilnehmern gewährleistete in Kombination mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie D5290C00003 eine ausreichende Datengrundlage, um die Sicherheit von Nirsevimab zu evaluieren. Neben der Erfüllung der Voraussetzungen für die Datengrundlage zur Sicherheit garantierte die ursprüngliche Studiengröße von 3.000 Kindern ebenfalls eine Power von mindestens 99 % bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts. Aufgrund der COVID-19-Pandemie erfolgten Anpassungen des Studienprotokolls und des statistischen Analyse-Plans (siehe Item 3b), sodass die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts nicht mehr auf der gesamten (geplanten) Studienpopulation von 3.000 Kindern, sondern nur noch auf der primären Kohorte, die vor der COVID-19-Pandemie eingeschlossen worden sind, erfolgte. Trotz der Reduzierung der Fallzahl auf 1.500 Kinder wurde eine Power von mindestens 99 %gewährleistet, um eine Reduktion des RR von 70 % nachzuweisen. Voraussetzung für diese Annahme ist eine Inzidenz von RSV-bedingten LRTI in dem Placebo-Arm von 8 %. Die Berechnungen zur statistischen Power basieren auf dem Poisson-Regressionsmodell mit einer robusten Varianz zum Vergleich von Nirsevimab und Placebo mit einem zweiseitigen Test und einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. Die Annahme zur Reduktion des RR um 70 % basierte unter anderem der Studie D5290C00003. In dieser Studie wurde eine relative Reduktion von 70 % bei der Inzidenz von RSV-bedingten LRTI (9,5 % Placebo; 2,6 % Nirsevimab; $p < 0,001$) und von 79 % bei der Inzidenz von RSV-bedingten Hospitalisierungen (4,1 % Placebo; 0,8 % Nirsevimab; $p < 0,001$) bei Kindern mit einer Nirsevimab-Prophylaxe nachgewiesen. Auch die angenommene Inzidenz von 8 % im Placebo-Arm wurde von der Studie D5290C00003 (dort 9,6 %) abgeleitet. Sollte aufgrund der COVID-19-Pandemie (z. B. Kontaktbeschränkungen) die Inzidenzrate im Placebo-Arm allerdings gesunken sein, hätte die Fallzahl von 1.500 Kindern auch bei einer Inzidenzrate von 4 % oder höher im Placebo-Arm mit einer Power von 90 % eine Reduktion des RR von 70 % nachgewiesen. Bei der Beurteilung des Risikos ermöglicht eine Anzahl von 2.000 Kindern, die Nirsevimab erhalten, eine Wahrscheinlichkeit von > 99 % mindestens ein UE zu beobachten, wenn die wahre Ereignisrate 0,3 % beträgt. Falls keine UE beobachtet werden, gewährleistet die Studie eine 98%ige Sicherheit, dass die wahre Ereignisrate < 0,2 % beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie MELODY wurde in drei Analysen ausgewertet: eine primäre Analyse, eine Sicherheitsanalyse und eine finale Analyse. Die primäre Analyse konnte durchgeführt werden, sobald alle Kinder der primären Kohorte Tag 361 abgeschlossen hatten. Die primäre Analyse beinhaltet alle präspezifizierten Analysen zur Wirksamkeit. Neben allen Angaben zur Wirksamkeit sind auch die Auswertungen zur Pharmakokinetik, den ADA und der Sicherheit mit den dokumentierten Werten bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tag 361 enthalten. Nachdem alle Kinder der Sicherheitskohorte Tag 151 abgeschlossen haben, wurde die Sicherheitsanalyse durchgeführt. Zusätzlich zu den Auswertungen der primären Analyse basierend auf der primären Kohorte sind in der Sicherheitsanalyse alle Auswertungen zur Wirksamkeit, der Pharmakokinetik, den ADA, den RSV-neutralisierenden Antikörpern, der RSV-Serologie und der Sicherheit mit der Sicherheitskohorte enthalten. Dabei stellt eine gepoolte Auswertung mit der primären Kohorte und der Sicherheitskohorte zu den Endpunkten RSV-bedingte LRTI, RSV-bedingte Hospitalisierung und sehr schwere RSV-bedingte LRTI jeweils innerhalb der ersten 150 Tagen nach Injektion eine explorative Analyse zur Wirksamkeit dar. Nachdem alle Kinder bis Tag 511 beobachtet wurden und die Studie beendet haben, erfolgte die finale Analyse. Aufgrund der aus der COVID-19-Pandemie und den damit verbundenen Maßnahmen resultierenden verminderten RSV-Zirkulation basiert die Bewertung der Wirksamkeit von Nirsevimab innerhalb der Studie MELODY einzig auf den Auswertungen der Wirksamkeit aus der primären Analyse mit der primären Kohorte. In der finalen Analyse dienen die gepoolten Daten der primären Kohorte und der Sicherheitskohorte der Einschätzung zur Sicherheit von Nirsevimab. Es wurden keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und somit die Zuordnung der verblindeten Studienpräparat-Chargennummer erfolgte mithilfe des IWRS. Ein Kind wurde innerhalb der Studie randomisiert, sobald der Prüfarzt in das IWRS eingetragen hat, dass das Kind alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllt. Daraufhin vergab das IWRS die verblindete Studienpräparat-Chargennummer.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Kinder wurden in einem Verhältnis von 2:1 in den Nirsevimab-Arm oder in den Placebo-Arm randomisiert. Dabei wurde nach der nördlichen und südlichen Hemisphäre sowie nach dem Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) stratifiziert. Der Einschluss von Kindern mit einem Alter > 6 Monate wurde auf ca. 500 Kinder begrenzt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe,	Das IWRS wurde folgendermaßen angewendet: • Der Prüfarzt oder der Bevollmächtigte kontaktierte das IWRS, sodass die Subject Identification Number erstellt wurde. Mithilfe des Abgleichs der Baseline-Charakteristika wurde die korrekte Zuordnung des Kindes und der Identifizierungsnummer sichergestellt. • Das System ordnete dem Kind Placebo (bereitgestellt vom Studienzentrum) oder Nirsevimab (Vial aus einer Charge) zu.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	• Diese Information wurde an den unverblindeten Investigational Product Manager weitergeleitet und dieser bereitete das Studienmedikament, das dem Kind laut System verabreicht werden sollte, zu. Zudem erfasste der Manager die Information zur Studienmedikation im Investigational Product Accountability Log.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt des jeweiligen Studienzentrums untersuchte, ob die Kinder für die Studie geeignet waren und somit eingeschlossen wurden. Daraufhin wurden die Kinder mithilfe des IWRS in den Nirsevimab- oder Placebo-Arm randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei der Studie MELODY handelt es sich um eine doppelblinde Studie, sodass a) die Kinder und ihre Eltern / Betreuer, b) diejenigen, die die Intervention durchführten und c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet waren. Für die Verblindung wurde das Ergebnis der Zuordnung in den Nirsevimab- und Placebo-Arm des IWRS nur dem unverblindeten Investigational Product Manager mitgeteilt. Dieser bereitete daraufhin das Studienmedikament vor. Die Verblindung des Prüfarztes und des Studienpersonals wurde sichergestellt, indem Placebo und Nirsevimab in den Spritzen nicht zu unterscheiden sind.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Verabreichung von Placebo und Nirsevimab war für das Studienpersonal nicht voneinander zu unterscheiden, da bei einem Körpergewicht der Kinder von < 5 kg jeweils 0,5 ml bzw. bei Körpergewicht von ≥ 5 kg jeweils 1,0 ml einer identisch aussehenden Flüssigkeit in einer identisch aussehenden Spritze intramuskulär injiziert wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Kohorten** Aufgrund der COVID-19-Pandemie erfolgte zwischen dem 15.03.2020 und dem 08.04.2021 kein Einschluss von Kindern in die Studie. Bei Kindern, die ab dem 09.04.2021 eingeschlossen wurden, wurde durch die bestehenden Kontaktbeschränkungen und Hygienemaßnahmen von einer verminderten RSV-Exposition ausgegangen und daher nach Anpassungen des Studienprotokolls zwei Kohorten gebildet: • Die primäre Kohorte umfasst alle Kinder, die für die RSV-Saison 2019/2020 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2020 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. • Die Sicherheitskohorte umfasst alle Kinder, die für die RSV-Saison 2021 der südlichen Hemisphäre und für die RSV-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Saison 2021/2022 auf der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen wurden. **Studienpopulationen** Es wurden sieben unterschiedliche Studienpopulationen definiert: ITT Alle Kinder der primären Kohorte und Sicherheitskohorte, die randomisiert wurden und deren Gruppenzuordnung allein von der Randomisierung abhängt. ITT1 Alle Kinder der primären Kohorte, die randomisiert wurden und deren Gruppenzuordnung allein von der Randomisierung abhängt. ITT2 Alle Kinder der Sicherheitskohorte, die randomisiert wurden und deren Gruppenzuordnung allein von der Randomisierung abhängt. As-Treated Alle Kinder der primären Kohorte und Sicherheitskohorte, die randomisiert wurden und die Nirsevimab oder Placebo erhalten haben. Die Gruppenzuordnung hängt dabei von der verabreichten Studienmedikation ab. As-Treated1 Alle Kinder der primären Kohorte, die randomisiert wurden und die Nirsevimab oder Placebo erhalten haben. Die Gruppenzuordnung hängt dabei von der verabreichten Studienmedikation ab. As-Treated2 Alle Kinder der Sicherheitskohorte, die randomisiert wurden und die Nirsevimab oder Placebo erhalten haben. Die Gruppenzuordnung hängt dabei von der verabreichten Studienmedikation ab. Per-Protocol Alle Kinder der ITT1-Population, die die ihnen zugeteilte Studienmedikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine schwere Verletzung des Studienprotokolls festgestellt wurde. Während alle Auswertungen zur Wirksamkeit von Nirsevimab auf Grundlage einer ITT-Population erfolgen sollte (z. B. die ITT1-Population für den primären Wirksamkeitsendpunkt), basierte die Hauptauswertung der Sicherheit in der finalen Analyse auf der As-Treated-Population. **Stratifizierungsfaktoren** Das Studiendesign sah zwei Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung und für die Datenauswertung vor. Dabei handelte es sich zum einen um die Altersgruppe bei Randomisierung (Alter: ≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		> 6 Monate) und zum anderen um die Hemisphäre (nördliche Hemisphäre, südliche Hemisphäre). Der nördlichen Hemisphäre wurden die folgenden Länder zugeordnet: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Österreich; Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich. Die südliche Hemisphäre beinhaltete Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Neuseeland, Panama und Südafrika. Bei Kindern, die dem falschen Stratum hinsichtlich des Alters bei Randomisierung zugeordnet wurden, weicht das bei der elektronischen Case Report Form (CRF) berechnete Alters-stratum vom Stratum in der IWRS-Datenbank ab. Falls nicht anders aufgeführt, wurden die Berechnung mit dem Alter anhand der CRF durchgeführt. **Analysen zum primären Wirksamkeitsendpunkt** Bei dem primären Endpunkt handelt es sich um die Inzidenz der ambulant oder stationär behandelten RSV-bedingten LRTI innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation. Bei Kindern mit einer mehrfach auftretenden RSV-bedingten LRTI wurde nur die erste Infektion für die Analyse berücksichtigt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der Auswertung des primären Endpunkts der ITT1-Population und somit einzig auf der primären Kohorte, da durch die verminderte RSV-Zirkulation und der zu erwartenden niedrigeren Inzidenz von RSV-bedingten LRTI der Endpunkt bei der Sicherheitskohorte nicht mehr ausreichend gepowert wäre. Ein Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz wurde für diese Analyse verwendet, um das RR der Inzidenz der RSV-bedingten LRTI zwischen dem Nirsevimab- und Placebo-Arm einzuschätzen. Das Modell beinhaltete den Term Behandlungs-arm sowie Altersgruppe bei Randomisierung (z. B. Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate). Da keine RSV-bedingten LRTI in der südlichen Hemisphäre in der ITT1-Population auftraten, diente die dichotome gemäßigte (nördlichen und südlichen) Hemisphäre nicht als Kovariate. Die Reduktion des Relativen Risikos und das dazugehörige zweiseitige 95-%-KI wurde mithilfe dieses Modells berechnet. Zusätzlich wurde der p-Wert für die Überprüfung der Nullhypothese (die Inzidenz der RSV-bedingten LRTI des Nirsevimab- und des Placebo-Arms sind identisch) von diesem Modell abgeleitet. Eine statistische Signifikanz lag vor, wenn der zweiseitige p-Wert ≤ 0,05 war. Das Poisson-Regressionsmodell mit einer robusten Varianzanalyse nutzte bei der Implementierung die SAS PROC GENMOD-Prozedur mit dem REPEATED-Statement für die Probanden ID und der Logarithmus-Linkfunktion. Die geschätzten Parameter β [z. B. log(Relatives Risiko)], das zweiseitige 95-%-KI für β und der zweiseitige p-Wert wurden den SAS-Outputs entnommen. Das geschätzte Relative Risiko

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und das dazugehörige KI für dieses Relative Risiko ergab sich durch die Rücktransformation von β und seines KI. Daher berechnete sich die Reduktion des Relativen Risikos durch die Formel [1 – exp(β) × 100 %] und die obere und untere Grenze für das dazugehörige KI durch die Formeln [1 – exp(obere Konfidenzgrenze für β) × 100 %] und [1 – exp(untere Konfidenzgrenze für β) × 100 %]. Sofern die Berechnungen des Poisson-Regressionsanalysemodells z. B. aufgrund zu geringer Anzahl Kinder in den Strata nicht konvergieren, sollte auf einen stratifizierten Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH)-Test zur Untersuchung des primären Endpunkts zurückgegriffen werden. Zusätzlich sollte die primäre Wirksamkeitsanalyse mit der Per-Protocol-Population durchgeführt werden. Bei der Analyse mithilfe des Poisson-Regressionsmodells wurden alle RSV-bedingten LRTI berücksichtigt, die innerhalb von 150 Tagen nach der Injektion auftraten. Bei Kindern ohne berichtete RSV-bedingte LRTI bis Tag 151 und Studienabbruch vor Tag 151 wurde das zu berücksichtigende Ereignis bei der Analyse imputiert. Diese Imputation basierte auf der Rate an RSV-bedingten LRTI in dem Placebo-Arm und erfolgte abhängig vom Stratifizierungsfaktor (Altersgruppe bei Randomisierung) mittels multipler Imputationsmethoden. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde eine Poisson-Regression mit robuster Varianz verwendet, die einen Datensatz auf Ebene der teilnehmenden Kinder benötigt. Es wurde ein Ansatz der wiederholten Imputation eingeführt, um den RSV-bedingten LRTI-Status für fehlende Beobachtungen auf Ebene der teilnehmenden Kinder für die Modellanpassung zu imputieren. Durch Einbeziehung der Varianz zwischen den Imputationen wurde eine zuverlässige statistische Inferenz sowohl bei Hypothesentests als auch der Schätzung des KI des Behandlungseffekts durch die wiederholte Imputation erwartet. Für die primäre Analyse wurden für Kinder, die die Studie ohne eine RSV-bedingte LRTI vor Tag 151 beendet haben, die Daten pro Stratum, die sich durch die zwei Stratifizierungsfaktoren ergaben, anhand der Placebo-Ereignisrate imputiert. Die Imputation und die nachfolgenden Analysen erfolgten mithilfe der Programme SAS PRO MI (monotone logistische Regressionsmethode) und SAS PROC MIANALYZE. Der stratifizierte CMH-Test nach dem Alter bei Randomisierung dient als zweite Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt und wurde mithilfe des SAS-Verfahrens PROC FREQ mit CMH-Option durchgeführt und bildete die zweite Hauptanalyse für den primären Endpunkt. Das SAS-Verfahren berechnete das Relative Risiko für Nirsevimab gegenüber Placebo für die Inzidenz der RSV-bedingten LRTI inklusive des 95-%-KI. Der Anteil der Reduktion des Relativen Risikos und das 95-%-KI basierte auf der Verhältnismäßigkeit zur Reduktion des Relativen Risikos (%) = (1 – Relatives Risiko) × 100 %. Diese Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgte ohne Imputationen für Kinder, die die Studie vor Tag 151 abbrachen und für die bis dahin keine RSV-bedingte LRTI berichtet wurde. Zudem wurden weitere supportive Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt definiert. Dazu gehörte neben einer Kaplan-Meier-Analyse auch eine Analyse basierend auf dem Poisson-Regression-Modells mit robuster Varianz und einer Adjustierung für die Beobachtungsdauer. **Analysen zum sekundären Wirksamkeitsendpunkt** Bei der RSV-bedingten Hospitalisierung innerhalb von 150 Tagen nach der Injektion der Studienmedikation handelte es sich um den sekundären Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Aufgrund der Erfahrung von vermehrt ambulant behandelten RSV-bedingten LRTI wurde bei der Studienpopulation gesunde Kinder mit einem GA $\geq$ 35 Wochen von einer zu niedrigen Hospitalisierungsrate (ca. 1 % im Placebo-Arm) ausgegangen, um eine statistisch signifikante Wirksamkeit ($p \leq 0,05$) allein auf Grundlage der ITT1-Population der Studie MELODY nachzuweisen. Gemäß der Testhierarchie sollte bei einer erwiesenen Signifikanz beim primären Wirksamkeitsendpunkt für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt eine gepoolte Analyse der ITT1-Population der Studie MELODY mit der Gesamtpopulation der Studie D5290C00003, die gesunde Frühgeborene einschloss, durchgeführt werden. Das Poisson-Regressionsmodell mit robuster Varianz basierend einzig auf der Variable „Studie“ neben dem Behandlungsarm berechnete mithilfe des Programms PROC GENMOD analog zur primären Wirksamkeitsanalyse die Reduktion des Relativen Risikos und das dazugehörige 95-%-KI der Inzidenz von RSV-bedingten Hospitalisierungen. Abhängig vom Ergebnis der primären Analyse des sekundären Wirksamkeitsendpunkts wurde die Analyse mit verschiedenen Populationen wiederholt. Als zusätzliche Analysen dienten Auswertungen der RSV-bedingten Hospitalisierung mittels anderer Tests und Modelle. **Analysen zur Sicherheit** Alle Sicherheitsanalysen sollten für die As-Treated-, As-Treated1- und As-Treated2-Population durchgeführt werden. <u>Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende Ereignisse</u> 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. Bei der Auswertung der Ereignisse nach SOC und PT wurde pro Kind höchstens ein Ereignis für diese SOC und diesen PT gezählt. Zusätzlich wurde, wenn das gleiche UE bei einem Kind häufiger auftrat, das UE mit dem höchsten Schweregrad und der höchsten Korrelation mit der Studienmedikation berücksichtigt. Alle therapiebedingten UE und SUE bis Tag 361 wurden als Gesamtrate und anhand von MedDRA kategorisiert nach SOC und PT ausgewertet. Die PT von therapiebedingten UE wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zusätzlich gelistet, sobald der PT in einem der Studienarme bei ≥ 1 % der Kinder auftrat. <u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> AESI beinhalteten UE im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit (inklusive Anaphylaktische Reaktion), Thrombozytopenie oder einer Erkrankung des Immunkomplexes (z. B. Vaskulitis, Endokarditis, Neuritis, Glomerulonephritis). Die Art und Häufigkeit wurde für jeden Behandlungsarm und nach SOC und PT anhand von MedDRA dargestellt. Die AESI wurden auf zwei unterschiedliche Arten operationalisiert. Während die Einschätzung des Prüfarztes die Hauptanalyse darstellt, diente die Einteilung basierend MedDRA (SMQ und PT) als zusätzliche Analyse. <u>Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen</u> Alle Hautreaktionen und Hautreaktionen, die als Überempfindlichkeit / allergische Reaktion identifiziert werden konnten, die an der entsprechenden Stelle in der elektronische CRF verzeichnet wurden und die nach Einschätzung des Prüfarztes in Verbindung mit der Studienmedikation stehen, wurden für beide Behandlungsarme und nach SOC und PT zusammengefasst. <u>Neuauftretende chronische Erkrankungen</u> 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. <u>Zusätzliche Analysen und Sensitivitätsanalysen</u> Das Studienprotokoll und der statistische Analyseplan sahen zahlreiche ergänzende Analysen und Zusammenfassungen sowie für die Endpunkte RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen Sensitivitätsanalysen vor.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Analyse des primären Endpunkts waren folgende Subgruppenanalysen im Studienprotokoll beschrieben: • Region (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre) • Alter bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate vs. Alter > 3 bis ≤ 6 Monate vs. Alter > 6 Monate) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Herkunft (Kaukasisch vs. Nichtkaukasisch) • Geburtsgewicht (Gewicht ≤ 2,5 kg vs. Gewicht > 2,5 kg) • Körpergewicht an Tag 1 (Gewicht < 2,5 kg vs. Gewicht ≥ 5 kg) • Geschwisterkind nimmt ebenfalls an der Studie teil (Ja vs. Nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie MELODY – Finale Analyse (siehe Abbildung 4-57).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben zur Anzahl der Studienteilnehmer: a) Randomisiert: • Nirsevimab: 2009 • Placebo: 1003 b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten: • Nirsevimab: 1998 • Placebo: 996 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Nirsevimab: 994 • Placebo: 496
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie MELODY – Finale Analyse (siehe Abbildung 4-57).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 23.07.2019 und endete am 21.03.2023, da an diesem Tag alle Kinder die Studienbeobachtungsdauer von 510 Tagen abgeschlossen hatten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ADA: Antidrug-Antikörper; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CRF: Case Report Form; GA: Gestationsalter; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRU: Healthcare Resource Utilization; Ig: Immunglobulin; ITT: Intention To Treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

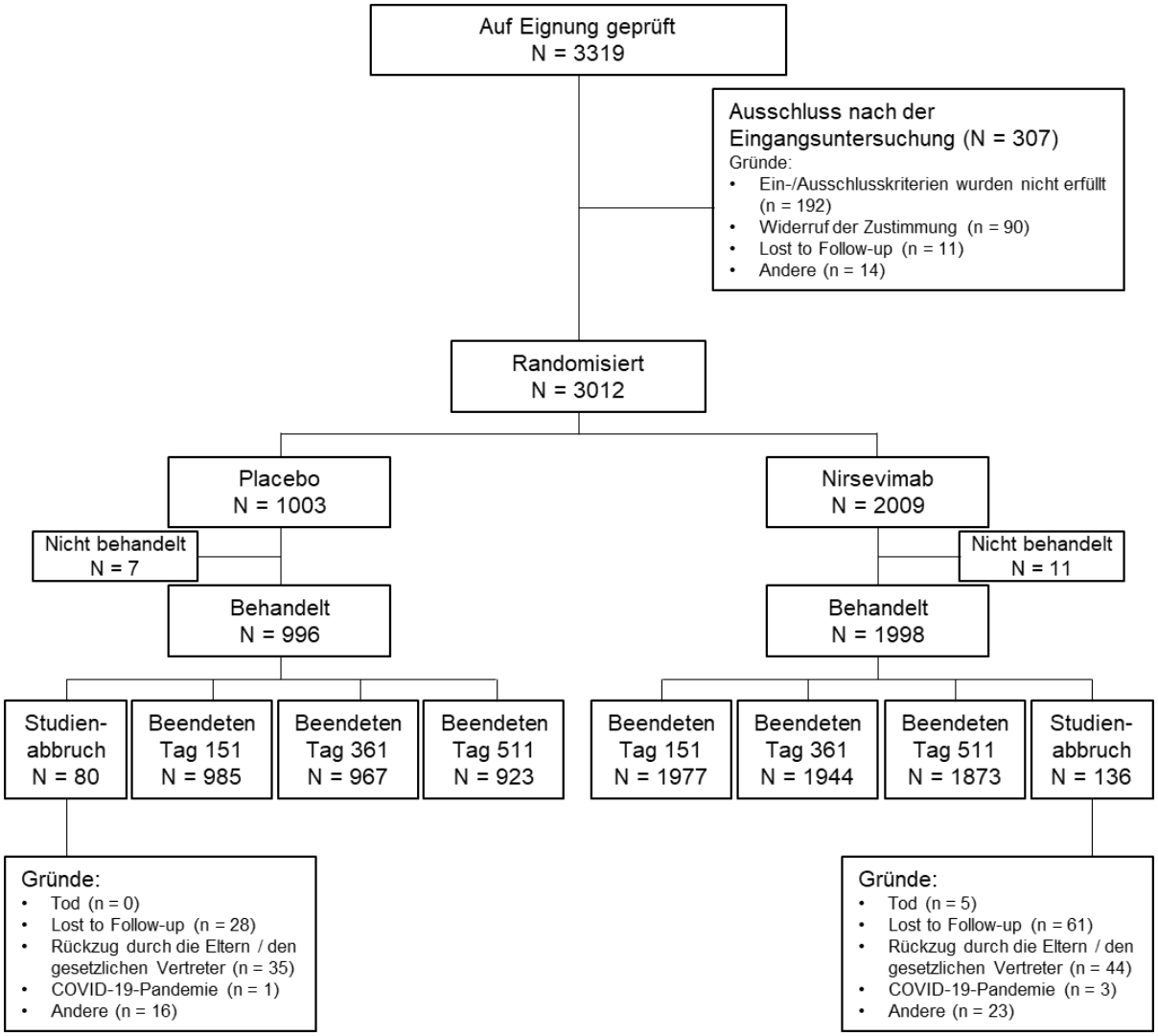


Abbildung 4-57: Patientenfluss der Studie MELODY – Finale Analyse nach [17]

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie HARMONIE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie HARMONIE dient der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen, rekombinanten IgG-Antikörpers Nirsevimab zur Prävention von RSV-bedingten Hospitalisierungen bei gesunden Kindern mit einem GA ≥ 29 Wochen vor ihrer ersten RSV-Saison, die nicht für Palivizumab geeignet sind. Primäres Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen durch den Vergleich mit keiner Intervention.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie HARMONIE ist eine laufende, randomisierte, offene, gegen keine Intervention vergleichende Phase-IIIb-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierung bei gesunden reifgeborenen und frühgeborenen Kindern, die vor oder während ihrer ersten RSV-Saison geboren wurden. Der Beobachtungszeitraum der Studie beträgt 365 Tage für Kinder in Deutschland und Frankreich. Im Vereinigten Königreich eingeschlossene Kinder wurden nach Zustimmung bis Tag 731 bezüglich bestimmter Endpunkte weiter beobachtet. Die Kinder, die gemäß den regionalen Richtlinien nicht für Palivizumab geeignet sind, werden randomisiert auf: • Eine einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab (Körpergewicht < 5 kg) bzw. 100 mg Nirsevimab (Körpergewicht ≥ 5 kg) zu Beginn oder während ihrer ersten RSV-Saison • Keine Intervention Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1. Innerhalb der Ein-Jahres-Analyse waren 8057 Kinder randomisiert, wobei 4019 Kinder dem Kontroll-Arm und 4038 Kinder dem Nirsevimab-Arm zugeordnet wurden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Am 17.06.2022 wurde die zweite Version des Studienprotokolls genehmigt, die verglichen mit der ersten Version vom 01.03.2022 die folgenden relevante Änderungen beinhaltete: • Die Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI werden über die gesamte Studiendauer von zwölf Monaten anstatt von sechs Monaten erfasst. • Kinder mit einem GA < 29 Wochen wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Daher wurde bei dem betreffenden Einschlusskriterium das notwendige GA ergänzt, sodass es heißt: Kinder mit einem GA ≥ 29 Wochen im Alter von 0 bis 12 Monaten (kalendarisches Alter), bei denen die erste RSV-Saison mit dem Tag der Randomisierung (Tag 1) der Studie beginnt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Am 19.07.2023 und somit nach Erscheinen des Studienberichts zur primären Analyse wurde die dritte Version des Studienprotokolls genehmigt, die folgende relevante Änderung beinhaltete: • Die Studiendauer wurde von 12 auf 24 Monate verlängert. Einzig im Vereinigten Königreich wird die Beobachtungsdauer um 12 Monate ausgeweitet, wodurch zusätzliche Telefongespräche an Tag 546 und Tag 731 erfolgen. Am 01.02.2024 wurde eine vierte Version des Studienprotokolls genehmigt, die aber keine Anwendung fand und die folgende relevante Änderungen beinhaltete: • Das Zeitfenster zur Unterzeichnung des Addendums zu Inform Consent Form wurde für Studienteilnehmer im Vereinigten Königreich verlängert. • Die Routineimmmunisierung mit Beyfortus wurde als meldepflichtige Begleitmedikation hinzugefügt. In Ländern, in denen Beyfortus während der Studie auf den Markt gebracht wurde, werden die Zentren gebeten, alle Routineimmunisierungen mit Beyfortus zu melden. • Die Datenerhebung im Falle des Ereignisses „Giemen“ (inklusive aller Begleitmedikamente während der Keuchanfälle) bei Kindern im Vereinigten Königreich im Verlängerungszeitraum Tag 367 bis Tag 731 wurde spezifiziert. Bereits vier Tage nach der Protokollversion 4.0 am 05.02.2024 und somit vor der Ein-Jahres-Analyse wurde die fünfte Version des Studienprotokolls genehmigt. Diese Version beinhaltete folgende Änderung: • Die Definition eines Keuchanfalls wurde spezifiziert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Kinder, die die folgenden Kriterien erfüllen, sind zur Teilnahme an der Studie HARMONIE berechtigt: 1. Kinder mit einem GA ≥ 29 Wochen im Alter von 0 bis 12 Monaten (kalendarisches Alter), bei denen die erste RSV-Saison mit dem Tag der Randomisierung (Tag 1) der Studie beginnt. 2. Es liegt eine datierte von den Eltern oder von einem anderen gesetzlichen Vertreter des Kindes (und, falls die regionalen Vorschriften dies vorsahen, ebenfalls von einem unabhängigen Zeugen) unterzeichnete Einwilligungserklärung vor. 3. Die Kinder und ihre Eltern bzw. ihre gesetzlichen Vertreter sind in der Lage, an den geplanten Visiten teilzunehmen und

		alle Vorgänge / Verfahren während der Studie durchzuführen / wahrzunehmen. Dazu gehört z. B. die Bereitschaft eine App auf das Smartphone zu installieren. **Ausschlusskriterien** Kinder, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: 1. Bekannte oder vermutete angeborene oder erworbene Immundefekte oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie wie eine Chemo- oder Strahlentherapie zur Krebsbekämpfung innerhalb der vorangegangenen sechs Monaten oder eine langfristige systemische Kortikosteroidtherapie (Prednison oder Äquivalent für mehr als zwei aufeinanderfolgende Wochen innerhalb der letzten drei Monate). 2. Aktive und bestätigte RSV-Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung / Dosierung. 3. Aktive LRTI zum Zeitpunkt der Randomisierung / Dosierung. 4. Bekannte systemische Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienmedikation oder Vorgeschichte einer lebensbedrohlichen Reaktion auf die in der Studie verwendete Studienmedikation oder auf ein Produkt, das einen der gleichen Stoffe enthält. 5. Im Labor bestätigte Thrombozytopenie oder bekannte Thrombozytopenie, die von den Eltern oder einem gesetzlichen Vertreter berichtet wird und die eine intramuskuläre Injektion kontraindizieren. 6. Blutungsstörungen oder eine Einnahme von Antikoagulantien in den letzten drei Wochen vor dem Einschluss, die eine Kontraindikation für eine intramuskuläre Injektion darstellen. 7. Jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüferarztes so weit fortgeschritten ist, dass sie die Durchführung oder den Abschluss der Studie beeinträchtigen könnte. 8. Mäßige oder schwere akute Erkrankung / Infektion (nach Einschätzung des Prüfarztes) oder fiebrige Krankheit (Temperatur ≥ 38,0°C [≥ 100,4°F]) am Tag der Verabreichung der Studienmedikation. Ein Kind, das potenziell an der Studie teilnehmen konnte, sollte erst dann in die Studie aufgenommen werden, wenn die Erkrankung / Infektion / fiebrige Krankheit abgeklungen ist. 9. Der Mutter des Kindes, das an der Studie teilnehmen soll, wurde während der Schwangerschaft mit diesem Kind ein RSV-Vakzin verabreicht. 10. Das Kind erhielt / erhält einen monoklonalen Antikörper. 11. Das Kind erhielt / erhält Immunglobuline, Blut oder Blutpräparate innerhalb der letzten drei Monate. 12. Teilnahme zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder geplante Teilnahme während der laufenden Studie an einer anderen klinischen Studie zur Untersuchung eines Impfstoffs, Arzneimittels, Medizinprodukts oder medizinischen Verfahrens, wobei reine Beobachtungsstudien nicht dazuzählten. 13. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gemäß den regionalen Richtlinien für Palivizumab geeignet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Befindet sich in der Notaufnahme oder unfreiwillig im Krankenhaus. 15. Leibliches oder adoptiertes Kind des Prüferarztes oder eines Mitarbeiters mit direkter Beteiligung an der Studie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie findet in 235 Studienzentren in Deutschland, Frankreich und im Vereinigten Königreich statt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In der Studie wurden die Kinder im Verhältnis 1:1 auf die Behandlung mit Nirsevimab und in den Studienarm ohne Intervention randomisiert. Die genauere geplante Intervention im Nirsevimab-Arm lautet wie folgt: • Eine einmalige Injektion von 50 mg Nirsevimab (Kinder mit einem Körpergewicht von unter fünf Kilogramm zu Studienbeginn) bzw. 100 mg Nirsevimab (Kinder mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm) erfolgte an Tag 1 der Studie intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention während der RSV-Saison. **Sekundäre Zielkriterien** 1. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI gegenüber keiner Intervention während der RSV-Saison. 2. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention in jedem einzelnen Land während der RSV-Saison. 3. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI gegenüber keiner Intervention während der RSV-Saison. 4. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen gegenüber keiner Intervention bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land). 5. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 151. 6. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 151. 7. Weitere Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Nirsevimab. 8. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen

		gegenüber keiner Intervention bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land). 9. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 181. 10. Beurteilung der Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierungen zwischen Tag 181 und Tag 366 (gesamt und für jedes einzelne Land). 11. Beurteilung der Inzidenz der Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI zwischen Tag 181 und Tag 366. 12. Beschreibung der Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung und Hospitalisierung aufgrund einer LRTI von Tag 366 bis Tag 731 in jeder Studiengruppe bei Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und bei denen die Zustimmung zu einer Weiterführung der Studie bis Tag 731 erteilt wurde. 13. Beurteilung der Inzidenz von wiederkehrendem Giemen von Tag 1 bis Tag 731 bei Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und bei denen die Zustimmung zu einer Weiterführung der Studie bis Tag 731 erteilt wurde. **Explorative Ziele und Endpunkte** 1. Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab zur Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI gegenüber keiner Intervention bis Tag 181. 2. Beurteilung der HRU. **Primärer Endpunkt** Gesamtinzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung während der RSV-Saison. **Sekundäre Endpunkte** 1. Inzidenz der sehr schweren RSV-bedingten LRTI – definiert als RSV-bedingten Hospitalisierung mit einer Sauerstoffsättigung von < 90 % (jederzeit während des Krankenhausaufenthalts) und zusätzlicher Sauerstoff – während der RSV-Saison. 2. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung während der RSV-Saison in jedem einzelnen Land. 3. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI während der RSV-Saison. 4. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land). 5. Inzidenz der sehr schweren RSV-bedingten LRTI – definiert als RSV-bedingten Hospitalisierung mit einer Sauerstoffsättigung von < 90 % (jederzeit während des Krankenhausaufenthalts) und zusätzlicher Sauerstoff – bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land). 6. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land). 7. Anzahl folgender UE zur Charakterisierung des Sicherheitsprofils: o Alle UE, die innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Verabreichung dokumentiert wurden.

		○ Nicht-schwerwiegende UE zwischen Tag 1 und Tag 31. ○ AESI zwischen Tag 1 und Tag 366 bzw. bis zwölf Monate nach der Behandlung / Randomisierung. ○ Ärztlich behandeltes UE zwischen Tag 1 und Tag 366 bzw. bis zwölf Monate nach der Behandlung / Randomisierung. ○ SUE zwischen Tag 1 und Tag 366 bzw. bis zwölf Monate nach der Behandlung / Randomisierung. 8. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land). 9. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land). 10. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung zwischen Tag 181 und Tag 366 (gesamt und für jedes einzelne Land). 11. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI zwischen Tag 181 und Tag 366 (gesamt und für jedes einzelne Land). 12. Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung von Tag 366 bis Tag 731 bei Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und bei denen die Zustimmung zu einer Weiterführung der Studie bis Tag 731 erteilt wurde. 13. Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI von Tag 366 bis Tag 731 bei Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und bei denen die Zustimmung zu einer Weiterführung der Studie bis Tag 731 erteilt wurde. 14. Inzidenz von wiederkehrendem Giemen von bis Tag 731 bei Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und bei denen die Zustimmung zu einer Weiterführung der Studie bis Tag 731 erteilt wurde **Explorative Endpunkte** 1. Inzidenz der sehr schweren RSV-bedingten LRTI – definiert als RSV-bedingten Hospitalisierung mit einer Sauerstoffsättigung von < 90 % (jederzeit während des Krankenhausaufenthalts) und zusätzlicher Sauerstoff – bis Tag 181 (gesamt und für jedes einzelne Land). 2. HRU: ○ Dauer der Hospitalisierung ○ Aufenthalt auf der Intensivstation und Dauer des Aufenthalts. ○ Anzahl der Kinder, die zusätzlichen Sauerstoff benötigen. ○ Anzahl der Kinder, die intravenöse Flüssigkeitszufuhr benötigen. **Erhebungszeitpunkte** Einzig an Tag 1 ist eine ärztliche Untersuchung der Kinder vorgesehen. An Tag 31, 61, 91, 121, 151, 181 und 366 werden die Informationen des eDiarys überprüft. An Tag 366 erfolgt ein Telefonat, das in Deutschland und Frankreich den Abschluss der Studie darstellt. Bis zu diesem Zeitpunkt werden die SUE, AESI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und ärztlich behandelten UE ebenso wie die Diagnose einer LRTI bei hospitalisierten Kindern berichtet. Im Vereinigten Königreich werden die SUE und die Hospitalisierungen für ein weiteres Jahr erfasst und es finden daher zwei weitere Telefonate an Tag 546 sowie zum Studienabschluss an Tag 731 statt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Eine maßgebliche Änderung der Zielkriterien stellt die Ergänzung der sekundären Zielkriterien um die Zielkriterien zur Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung bzw. der Hospitalisierung aufgrund einer LRTI und Inzidenz von wiederkehrendem Giemen bis Tag 731 dar. Diese Ergänzung resultierte aus der Forderung der United States Food and Drug Administration Daten unter anderem für die RSV-bedingten Erkrankungen bei Kindern während ihrer zweiten RSV-Saison, die vor oder während ihrer ersten RSV-Saison Nirsevimab erhalten haben, zu generieren. Aus diesem Grund wurde im Vereinigten Königreich das Sicherheits-Follow-up von zwölf Monate auf 24 Monate verlängert, wenn die Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter dieser Verlängerung der Studiendauer zustimmten. Durch die Erhebung der Hospitalisierungen und SUE konnten weitere Zielkriterien definiert werden. Diese Änderung hat dabei keine Auswirkungen auf die vorher definierten Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt wird erwartet, dass 28.860 Kinder in die Studie eingeschlossen werden und dass etwa 14.330 dieser Kinder Nirsevimab und 14.330 dieser Kinder keine Intervention erhalten. Die Fallzahl ergibt sich aus dem Nachweis der Wirksamkeit von Nirsevimab unabhängig für die drei teilnehmenden Länder bezüglich der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen während der RSV-Saison. Aufgrund der berichteten Inzidenzraten der RSV-bedingten Hospitalisierung in Frankreich, Deutschland und im Vereinigten Königreich wird von einer durchschnittlichen Inzidenzrate von 1,1 % bei den Kindern ohne eine Behandlung ausgegangen. Basierend auf dieser Annahme müssen jeweils 9.620 Kinder in jedem der drei Länder eingeschlossen werden (dies entspricht einer erwarteten Anzahl an 74 Ereignissen bei der RSV-bedingten LRTI in jedem Land), damit mit einer Power von 90 % eine Wirksamkeit von 60 % von Nirsevimab in der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierung gegenüber keiner Intervention in jedem Land mit einem zweiseitigen α von 1,66 % unter Berücksichtigung einer Multiplizitätsadjustierung nach Bonferroni erreicht wird. Mit einer Fallzahl von 28.860 Kindern kann mit einer Power von mindestens 99 % eine Wirksamkeit von 60 % in der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen kombiniert für alle drei Länder bei einer angenommenen Inzidenzrate von 0,86 % in der Kohorte ohne Intervention (entspricht der niedrigsten Rate, die in den drei Ländern berichtet wurde) mit einem zweiseitigen α von 5 % nachgewiesen werden. Außerdem wird bei dieser

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fallzahl der Nachweis einer Wirksamkeit von 60 % bei der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI unter Annahme einer Inzidenzrate von 0,4 % in der Kohorte ohne Intervention mit einem zweiseitigen α von 5 % mit einer Power von etwa 95 % ermöglicht. Für eine Power von mindestens 90 % sind bei der sehr schweren RSV-bedingten LRTI mindestens 61 Ereignisse notwendig.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind drei Analysen geplant: Die primäre, die Ein-Jahres-Analyse und die finale Zwei-Jahres-Analyse. Die primäre Analyse ist vorgesehen, sobald mindestens 61 Ereignisse einer RSV-bedingten Hospitalisierung in allen drei Ländern berichtet wurden oder, falls die benötigte Anzahl an Ereignissen bis dahin nicht beobachtet wurde, am 30.04.2023. Alle bis zum Data Cut-Off dokumentierten und verfügbaren Daten werden für die primäre Analyse ausgewertet. Die Ein-Jahres-Analyse wird durchgeführt, wenn alle teilnehmenden Kinder das vorgesehene zwölfmonatige Sicherheits-Follow-up abgeschlossen haben. Zur Zwei-Jahres-Analyse haben alle Kinder, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und bei denen eine Zustimmung zur Studienteilnahme bis Tag 731 vorlag, das 24-monatige Sicherheits-Follow-up abgeschlossen haben. Die Auswertungen zur Wirksamkeit, die in der primären Analyse ausgeführt werden, dienen der Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab in der Studienpopulation. Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI werden auch nach Ende der RSV-Saison dokumentiert. Diese Wirksamkeit wird zwar bei der Ein-Jahres-Analyse berechnet, aber nur deskriptiv dargestellt. Außerdem werden keine die primäre Analyse bestätigenden Schlussfolgerungen gezogen. Hospitalisierungen aufgrund einer LRTI und Keuchanfälle werden bei Kindern, die im Vereinigten Königreich eingeschlossen wurden und bei denen eine Zustimmung zur Studienteilnahme bis Tag 731 vorlag, bis zum Ende des 24-monatigen Sicherheits-Follow-ups dokumentiert. Die Beschreibung dieser Endpunkte mit den Zeitpunkten 12- und 24-Monats-Sicherheits-Follow-up erfolgt in der Zwei-Jahres-Analyse lediglich deskriptiv. Daher ist keine Multiplizitätsadjustierung für die drei Hauptanalysen erforderlich. Die Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch sind: • Beendigung der Entwicklung der Studienmedikation. • Informationen über die Studienmedikation lassen Zweifel am Verhältnis von Nutzen zu Risiko aufkommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt mithilfe der Interactive Response Technology (IRT). Ein Kind wird innerhalb der Studie randomisiert, sobald sichergestellt wird, dass das Kind alle Einschlusskriterien erfüllt und keines der Ausschlusskriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vorliegt. Außerdem muss die von den Eltern und dem gesetzlichen Vertreter unterschriebene Einwilligungserklärung vorliegen. Nach Eingabe der Daten in die IRT, wird die Randomisierungsnummer des Kindes und die Gruppen-zuordnung von der IRT vergeben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Kinder werden in einem Verhältnis von 1:1 in den Nirsevimab-Arm oder in den Kontroll-Arm, der keine Behandlung erhält, randomisiert. Dabei wird nach dem Land sowie nach dem Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Studienpersonal wählt sich, nachdem das Kind in die Studie eingeschlossen wurde, an Tag 1 in die IRT ein, gibt Informationen zur Identifizierung und Sicherheit ein und bestätigt nach Aufforderung durch die IRT eine minimale Menge an Daten. Die IRT vergibt anschließend die Randomisierungsnummer des Kindes und weist die Gruppenzuordnung aus. Diese Angaben müssen vom Studienpersonal bestätigt werden. Wenn das Kind nicht für die Teilnahme an der Studie infrage kommt, wird die Information nur im Rekrutierungsprotokoll festgehalten. Wenn die Eltern oder der gesetzliche Vertreter des Kindes die Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie unterschrieben haben, das Kind anschließend aber nicht randomisiert wird, werden die Teilnehmernummer und der Grund für die Nichtteilnahme in der in der IRT-Datenbank erfasst und anschließend in die klinische Datenbank übertragen. • Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, enthält das Studienprotokoll keine Angaben zur Geheimhaltung der Zuteilung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt des jeweiligen Studienzentrums untersucht, ob die Kinder für die Studie geeignet sind und somit eingeschlossen werden. Daraufhin werden die Kinder mithilfe der IRT in den Nirsevimab- oder Keine-Intervention-Arm randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Bei der Studie HARMONIE werden Kinder, die eine einmalige Injektion von Nirsevimab erhalten, mit Kindern, die nicht behandelt werden, verglichen. Eine Ähnlichkeit der Interventionen zwischen den beiden Studienarmen kann nicht gegeben sein, da eine Kohorte keine Intervention erhält.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Studienpopulationen** Es sind drei unterschiedliche Studienpopulationen definiert: Während die ITT-Population („Randomized“) alle Kinder umfasst, die randomisiert wurden und deren Gruppenzuordnung allein von der Randomisierung abhängt, erfolgt die Gruppenzuordnung bei der As-Treated-Population („Safety Analysis Set“) anhand der Intervention (alle Kinder, die Nirsevimab verabreicht bekommen und alle in den Kontroll-Arm randomisierten Kinder, die nicht versehentlich Nirsevimab erhalten). Im Gegensatz dazu beinhaltet die Per-Protocol-Population („Per-Protocol Analysis Set“) nur die Kinder der ITT-Population, die keine der folgenden Protokollverletzungen aufweisen: • Das Kind erfüllte nicht alle der im Protokoll beschriebenen Einschlusskriterien oder erfüllte mindestens eines der im Protokoll beschriebenen Ausschlusskriterien. • Dem Kind, das in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurde, wurde Nirsevimab gar nicht oder in einer falschen Dosierung verabreicht. • Das Kind erhielt Nirsevimab, obwohl es in den Keine-Intervention-Arm randomisiert wurde. • Nirsevimab wurde abweichend vom Protokoll verabreicht. • Es gab keinen Kontakt während des Beobachtungszeitraums zur Überprüfung der Wirksamkeit. • Alle anderen Protokollabweichungen, die während der Durchführung der Studie für den Ausschluss aus der Per-Protocol-Population relevant sind. Während die Beurteilung der Wirksamkeit von Nirsevimab auf Grundlage der ITT-Population erfolgen sollte, basierte die Auswertung der Sicherheit auf der As-Treated-Population. **Stratifizierungsfaktoren** Das Studiendesign sah zwei Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung und für die Datenauswertung vor. Dabei handelte es sich zum einen um die Altersgruppe bei Randomisierung (Alter: ≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate) und zum anderen um das Land (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich). **Analysen zur Wirksamkeit** Der primäre und die wichtigsten sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit werden in der primären Analyse in einer hierarchischen Reihenfolge bewertet. Nur wenn die Überlegenheit für den primären Endpunkt nachgewiesen ist, wird ein Überlegenheitsansatz verwendet, um die Wirksamkeit von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nirsevimab bei der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI während einer RSV-Saison mit keiner Intervention in allen drei teilnehmenden Ländern kombiniert zu vergleichen. Wenn die Überlegenheit hinsichtlich der sehr schweren RSV-LRTI nachgewiesen werden kann, wird ein Überlegenheitsansatz verwendet, um die Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen während einer RSV-Saison mit keiner Intervention für jedes der drei teilnehmenden Länder separat zu vergleichen. Für diesen Ansatz würde das Bonferroni-Holm-Verfahren bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden. Für die anderen sekundären sowie die explorativen Endpunkte werden keine Hypothesen getestet und die Analysen sind rein deskriptiv. **Primäre Analyse zur Wirksamkeit** Bei dem primären Endpunkt handelt es sich um die Inzidenz der RSV-bedingten Hospitalisierung während einer RSV-Saison in gesunden reifgeborenen und frühgeborenen Kindern kombiniert in allen drei teilnehmenden Ländern. Die Definition der Variablen für diesen Endpunkt lautet 1 minus das Verhältnis der Inzidenzrate. Die Nullhypothese $(1 - (CN / NN) / (CC / NC)) \times 100\ \% \leq 0\ \%$ wird gegen die alternative Hypothese $(1 - (CN / NN) / (CC / NC)) \times 100\ \% > 0\ \%$ unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus von $\alpha = 0{,}05$ getestet. Dabei beschreiben CC und CN die Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen während der RSV-Saison im Nirsevimab-Arm bzw. in der Kohorte ohne Intervention. NN und NC geben die komplette Person-Time für die Kinder an, die in den Nirsevimab-Arm bzw. in die Kohorte ohne Intervention randomisiert wurden. Falls ein Kind mehrere Ereignisse beim gleichen primären Endpunkt aufweist, wird nur das erste Ereignis berücksichtigt. Die folgenden Regeln werden zur Berechnung der kompletten Person-Time für die Zeit des Follow-ups angewendet: • Den Beginn des Follow-ups stellt das Datum der Randomisierung bei den Kindern, die in die Kohorte ohne Intervention randomisiert wurden, dar. Bei den Kindern im Nirsevimab-Arm handelt es sich um das Datum der Verabreichung der Studienmedikation. • Bei den Kindern, bei denen der Cut-Off der primären Analyse und der primäre Endpunkt zusammenfällt, stellt im Falle eines Cut-Off-Datums vor dem Ende der RSV-Saison der Zeitpunkt der Hospitalisierung das Ende des Follow-ups für die Wirksamkeit dar. Andernfalls werden die Kinder am Ende der RSV-Saison zensiert. • Die Kinder, bei denen der Cut-Off der primären Analyse nicht mit dem primären Endpunkt zusammenfällt, werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zum Enddatum des Follow-ups zur Wirksamkeit zensiert, wobei sich das Enddatum folgendermaßen definiert: o Bei den Kindern, die weiterhin an der Studie teilnehmen und kein Kontakt bezüglich der Sicherheitsendpunkte bestand, handelt es sich bei dem Enddatum des Follow-ups zur Wirksamkeit abhängig davon, was zuerst auftrat, um das Ende der RSV-Saison, das letztmögliche Datum, an dem bestätigt wurde, dass keine RSV-bedingte Hospitalisierung vorlag, oder das Cut-Off-Datum. o Bei den Kindern, die die Studie vor dem Ende der RSV-Saison abbrachen, aber Kontakt bezüglich der Sicherheitsendpunkte bestand, erfolgten weitere Betrachtungen, die in Tabelle 2 in Abschnitt 3.1.4 des statistischen Analyseplans beschrieben werden. o Bei den Kindern ohne jeglichen Kontakt bezüglich der Sicherheitsendpunkte während des Follow-ups zur Wirksamkeit handelt es sich bei dem Enddatum für dieses Follow-up um das Datum der Randomisierung, bei den Kindern ohne Intervention bzw. das Datum der Nirsevimab-Gabe, bei den Kindern im Nirsevimab-Arm. Die komplette Person-Time für die Zeit des Follow-ups jedes Kindes wird mithilfe folgender Formel berechnet: Person-Months = (Das Enddatum - das Startdatum + 1) / 30,4375 NN (Tage), die komplette Person-Time der Kinder, die in den Nirsevimab-Arm randomisiert wurden, ergibt sich aus der Addition der Person-Months aller Kinder des Nirsevimab-Arms. NC (Tage), die komplette Person-Time der Kinder, die in die Kohorte ohne Intervention randomisiert wurden, ergibt sich aus der Addition der Person-Months aller Kinder der Kohorte ohne Intervention. Das zweiseitige 95-%-KI für die Wirksamkeit wird mit einer exakten Methode berechnet, bei der eine Binomialverteilung hinsichtlich der Anzahl der RSV-bedingten Hospitalisierungen im Nirsevimab-Arm unter Berücksichtigung der Gesamtzahl in beiden Gruppen angenommen wird, wobei die Nachbeobachtungszeit nach der Dosierung / Randomisierung berücksichtigt wird. Eine Überlegenheit von Nirsevimab bezüglich der Wirksamkeit und somit bei der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen ist gegeben, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95-%-KI der Wirksamkeit bei > 0 % liegt. Der dazugehörige p-Wert wird ebenfalls angegeben. Die primäre Analyse zur Wirksamkeit des primären Endpunkts erfolgt mit der ITT-Population („All Randomized Set“). Bei der RSV-Saison handelt es sich um die Zeit mit einer erhöhten Anzahl an RSV-Infektionen. Für die Wirksamkeitsanalysen wurde der Anfang und das Ende der RSV-Saison

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		länderspezifisch basierend auf den jeweiligen epidemiologischen Beobachtungen definiert und festgelegt. Zusätzlich zu der beschriebenen Hauptanalyse sind Sensitivitätsanalysen wie eine Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells oder einer Time-To-Event-Analyse, eine Tipping-Point-Analyse oder die beschriebenen Hauptanalysen basierend auf der Per-Protocol-Population anstelle der ITT-Population für diese Analyse zur Wirksamkeit vorgesehen. **Ausgewählte sekundäre Analysen zur Wirksamkeit** <u>Sehr schwere RSV-bedingte LRTI</u> Falls die Wirksamkeit von Nirsevimab in der Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen durch die primäre Analyse zur Wirksamkeit nachgewiesen wird, wird mithilfe der gleichen Methode wie bei der primären Analyse zur Wirksamkeit die sehr schwere RSV-bedingte LRTI während der RSV-Saison zwischen der ITT-Population des Nirsevimab-Arms und der Kohorte ohne Intervention verglichen. Bei der sehr schweren RSV-bedingten LRTI handelt es sich um eine striktere Definition der RSV-bedingten Hospitalisierung, da bei einer sehr schweren RSV-bedingten LRTI eine Sauerstoffsättigung von < 90 % (zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Hospitalisierung) und eine Versorgung mit Sauerstoff vorliegen muss. Bei Kindern mit mehrfach auftretenden sehr schweren RSV-bedingten LRTI wird lediglich das erste Ereignis für die Analysen berücksichtigt. Eine Überlegenheit von Nirsevimab bezüglich der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI ist gegeben, wenn die Untergrenze des zweiseitigen 95-%-KI der Wirksamkeit bei > 0 % liegt. Zusätzlich zu der beschriebenen Hauptanalyse sind Sensitivitätsanalysen wie eine Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells oder einer Time-To-Event-Analyse, eine Tipping-Point-Analyse oder die beschriebenen Hauptanalysen basierend auf der Per-Protocol-Population anstelle der ITT-Population für diese Analyse zur Wirksamkeit vorgesehen. <u>RSV-bedingte Hospitalisierung in jedem Land</u> Nachdem die Untersuchung der Wirksamkeit von Nirsevimab in der Vermeidung von sehr schweren RSV-bedingten LRTI verglichen mit keiner Intervention abgeschlossen ist, wird die RSV-bedingte Hospitalisierung für jedes einzelne der drei teilnehmenden Länder evaluiert. Dazu wird die bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschriebene Methode um die Bonferroni-Holm-Prozedur ergänzt, die auf den adjustierten p-Werte für die Adjustierung der Multiplizität beruht. Eine Überlegenheit von Nirsevimab hinsichtlich der Vermeidung RSV-bedingter Hospitalisierungen ist für ein Land gegeben, wenn der adjustierte p-Wert < 0,05 beträgt. Die p-Werte der drei Länder werden aufsteigend sortiert und einem Rang zugeordnet, wobei dem niedrigsten p-Wert der Rang 1 und dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		größten p-Wert der Rang 3 zugewiesen wird. Anschließend wird der niedrigste p-Wert und somit dem Rang 1 mit dem Alpha-Niveau 0,05 / (3 + 1 - Rang) verglichen. Falls der p-Wert kleiner ist, wird die Null-Hypothese für diesen individuellen Test verworfen und der p-Wert des nächsten Rangs untersucht. Ansonsten ist die Hypothese nicht signifikant und die Analyse wird beendet. Das Testen endet, sobald zum ersten Mal die Null-Hypothese nicht abgelehnt wird. Alle nachfolgenden Hypothesen sind in diesem Fall nicht signifikant. Nur Länder mit adjustierten p-Werten und das erste Land mit einem nicht signifikanten, adjustierten p-Wert wird dargestellt. Die adjustierten p-Werte werden mithilfe von PROC MULTTEST in SAS berechnet. Zusätzlich zu der beschriebenen Hauptanalyse sind Sensitivitätsanalysen wie eine Berechnung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells oder einer Time-To-Event-Analyse, eine Tipping-Point-Analyse oder die beschriebenen Hauptanalysen basierend auf der Per-Protocol-Population anstelle der ITT-Population für diese Analyse zur Wirksamkeit vorgesehen. <u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u> Die Wirksamkeit mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95-%-KI von Nirsevimab verglichen mit keiner Intervention bezüglich der Vermeidung der nachfolgenden Wirksamkeitsendpunkte wird mithilfe der für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschriebenen exakten Methode (aus einem explorativen Grund) berechnet: • Hospitalisierung aufgrund einer LRTI während der RSV-Saison (gesamt und für jedes einzelne Land) • RSV-bedingte Hospitalisierung bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) • Sehr schwere RSV-bedingte LRTI bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) • Hospitalisierung aufgrund einer LRTI bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) Die beschriebenen Analysen, die anstelle der RSV-Saison die ersten 150 Tage nach der Dosierung bzw. Randomisierung berücksichtigen, werden nur für die Ein-Jahres-Analyse, wenn alle Daten erfasst wurden, durchgeführt. Kinder ohne eine RSV-bedingte Hospitalisierung, sehr schwere RSV-bedingte LRTI bzw. Hospitalisierung aufgrund einer LRTI werden zu Tag 151 oder dem letztmöglichen Zeitpunkt, zu dem bekannt war, dass kein Ereignis vorlag, zensiert. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Plots für die RSV-bedingte Hospitalisierung bis Tag 151 (gesamt und für jedes einzelne Land) erstellt und die p-Werte berechnet mit einem Log Rank-Test dargestellt. **Sicherheit** <u>Definition</u> Alle in der elektronischen CRF dokumentierten UE werden mithilfe von MedDRA (Version 25.0) kodiert und wie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nachfolgend beschrieben als treatment-emergent UE klassifiziert: • Pre-Treatment-UE sind Ereignisse, die o vor dem Start des Behandlungszeitraums beginnen und enden oder o nach dem Start des Behandlungszeitraums enden, aber nur einen Schweregrad von maximal I aufweisen. • Treatment-emergent UE (nachfolgend nur als UE bezeichnet) sind Ereignisse, die o während des Behandlungszeitraums auftreten oder o bereits vor dem Beginn des Behandlungszeitraums auftreten und erstens einen Schweregrad von I aufweisen bzw. bei denen kein Schweregrad ausgewiesen ist und zweitens das Enddatum fehlt bzw. das Enddatum nicht vor dem Behandlungszeitraum liegt. • SUE sind durch ein „Serious = Yes“ definiert. • Der Zusammenhang zwischen einem UE und der Behandlung wird durch assoziiert oder nicht-assoziiert beschrieben. Bei Kindern, die an Tag 1 Nirsevimab erhalten, liegt ein Behandlungs-assoziiertes UE vor, wenn der Prüfarzt einen Zusammenhang zwischen dem UE und der Behandlung sieht oder wenn keine Einschätzung zu einem möglichen Zusammenhang vorliegt. Ein UE bei Kindern ohne Intervention wird auch ohne Einschätzung bezüglich des Zusammenhangs zwischen UE und der Behandlung als nicht-assoziiert angesehen. • Die Beurteilung der Schwere des UE basiert auf UE-Schweregraden, die von der „FDA Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, September 2007“ adaptiert wurden. • UE, die zum Studienabbruch führen, sind durch ein „Caused Study Discontinuation = Yes“ definiert. Zusätzlich wurden AESI in der elektronischen CRF identifiziert („Is the event an AESI = Yes): • Überempfindlichkeit inklusive Anaphylaktische Reaktion • Erkrankungen des Immunkomplexes • Thrombozytopenie Sofortige UE werden dokumentiert, um die klinisch relevanten UE, die innerhalb von 30 Minuten nach der Immunisierung auftreten, zu erfassen. Ein ärztlich behandeltes UE ist ein neu auftretender oder sich verschlechternder Zustand, der das Kind bzw. die Eltern / den gesetzlichen Vertreter des Kindes veranlasst, ungeplant medizinischen Rat in einer Arztpraxis oder Notaufnahme zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		suchen. Ein Anruf bei oder eine E-Mail an eine Arztpraxis wird als ausreichend angesehen, damit das ursächliche UE als ärztlich behandelt gezählt wird. Außerdem gilt ein UE, weswegen medizinischer Rat während einer Studienvisite oder bei einer medizinischen Routineversorgung gesucht wird, als ärztlich behandelt. Diese Definition schließt die pädiatrischen Check-ups ebenso aus wie die Untersuchungen aufgrund einer chronischen Erkrankung, die bereits vor dem Einschluss in die Studie begann. Bei ärztlich behandeltes UE wird in der CRF „No“ angegeben, sofern: • „None“ oder „Medication“ bei den ergriffenen Maßnahmen für das UE angegeben ist und • „Health Care Provider“ oder „Hospitalized“ markiert ist. Andernfalls wird bei ärztlich behandeltes UE „Yes“ in der CRF angegeben. <u>Analysen</u> UE werden durch standardmäßige deskriptive zusammenfassende Statistiken für kategoriale Variablen für die As-Treated-Population nach Behandlungsgruppe und insgesamt wie folgt zusammengefasst: • Ein Überblick über die UE einschließlich der Anzahl und des Anteils der Kinder mit mindestens einem UE in der jeweiligen UE-Kategorie inklusive der Angaben eines 95-%-Clopper-Pearson-KI: o Jegliches sowie Behandlungs-assoziiertes UE ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III o Jegliches sowie Behandlungs-assoziiertes SUE ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod o Nichtschwerwiegendes UE innerhalb von 30 Tagen nach Tag 1 ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III o Sofortiges UE innerhalb von 30 Minuten nach der Immunisierung ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Ärztlich behandeltes UE ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III ○ AESI ▪ Führt zum Studienabbruch ▪ Führt zum Tod ▪ Schweregrad I ▪ Schweregrad II ▪ Schweregrad III • Die Anzahl und der Anteil der Kinder, die über das jeweilige UE berichten, sowie die Anzahl der Ereignisse und das 95-%-Clopper-Pearson-KI werden für die folgenden UE-Kategorien nach SOC und PT zusammengefasst: ○ Nichtschwerwiegende UE innerhalb von 30 Tagen nach Tag 1 ○ Sofortige UE innerhalb von 30 Minuten nach der Immunisierung bzw. Randomisierung ○ Ärztlich behandelte UE ○ AESI ○ UE, die zum Tod führen ○ UE gemäß der maximalen Schwere ○ UE gemäß Zusammenhang mit der Behandlung ○ Behandlungs-assoziierte UE, die zum Tod führen ○ SUE ○ Behandlungs-assoziierte SUE • Die Anzahl und der Anteil der Kinder, die verstarben, werden basierend auf der primären Todesursache zusammengefasst Alle UE-Tabellen mit den Zusammenfassungen nach SOC und PT werden mit Ausnahme der Behandlungs-assoziierten SUE ebenfalls für die Kinder dargestellt, die andere Vakzine • am selben Tag wie Nirsevimab • innerhalb von sieben Tagen vor oder nach der Immunisierung mit Nirsevimab • innerhalb von 14 Tagen vor oder nach der Immunisierung mit Nirsevimab erhalten haben. Zudem sind noch verschiedene Auflistungen für die SUE, die im Vereinigten Königreich bei Kindern mit Zustimmung zur Studienteilnahme bis Tag 731 bis zu diesem Enddatum erhoben wurden, für die Zwei-Jahres-Analyse vorgesehen. Bei der Zusammenfassung der maximalen Schwere zählt bei den Kindern mit mehreren UE innerhalb einer bestimmten SOC oder eines bestimmten PT die SOC / das PT des schwersten UE. UE mit fehlendem Schweregrad werden bei den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusammenfassungen bei der „Anzahl der Kinder mit mindestens einem UE“, „SOC“ und „PT“ aber nicht bei „Schwere“ gelistet. Es erfolgt kein statistischer Vergleich hinsichtlich der Sicherheit zwischen den Behandlungsarmen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen sind im Studienprotokoll beschrieben: • Alter bei Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate, Alter > 3 bis ≤ 6 Monate, Alter > 6 Monate) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Gewicht an Tag 1 (< 5 kg, Gewicht ≥ 5 kg) • GA (< 37 Wochen, ≥ 37 Wochen) • Zeitpunkt der Dosierung (Dosierung erfolgte zum Beginn der RSV-Saison bzw. während der RSV-Saison, Dosierung erfolgte vor Beginn der RSV-Saison) • Land (Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HARMONIE –Ein-Jahres-Analyse (siehe Abbildung 4-58).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Angaben zur Anzahl der Studienteilnehmer: a) Randomisiert: • Nirsevimab: 4038 • Keine Intervention: 4019 b) Tatsächlich geplante Behandlung erhalten: • Nirsevimab: 4015 • Keine Intervention: 4018 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Nirsevimab: 4038 • Keine Intervention: 4019
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie HARMONIE – Ein-Jahres-Analyse (siehe Abbildung 4-58).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 08.08.2022 und bis zum 28.02.2023 wurden Patienten eingeschlossen. Am 26.06.2023 wurde der Studienbericht zur primären Analyse mit dem Data Cut-Off am 28.02.2023 für die Erfassung der Hospitalisierungen und der UE veröffentlicht. Am 02.07.2024 erfolgte die Veröffentlichung der Ein-Jahres-Analyse mit dem Data Cut-Off am 26.04.2024. Zu diesem Zeitpunkt hatten 4.756 Kinder die Studie beendet und 562 Kinder abgebrochen. Bei 2.739 Kindern im Vereinigten Königreich wurde der Verlängerung der Studienteilnahme bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tag 731 zugestimmt und bei ihnen läuft die Studie zum Zeitpunkt Tag 366 noch.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie.

a: nach CONSORT 2010.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CRF: Case Report Form; GA: Gestationsalter; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HRU: Healthcare Resource Utilization; Ig: Immunglobulin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

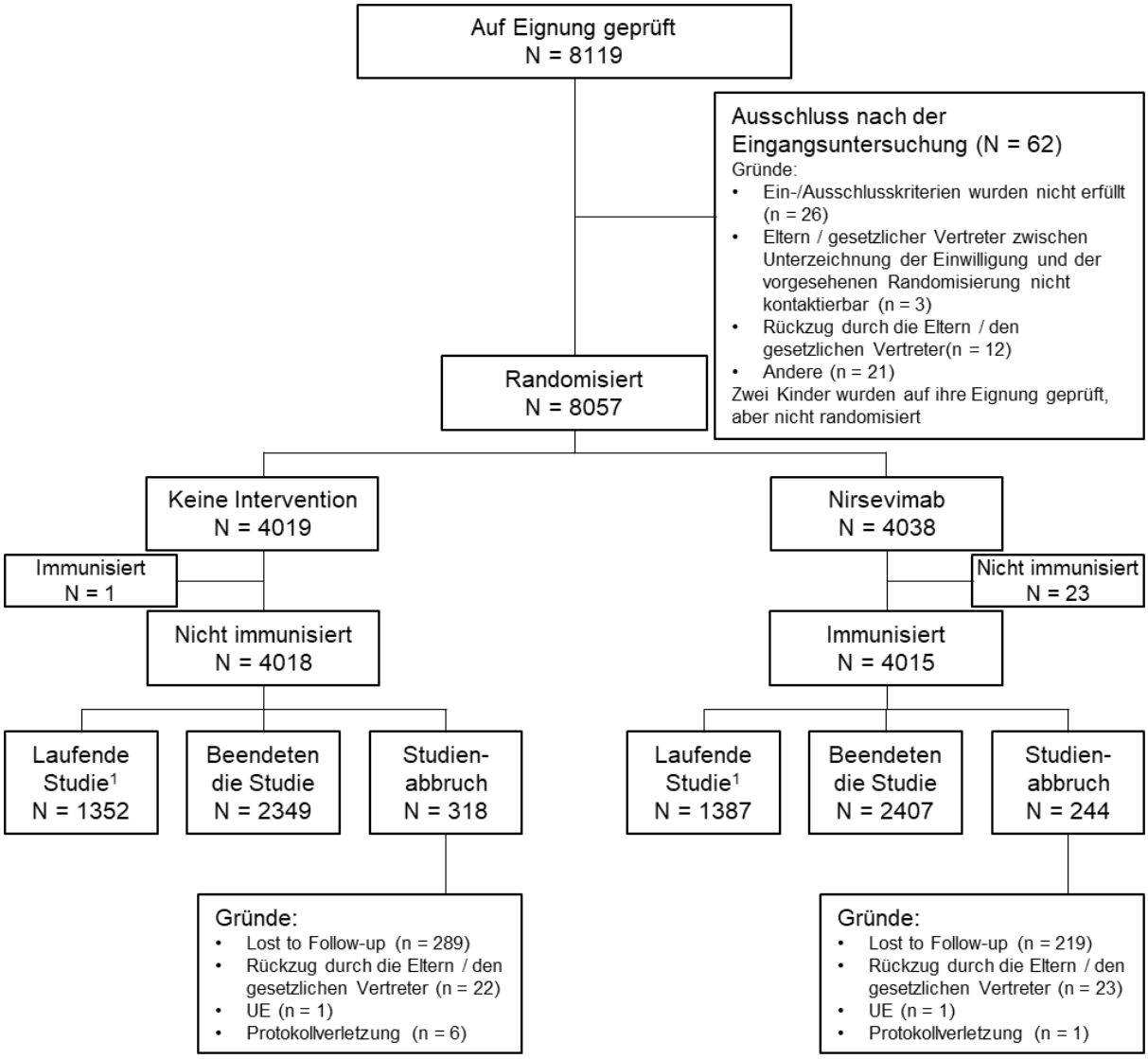


Abbildung 4-58: Patientenfluss der Studie HARMONIE – Ein-Jahres-Analyse nach [18]

[1] Anzahl der Kinder an Tag 366, die im Vereinigten Königreich in die Studie eingeschlossen wurden und bei denen einer Weiterführung der Studie bis Tag 731 zugestimmt wurde bzw. bei denen die Entscheidung bis zum 26.04.2024 noch ausstand.

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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MELODY

Studie: MELODY

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nirsevimab (MEDI8897), a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie MELODY 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).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Die Kinder waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Das Studienpersonal war während der gesamtes Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: RSV-bedingte LRTI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: RSV-bedingte Hospitalisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: Sehr schwere RSV-bedingte LRTI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Kinder als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HARMONIE

Studie: HARMONIE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung erfolgte mittels der Interactive Response Technology.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie. Die Randomisierung erfolgte mithilfe der Interactive Response Technology.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, die Berichterstattung ergebnisunabhängig war und sonstige endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte fehlen. Das offene Studiendesign beeinflusst nur das Verzerrungspotenzial bei subjektiv erhobenen Endpunkten, sodass die fehlende Verblindung nur bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Mortalität wurde bei der Stufe innerhalb der Sicherheit als UE mit Todesfolge erhoben. Ein Todesfall wird zweifelsfrei festgestellt, sodass die Erhebung von dem offenen Studiendesign nicht beeinflusst wird. Da zudem keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: RSV-bedingte Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Ein Ereignis wird aufgrund klar definierter, objektiv erhobener Parameter als RSV-bedingte Hospitalisierung gezählt. Daher wird die Erhebung von dem offenen Studiendesign nicht beeinflusst. Da zudem keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sehr schwere RSV-bedingte LRTI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Ein Ereignis wird aufgrund klar definierter, objektiv erhobener Parameter als sehr schwere RSV-bedingte LRTI gezählt. Daher wird die Erhebung von dem offenen Studiendesign nicht beeinflusst. Da zudem keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden konnten, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte LRTI als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-IIIb-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Einschätzung, ob ein UE vorliegt, kann durch die Kenntnis der Eltern bzw. die betreuenden Personen über die Studienbehandlung potenziell beeinflusst werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial bei der Sicherheit als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Anhang 4-G1: Ergebnisse der Subgruppenanalysen MELODY

Morbidität: RSV-bedingte LRTI

2 - Proportion of subjects with medically attended RSV LRTI (Observed) through 150 Days Post Dose (central lab), Subgroup analysis, with stratification - ITT Population

Page 2 of 27

	Placebo (N=1003)		MEDI8897 (N=2009)								
Subgroup / Category	N	Patients meeting criteria [n (%)]	N	Patients meeting criteria [n (%)]	Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (95% CI) (proc logistic)	ARR_pvalue_logistic	p-value for interaction (RR)
Overall	1003	54 (5.4%)	2009	24 (1.2%)	0.205 (0.126, 0.334)	<.0001	0.215 (0.132, 0.348)	<.0001	-4.02 (-5.68, -2.35)	<.0001	
Region											0.5791
Northern Hemisphere	735	43 (5.9%)	1490	18 (1.2%)	0.189 (0.108, 0.330)	<.0001	0.199 (0.115, 0.346)	<.0001	-4.73 (-6.72, -2.74)	<.0001	
Southern Hemisphere	268	11 (4.1%)	519	6 (1.2%)	0.267 (0.095, 0.749)	0.0121	0.278 (0.103, 0.754)	0.0119	-3.02 (-5.67, -0.37)	0.0257	
Age at randomisation											0.0080
<= 3 Months	588	28 (4.8%)	1190	19 (1.6%)	0.315 (0.174, 0.568)	0.0001	0.326 (0.182, 0.585)	0.0002	-2.96 (-4.76, -1.17)	0.0012	
> 3 and <= 6 Months	323	21 (6.5%)	636	2 (0.3%)	0.042 (0.010, 0.181)	<.0001	0.046 (0.011, 0.196)	<.0001	-5.79 (-8.48, -3.09)	<.0001	
> 6 Months	92	5 (5.4%)	183	3 (1.6%)	0.294 (0.068, 1.280)	0.1029	0.299 (0.070, 1.271)	0.1019	-3.60 (-8.34, 1.15)	0.1374	
Sex											0.0355
Female	500	31 (6.2%)	938	7 (0.7%)	0.109 (0.047, 0.249)	<.0001	0.115 (0.050, 0.261)	<.0001	-5.24 (-7.63, -2.85)	<.0001	
Male	503	23 (4.6%)	1071	17 (1.6%)	0.329 (0.174, 0.622)	0.0006	0.340 (0.180, 0.642)	0.0009	-2.83 (-4.82, -0.85)	0.0052	
Ethnicity											0.3418
Caucasian	541	33 (6.1%)	1052	17 (1.6%)	0.243 (0.134, 0.441)	<.0001	0.256 (0.142, 0.460)	<.0001	-4.29 (-6.59, -1.98)	0.0003	
Non-Caucasian	462	21 (4.5%)	954	7 (0.7%)	0.140 (0.059, 0.333)	<.0001	0.157 (0.066, 0.369)	<.0001	-3.78 (-5.89, -1.66)	0.0005	
Weight at birth											0.2664
Weight <= 2.5 kg	140	4 (2.9%)	272	4 (1.5%)	0.401 (0.097, 1.666)	0.2087	0.496 (0.123, 1.994)	0.3230	-1.34 (-4.32, 1.63)	0.3751	
Weight > 2.5 kg	863	50 (5.8%)	1736	20 (1.2%)	0.183 (0.108, 0.310)	<.0001	0.192 (0.114, 0.324)	<.0001	-4.42 (-6.25, -2.59)	<.0001	
Weight at baseline											0.1048
Weight < 5 kg	392	16 (4.1%)	800	12 (1.5%)	0.350 (0.164, 0.747)	0.0067	0.359 (0.170, 0.760)	0.0074	-2.17 (-4.17, -0.17)	0.0336	
Weight >= 5 kg	611	38 (6.2%)	1206	12 (1.0%)	0.145 (0.075, 0.280)	<.0001	0.153 (0.080, 0.295)	<.0001	-5.05 (-7.20, -2.90)	<.0001	
Gestational age											0.5137
< 37 weeks	123	8 (6.5%)	239	5 (2.1%)	0.293 (0.093, 0.921)	0.0357	0.308 (0.100, 0.943)	0.0391	-4.26 (-8.96, 0.44)	0.0760	
>= 37 weeks	880	46 (5.2%)	1769	19 (1.1%)	0.190 (0.111, 0.327)	<.0001	0.199 (0.116, 0.340)	<.0001	-4.02 (-5.75, -2.30)	<.0001	
Siblings in study											0.3375
Yes	69	4 (5.8%)	159	4 (2.5%)	0.404 (0.096, 1.693)	0.2151	0.430 (0.107, 1.731)	0.2349	-3.05 (-8.76, 2.66)	0.2955	
No	934	50 (5.4%)	1849	20 (1.1%)	0.186 (0.110, 0.315)	<.0001	0.195 (0.116, 0.328)	<.0001	-4.14 (-5.86, -2.42)	<.0001	
Cohort											0.7516
Primary	496	25 (5.0%)	994	12 (1.2%)	0.217 (0.107, 0.437)	<.0001	0.233 (0.117, 0.464)	<.0001	-3.71 (-5.83, -1.59)	0.0006	
Safety	507	29 (5.7%)	1015	12 (1.2%)	0.192 (0.097, 0.381)	<.0001	0.199 (0.101, 0.392)	<.0001	-4.32 (-6.59, -2.05)	0.0002	

Morbidität: RSV-bedingte Hospitalisierung

6 - Proportion of subjects with RSV LRTI Hospitalization through 150 Days Post Dose. Subgroup analysis, with stratification - ITT Population

Page 10 of 28

	Placebo (N=1003)		MEDI8897 (N=2009)								
Subgroup / Category	N	Patients meeting criteria [n (%)]	N	Patients meeting criteria [n (%)]	Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (95% CI) (proc logistic)	ARR_pvalue_logistic	p-value for interaction (RR)
Overall	1003	20 (2.0%)	2009	9 (0.4%)	0.215 (0.097, 0.474)	0.0001	0.219 (0.100, 0.481)	0.0002	-0.76 (-1.50, -0.03)	0.0425	
Region											
Northern Hemisphere	735	17 (2.3%)	1490	9 (0.6%)							
Southern Hemisphere	268	3 (1.1%)	519	0 (0.0%)							
Age at randomisation											
<= 3 Months	588	12 (2.0%)	1190	9 (0.8%)							
> 3 and <= 6 Months	323	7 (2.2%)	636	0 (0.0%)							
> 6 Months	92	1 (1.1%)	183	0 (0.0%)							
Age at randomisation											
<= 3 Months	588	12 (2.0%)	1190	9 (0.8%)							
> 3 Months	415	8 (1.9%)	819	0 (0.0%)							
Sex											0.2243
Female	500	12 (2.4%)	938	3 (0.3%)	0.121 (0.034, 0.433)	0.0012	0.127 (0.036, 0.451)	0.0014	-1.04 (-2.09, 0.02)	0.0537	
Male	503	8 (1.6%)	1071	6 (0.6%)	0.345 (0.119, 1.001)	0.0502	0.351 (0.121, 1.021)	0.0547	-0.50 (-1.20, 0.19)	0.1573	
Ethnicity											0.7091
Caucasian	541	10 (1.8%)	1052	5 (0.5%)	0.246 (0.083, 0.724)	0.0109	0.252 (0.086, 0.739)	0.0120	-0.59 (-1.31, 0.12)	0.1031	
Non-Caucasian	462	10 (2.2%)	954	4 (0.4%)	0.173 (0.054, 0.560)	0.0034	0.186 (0.059, 0.593)	0.0044	-0.96 (-2.00, 0.08)	0.0707	
Weight at birth											0.5017
Weight <= 2.5 kg	140	4 (2.9%)	272	3 (1.1%)	0.296 (0.064, 1.367)	0.1189	0.349 (0.078, 1.570)	0.1701	-0.89 (-2.51, 0.73)	0.2828	
Weight > 2.5 kg	863	16 (1.9%)	1736	6 (0.3%)	0.180 (0.070, 0.463)	0.0004	0.184 (0.072, 0.472)	0.0004	-0.78 (-1.54, -0.02)	0.0456	
Weight at baseline											0.0351
Weight < 5 kg	392	7 (1.8%)	800	7 (0.9%)	0.486 (0.168, 1.404)	0.1825	0.486 (0.170, 1.388)	0.1778	-0.37 (-1.07, 0.33)	0.2986	
Weight >= 5 kg	611	13 (2.1%)	1206	2 (0.2%)	0.073 (0.016, 0.325)	0.0006	0.075 (0.017, 0.331)	0.0006	-1.12 (-2.15, -0.08)	0.0352	
Gestational age											0.3527
< 37 weeks	123	5 (4.1%)	239	1 (0.4%)	0.096 (0.011, 0.833)	0.0336	0.100 (0.012, 0.850)	0.0349	-1.69 (-3.89, 0.50)	0.1305	
>= 37 weeks	880	15 (1.7%)	1769	8 (0.5%)	0.255 (0.108, 0.605)	0.0019	0.259 (0.110, 0.608)	0.0019	-0.65 (-1.32, 0.03)	0.0603	
Siblings in study											0.2266
Yes	69	2 (2.9%)	159	3 (1.9%)	0.613 (0.097, 3.865)	0.6023	0.642 (0.107, 3.844)	0.6271	-0.46 (-2.51, 1.59)	0.6586	
No	934	18 (1.9%)	1849	6 (0.3%)	0.161 (0.064, 0.407)	0.0001	0.164 (0.065, 0.414)	0.0001	-0.82 (-1.61, -0.04)	0.0396	
Cohort											0.1794
Primary	496	8 (1.6%)	994	6 (0.6%)	0.361 (0.124, 1.051)	0.0616	0.369 (0.128, 1.064)	0.0650	-0.52 (-1.25, 0.21)	0.1641	
Safety	507	12 (2.4%)	1015	3 (0.3%)	0.119 (0.034, 0.425)	0.0010	0.121 (0.034, 0.426)	0.0010	-0.98 (-1.99, 0.03)	0.0572	

Morbidität: Sehr schwere RSV-bedingte LRTI

10 - Proportion of subjects with very severe LRTI due to RSV through 150 Days Post Dose, Subgroup analysis, with stratification - ITT Population

	Placebo (N=1003)		MEDI8897 (N=2009)							
Subgroup / Category	N	Patients meeting criteria [n (%)]	N	Patients meeting criteria [n (%)]	Odds ratio (95% CI)	OR p-value	Relative risk (95% CI)	RR p-value	Absolute risk reduction (95% CI) (proc logistic)	ARR_pvalue_logistic	p-value for interaction (RR)
Overall	1003	17 (1.7%)	2009	7 (0.3%)	0.197 (0.081, 0.478)	0.0003	0.201 (0.083, 0.484)	0.0003	-0.74 (-1.45, -0.02)	0.0452	
Region	.	.	.	.							NC
Northern Hemisphere	735	14 (1.9%)	1490	7 (0.5%)							
Southern Hemisphere	268	3 (1.1%)	519	0 (0.0%)							
Age at randomisation	.	.	.	.							
<= 3 Months	588	11 (1.9%)	1190	7 (0.6%)							
> 3 and <= 6 Months	323	5 (1.5%)	636	0 (0.0%)							
> 6 Months	92	1 (1.1%)	183	0 (0.0%)							
Age at randomisation	.	.	.	.							
<= 3 Months	588	11 (1.9%)	1190	7 (0.6%)							
> 3 Months	415	6 (1.4%)	819	0 (0.0%)							
Sex	.	.	.	.							0.3099
Female	500	9 (1.8%)	938	2 (0.2%)	0.107 (0.023, 0.497)	0.0044	0.113 (0.024, 0.525)	0.0054	-0.87 (-1.81, 0.06)	0.0671	
Male	503	8 (1.6%)	1071	5 (0.5%)	0.285 (0.093, 0.878)	0.0287	0.294 (0.095, 0.907)	0.0332	-0.60 (-1.38, 0.18)	0.1290	
Ethnicity	.	.	.	.							0.7143
Caucasian	541	9 (1.7%)	1052	3 (0.3%)	0.164 (0.044, 0.608)	0.0069	0.168 (0.045, 0.622)	0.0076	-0.65 (-1.41, 0.10)	0.0905	
Non-Caucasian	462	8 (1.7%)	954	4 (0.4%)	0.217 (0.064, 0.731)	0.0137	0.234 (0.071, 0.774)	0.0174	-0.80 (-1.76, 0.16)	0.1007	
Weight at birth	.	.	.	.							0.7983
Weight <= 2.5 kg	140	3 (2.1%)	272	1 (0.4%)	0.133 (0.014, 1.309)	0.0838	0.155 (0.016, 1.504)	0.1078	-0.92 (-2.41, 0.56)	0.2228	
Weight > 2.5 kg	863	14 (1.6%)	1736	6 (0.3%)	0.208 (0.079, 0.543)	0.0013	0.211 (0.081, 0.551)	0.0015	-0.71 (-1.43, 0.02)	0.0554	
Weight at baseline	.	.	.	.							0.1165
Weight < 5 kg	392	6 (1.5%)	800	5 (0.6%)	0.406 (0.123, 1.346)	0.1405	0.405 (0.123, 1.328)	0.1358	-0.36 (-1.00, 0.28)	0.2683	
Weight >= 5 kg	611	11 (1.8%)	1206	2 (0.2%)	0.087 (0.019, 0.395)	0.0016	0.089 (0.020, 0.400)	0.0016	-1.04 (-2.03, -0.05)	0.0404	
Gestational age	.	.	.	.							
< 37 weeks	123	3 (2.4%)	239	0 (0.0%)							
>= 37 weeks	880	14 (1.6%)	1769	7 (0.4%)							
Siblings in study	.	.	.	.							0.2550
Yes	69	1 (1.4%)	159	2 (1.3%)	0.878 (0.075, 10.227)	0.9172	0.862 (0.078, 9.513)	0.9035	-0.10 (-1.67, 1.48)	0.9051	
No	934	16 (1.7%)	1849	5 (0.3%)	0.151 (0.055, 0.415)	0.0002	0.154 (0.057, 0.421)	0.0003	-0.81 (-1.59, -0.03)	0.0411	
Cohort	.	.	.	.							0.1722
Primary	496	7 (1.4%)	994	5 (0.5%)	0.346 (0.109, 1.099)	0.0718	0.352 (0.112, 1.109)	0.0746	-0.51 (-1.25, 0.23)	0.1730	
Safety	507	10 (2.0%)	1015	2 (0.2%)	0.096 (0.021, 0.440)	0.0025	0.097 (0.021, 0.440)	0.0025	-0.93 (-1.91, 0.05)	0.0621	

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.1.1
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE)
Safety Analysis Set

	Placebo (N=997)		MEDI8897 (N=1997)								
Subgroup /Category	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]	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
Overall	997	843 (84.6%)	1997	1722 (86.2%)	1.14 (0.92, 1.42)	0.2177	1.02 (0.99, 1.05)	0.2264	1.7 (-1.0, 4.4)	0.2247	
Hemisphere											0.1790
Northern Hemisphere	730	616 (84.4%)	1481	1291 (87.2%)	1.26 (0.98, 1.62)	0.0739	1.03 (1.00, 1.07)	0.0836	2.8 (-0.3, 5.9)	0.0815	
Southern Hemisphere	267	227 (85.0%)	516	431 (83.5%)	0.89 (0.59, 1.34)	0.5892	0.98 (0.92, 1.05)	0.5835	-1.5 (-6.8, 3.9)	0.5844	
Age at randomisation l											0.3342
<= 3 Months	583	501 (85.9%)	1185	1020 (86.1%)	1.01 (0.76, 1.35)	0.9359	1.00 (0.96, 1.04)	0.9360	0.1 (-3.3, 3.6)	0.9360	
> 3 and <= 6 Months	322	269 (83.5%)	633	558 (88.2%)	1.47 (1.00, 2.14)	0.0489	1.06 (1.00, 1.12)	0.0613	4.6 (-0.2, 9.4)	0.0581	
> 6 Months	92	73 (79.3%)	179	144 (80.4%)	1.07 (0.57, 2.00)	0.8302	1.01 (0.89, 1.15)	0.8316	1.1 (-9.0, 11.2)	0.8312	
Gender											0.9992
Female	498	418 (83.9%)	935	800 (85.6%)	1.13 (0.84, 1.53)	0.4120	1.02 (0.97, 1.07)	0.4195	1.6 (-2.3, 5.6)	0.4180	
Male	499	425 (85.2%)	1062	922 (86.8%)	1.15 (0.85, 1.55)	0.3779	1.02 (0.98, 1.06)	0.3878	1.6 (-2.1, 5.4)	0.3860	
Race											0.7227
Caucasian	536	411 (76.7%)	1044	809 (77.5%)	1.05 (0.82, 1.34)	0.7159	1.01 (0.95, 1.07)	0.7174	0.8 (-3.6, 5.2)	0.7169	
Non-Caucasian	461	432 (93.7%)	950	910 (95.8%)	1.53 (0.93, 2.50)	0.0913	1.02 (0.99, 1.05)	0.1130	2.1 (-0.5, 4.6)	0.1110	
Weight at birth											0.3131
Weight <= 2.5 kg	139	110 (79.1%)	272	230 (84.6%)	1.44 (0.85, 2.44)	0.1703	1.07 (0.97, 1.18)	0.1910	5.4 (-2.6, 13.4)	0.1843	
Weight > 2.5 kg	858	733 (85.4%)	1725	1492 (86.5%)	1.09 (0.86, 1.38)	0.4622	1.01 (0.98, 1.05)	0.4678	1.1 (-1.8, 3.9)	0.4668	
Weight at baseline											0.5941
Weight < 5 kg	388	322 (83.0%)	799	669 (83.7%)	1.05 (0.76, 1.46)	0.7474	1.01 (0.96, 1.07)	0.7493	0.7 (-3.8, 5.3)	0.7489	
Weight >= 5 kg	609	521 (85.6%)	1198	1053 (87.9%)	1.23 (0.92, 1.63)	0.1600	1.03 (0.99, 1.07)	0.1719	2.3 (-1.0, 5.7)	0.1696	

	Placebo (N=997)		MEDI8897 (N=1997)								
Subgroup /Category	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]	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
Gestational age											0.2375
< 37 Weeks	121	96 (79.3%)	239	205 (85.8%)	1.57 (0.89, 2.78)	0.1211	1.08 (0.97, 1.20)	0.1438	6.4 (-2.0, 14.9)	0.1362	
>= 37 Weeks	876	747 (85.3%)	1758	1517 (86.3%)	1.09 (0.86, 1.37)	0.4791	1.01 (0.98, 1.05)	0.4843	1.0 (-1.8, 3.9)	0.4834	
Sibling in study											0.4331
Yes	69	54 (78.3%)	159	134 (84.3%)	1.49 (0.73, 3.04)	0.2745	1.08 (0.93, 1.24)	0.3044	6.0 (-5.2, 17.3)	0.2949	
No	928	789 (85.0%)	1838	1588 (86.4%)	1.12 (0.89, 1.40)	0.3256	1.02 (0.98, 1.05)	0.3332	1.4 (-1.4, 4.2)	0.3317	
Cohort											0.4638
Primary	491	426 (86.8%)	987	863 (87.4%)	1.06 (0.77, 1.47)	0.7144	1.01 (0.97, 1.05)	0.7168	0.7 (-3.0, 4.3)	0.7164	
Safety	506	417 (82.4%)	1010	859 (85.0%)	1.21 (0.91, 1.62)	0.1849	1.03 (0.98, 1.08)	0.1967	2.6 (-1.3, 6.6)	0.1938	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ sowie die PT Exanthema subitum“ und „Respiratory Syncytial Virus-Bronchiolitis“ der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“

Table 14.3.14.1
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE). SOC/PT
Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	Placebo (N=997) n (%)	MEDI8897 (N=1997) n (%)	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value
Hemisphere								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
Northern Hemisphere	13 (1.8%)	51 (3.4%)	1.97 (1.06, 3.64)	0.0312	1.93 (1.06, 3.53)	0.0319	1.7 (0.3, 3.0)	0.0147
Southern Hemisphere	3 (1.1%)	6 (1.2%)	1.04 (0.26, 4.17)	0.9611	1.03 (0.26, 4.11)	0.9611	0.0 (-1.5, 1.6)	0.9609
General disorders and administration site conditions: All								
Northern Hemisphere	116 (15.9%)	292 (19.7%)	1.30 (1.03, 1.65)	0.0295	1.24 (1.02, 1.51)	0.0310	3.8 (0.5, 7.2)	0.0247
Southern Hemisphere	15 (5.6%)	37 (7.2%)	1.30 (0.70, 2.41)	0.4093	1.28 (0.71, 2.28)	0.4108	1.6 (-2.0, 5.1)	0.3910
Infections and infestations: Exanthema subitum								
Northern Hemisphere	26 (3.6%)	30 (2.0%)	0.56 (0.33, 0.95)	0.0328	0.57 (0.34, 0.95)	0.0326	-1.5 (-3.1, -0.0)	0.0482
Southern Hemisphere	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0.52 (0.03, 8.29)	0.6409	0.52 (0.03, 8.24)	0.6408	-0.2 (-1.0, 0.6)	0.6677
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
Northern Hemisphere	15 (2.1%)	13 (0.9%)	0.42 (0.20, 0.89)	0.0238	0.43 (0.20, 0.89)	0.0238	-1.2 (-2.3, -0.0)	0.0418
Southern Hemisphere	9 (3.4%)	5 (1.0%)	0.28 (0.09, 0.85)	0.0239	0.29 (0.10, 0.85)	0.0241	-2.4 (-4.7, -0.1)	0.0428
Age at randomisation								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
<= 3 Months	12 (2.1%)	43 (3.6%)	1.79 (0.94, 3.42)	0.0776	1.76 (0.94, 3.32)	0.0788	1.6 (0.0, 3.1)	0.0498
> 3 and <= 6 Months	3 (0.9%)	11 (1.7%)	1.88 (0.52, 6.79)	0.3349	1.87 (0.52, 6.64)	0.3359	0.8 (-0.7, 2.3)	0.2799
> 6 Months	1 (1.1%)	3 (1.7%)	1.55 (0.16, 15.12)	0.7056	1.54 (0.16, 14.62)	0.7059	0.6 (-2.2, 3.4)	0.6836
General disorders and administration site conditions: All								
<= 3 Months	78 (13.4%)	208 (17.6%)	1.38 (1.04, 1.83)	0.0255	1.31 (1.03, 1.67)	0.0270	4.2 (0.7, 7.7)	0.0198
> 3 and <= 6 Months	41 (12.7%)	97 (15.3%)	1.24 (0.84, 1.84)	0.2823	1.20 (0.86, 1.69)	0.2850	2.6 (-2.0, 7.2)	0.2693
> 6 Months	12 (13.0%)	24 (13.4%)	1.03 (0.49, 2.17)	0.9333	1.03 (0.54, 1.96)	0.9334	0.4 (-8.1, 8.9)	0.9331
Infections and infestations: Exanthema subitum								
<= 3 Months	18 (3.1%)	22 (1.9%)	0.59 (0.32, 1.12)	0.1054	0.60 (0.33, 1.11)	0.1050	-1.2 (-2.8, 0.4)	0.1318
> 3 and <= 6 Months	7 (2.2%)	8 (1.3%)	0.58 (0.21, 1.60)	0.2907	0.58 (0.21, 1.59)	0.2904	-0.9 (-2.7, 0.9)	0.3257
> 6 Months	2 (2.2%)	1 (0.6%)	0.25 (0.02, 2.83)	0.2642	0.26 (0.02, 2.80)	0.2646	-1.6 (-4.8, 1.6)	0.3185
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
<= 3 Months	15 (2.6%)	14 (1.2%)	0.45 (0.22, 0.94)	0.0346	0.46 (0.22, 0.94)	0.0345	-1.4 (-2.8, 0.0)	0.0556
> 3 and <= 6 Months	6 (1.9%)	1 (0.2%)	0.08 (0.01, 0.70)	0.0217	0.08 (0.01, 0.70)	0.0221	-1.7 (-3.2, -0.2)	0.0268
> 6 Months	3 (3.3%)	3 (1.7%)	0.51 (0.10, 2.56)	0.4095	0.51 (0.11, 2.50)	0.4091	-1.6 (-5.7, 2.5)	0.4473
Gender								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
Female	6 (1.2%)	17 (1.8%)	1.52 (0.59, 3.88)	0.3823	1.51 (0.60, 3.80)	0.3829	0.6 (-0.7, 1.9)	0.3496
Male	10 (2.0%)	40 (3.8%)	1.91 (0.95, 3.86)	0.0696	1.88 (0.95, 3.73)	0.0709	1.8 (0.1, 3.4)	0.0398
General disorders and administration site conditions: All								
Female	64 (12.9%)	139 (14.9%)	1.18 (0.86, 1.63)	0.2980	1.16 (0.88, 1.52)	0.2999	2.0 (-1.7, 5.7)	0.2884
Male	67 (13.4%)	190 (17.9%)	1.40 (1.04, 1.90)	0.0271	1.33 (1.03, 1.72)	0.0288	4.5 (0.7, 8.2)	0.0205
Infections and infestations: Exanthema subitum								
Female	12 (2.4%)	15 (1.6%)	0.66 (0.31, 1.42)	0.2889	0.67 (0.31, 1.41)	0.2886	-0.8 (-2.4, 0.8)	0.3145
Male	15 (3.0%)	16 (1.5%)	0.49 (0.24, 1.01)	0.0521	0.50 (0.25, 1.01)	0.0519	-1.5 (-3.2, 0.2)	0.0780
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
Female	13 (2.6%)	8 (0.9%)	0.32 (0.13, 0.78)	0.0123	0.33 (0.14, 0.79)	0.0124	-1.8 (-3.3, -0.2)	0.0236
Male	11 (2.2%)	10 (0.9%)	0.42 (0.18, 1.00)	0.0499	0.43 (0.18, 1.00)	0.0498	-1.3 (-2.7, 0.2)	0.0799
Race								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
Caucasian	12 (2.2%)	43 (4.1%)	1.88 (0.98, 3.59)	0.0573	1.84 (0.98, 3.46)	0.0584	1.9 (0.1, 3.6)	0.0340
Non-Caucasian	4 (0.9%)	13 (1.4%)	1.59 (0.51, 4.89)	0.4227	1.58 (0.52, 4.81)	0.4233	0.5 (-0.6, 1.6)	0.3824
General disorders and administration site conditions: All								
Caucasian	68 (12.7%)	170 (16.3%)	1.34 (0.99, 1.81)	0.0590	1.28 (0.99, 1.67)	0.0611	3.6 (-0.0, 7.2)	0.0501
Non-Caucasian	63 (13.7%)	157 (16.5%)	1.25 (0.91, 1.72)	0.1654	1.21 (0.92, 1.58)	0.1682	2.9 (-1.1, 6.8)	0.1532
Infections and infestations: Exanthema subitum								
Caucasian	11 (2.1%)	8 (0.8%)	0.37 (0.15, 0.92)	0.0328	0.37 (0.15, 0.92)	0.0328	-1.3 (-2.6, 0.0)	0.0547
Non-Caucasian	16 (3.5%)	23 (2.4%)	0.69 (0.36, 1.32)	0.2618	0.70 (0.37, 1.31)	0.2612	-1.0 (-3.0, 0.9)	0.2879
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
Caucasian	20 (3.7%)	12 (1.1%)	0.30 (0.15, 0.62)	0.0011	0.31 (0.15, 0.63)	0.0011	-2.6 (-4.3, -0.9)	0.0034
Non-Caucasian	4 (0.9%)	6 (0.6%)	0.73 (0.20, 2.59)	0.6215	0.73 (0.21, 2.57)	0.6214	-0.2 (-1.2, 0.7)	0.6386

Table 14.3.14.1
Subjects experiencing any treatment-emergent adverse events (TEAE). SOC/PT
Safety Analysis Set

Subgroup / Category / SOC / PT	Placebo (N=997) n (%)	MEDI8897 (N=1997) n (%)	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio p-value	Relative risk (95% CI)	Relative risk p-value	Absolute risk reduction (%) (95% CI)	Absolute risk reduction p-value
Weight at birth								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
Weight <= 2.5 kg	3 (2.2%)	11 (4.0%)	1.91 (0.52, 6.96)	0.3265	1.87 (0.53, 6.61)	0.3287	1.9 (-1.5, 5.2)	0.2719
Weight > 2.5 kg	13 (1.5%)	46 (2.7%)	1.78 (0.96, 3.31)	0.0686	1.76 (0.96, 3.24)	0.0694	1.2 (0.0, 2.3)	0.0432
General disorders and administration site conditions: All								
Weight <= 2.5 kg	11 (7.9%)	48 (17.6%)	2.49 (1.25, 4.97)	0.0095	2.23 (1.20, 4.16)	0.0116	9.7 (3.4, 16.1)	0.0028
Weight > 2.5 kg	120 (14.0%)	281 (16.3%)	1.20 (0.95, 1.51)	0.1281	1.16 (0.96, 1.42)	0.1301	2.3 (-0.6, 5.2)	0.1197
Infections and infestations: Exanthema subitum								
Weight <= 2.5 kg	3 (2.2%)	6 (2.2%)	1.02 (0.25, 4.15)	0.9751	1.02 (0.26, 4.03)	0.9751	0.0 (-2.9, 3.0)	0.9750
Weight > 2.5 kg	24 (2.8%)	25 (1.4%)	0.51 (0.29, 0.90)	0.0201	0.52 (0.30, 0.90)	0.0200	-1.3 (-2.6, -0.1)	0.0330
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
Weight <= 2.5 kg	3 (2.2%)	3 (1.1%)	0.51 (0.10, 2.54)	0.4074	0.51 (0.10, 2.50)	0.4071	-1.1 (-3.8, 1.7)	0.4463
Weight > 2.5 kg	21 (2.4%)	15 (0.9%)	0.35 (0.18, 0.68)	0.0020	0.36 (0.18, 0.69)	0.0020	-1.6 (-2.7, -0.5)	0.0059
Weight at baseline								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
Weight < 5 kg	7 (1.8%)	39 (4.9%)	2.79 (1.24, 6.30)	0.0134	2.71 (1.22, 5.99)	0.0142	3.1 (1.1, 5.1)	0.0025
Weight >= 5 kg	9 (1.5%)	18 (1.5%)	1.02 (0.45, 2.28)	0.9674	1.02 (0.46, 2.25)	0.9674	0.0 (-1.2, 1.2)	0.9673
General disorders and administration site conditions: All								
Weight < 5 kg	52 (13.4%)	132 (16.5%)	1.28 (0.90, 1.81)	0.1645	1.23 (0.92, 1.66)	0.1676	3.1 (-1.1, 7.4)	0.1510
Weight >= 5 kg	79 (13.0%)	197 (16.4%)	1.32 (1.00, 1.75)	0.0530	1.27 (1.00, 1.61)	0.0549	3.5 (0.1, 6.9)	0.0450
Infections and infestations: Exanthema subitum								
Weight < 5 kg	12 (3.1%)	11 (1.4%)	0.44 (0.19, 1.00)	0.0501	0.45 (0.20, 1.00)	0.0499	-1.7 (-3.6, 0.2)	0.0771
Weight >= 5 kg	15 (2.5%)	20 (1.7%)	0.67 (0.34, 1.32)	0.2502	0.68 (0.35, 1.31)	0.2498	-0.8 (-2.2, 0.6)	0.2764
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
Weight < 5 kg	9 (2.3%)	8 (1.0%)	0.43 (0.16, 1.11)	0.0815	0.43 (0.17, 1.11)	0.0813	-1.3 (-3.0, 0.3)	0.1172
Weight >= 5 kg	15 (2.5%)	10 (0.8%)	0.33 (0.15, 0.75)	0.0076	0.34 (0.15, 0.75)	0.0076	-1.6 (-3.0, -0.3)	0.0168
Gestational age								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
< 37 Weeks	2 (1.7%)	12 (5.0%)	3.15 (0.69, 14.29)	0.1378	3.04 (0.69, 13.36)	0.1414	3.4 (-0.2, 6.9)	0.0653
>= 37 Weeks	14 (1.6%)	45 (2.6%)	1.62 (0.88, 2.96)	0.1195	1.60 (0.88, 2.90)	0.1203	1.0 (-0.1, 2.1)	0.0899
General disorders and administration site conditions: All								
< 37 Weeks	14 (11.6%)	40 (16.7%)	1.54 (0.80, 2.95)	0.1971	1.45 (0.82, 2.55)	0.2027	5.2 (-2.2, 12.6)	0.1717
>= 37 Weeks	117 (13.4%)	289 (16.4%)	1.28 (1.01, 1.61)	0.0393	1.23 (1.01, 1.50)	0.0407	3.1 (0.2, 5.9)	0.0335
Infections and infestations: Exanthema subitum								
< 37 Weeks	3 (2.5%)	2 (0.8%)	0.33 (0.05, 2.01)	0.2305	0.34 (0.06, 1.99)	0.2306	-1.6 (-4.6, 1.4)	0.2835
>= 37 Weeks	24 (2.7%)	29 (1.6%)	0.60 (0.34, 1.03)	0.0632	0.60 (0.35, 1.03)	0.0630	-1.1 (-2.3, 0.1)	0.0834
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
< 37 Weeks	2 (1.7%)	2 (0.8%)	0.50 (0.07, 3.61)	0.4936	0.51 (0.07, 3.55)	0.4934	-0.8 (-3.4, 1.7)	0.5302
>= 37 Weeks	22 (2.5%)	16 (0.9%)	0.36 (0.19, 0.68)	0.0018	0.36 (0.19, 0.69)	0.0018	-1.6 (-2.7, -0.5)	0.0054
Sibling in study								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
Yes	1 (1.4%)	5 (3.1%)	2.21 (0.25, 19.26)	0.4736	2.17 (0.26, 18.23)	0.4756	1.7 (-2.2, 5.6)	0.3958
No	15 (1.6%)	52 (2.8%)	1.77 (0.99, 3.16)	0.0531	1.75 (0.99, 3.09)	0.0538	1.2 (0.1, 2.3)	0.0323
General disorders and administration site conditions: All								
Yes	8 (11.6%)	34 (21.4%)	2.07 (0.91, 4.75)	0.0845	1.84 (0.90, 3.78)	0.0940	9.8 (-0.1, 19.7)	0.0522
No	123 (13.3%)	295 (16.1%)	1.25 (1.00, 1.57)	0.0529	1.21 (1.00, 1.47)	0.0544	2.8 (0.0, 5.5)	0.0465
Infections and infestations: Exanthema subitum								
Yes	3 (4.3%)	5 (3.1%)	0.71 (0.17, 3.08)	0.6515	0.72 (0.18, 2.94)	0.6509	-1.2 (-6.7, 4.3)	0.6694
No	24 (2.6%)	26 (1.4%)	0.54 (0.31, 0.95)	0.0314	0.55 (0.32, 0.95)	0.0313	-1.2 (-2.3, -0.0)	0.0468
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
Yes	1 (1.4%)	2 (1.3%)	0.87 (0.08, 9.71)	0.9073	0.87 (0.08, 9.41)	0.9073	-0.2 (-3.5, 3.1)	0.9097
No	23 (2.5%)	16 (0.9%)	0.35 (0.18, 0.66)	0.0012	0.35 (0.19, 0.66)	0.0012	-1.6 (-2.7, -0.5)	0.0037
Cohort								
Congenital, familial and genetic disorders: All								
Primary	7 (1.4%)	27 (2.7%)	1.94 (0.84, 4.50)	0.1200	1.92 (0.84, 4.38)	0.1212	1.3 (-0.2, 2.8)	0.0789
Safety	9 (1.8%)	30 (3.0%)	1.69 (0.80, 3.59)	0.1716	1.67 (0.80, 3.49)	0.1728	1.2 (-0.4, 2.7)	0.1335
General disorders and administration site conditions: All								
Primary	69 (14.1%)	165 (16.7%)	1.23 (0.91, 1.66)	0.1868	1.19 (0.92, 1.54)	0.1894	2.7 (-1.2, 6.5)	0.1756
Safety	62 (12.3%)	164 (16.2%)	1.39 (1.01, 1.90)	0.0406	1.33 (1.01, 1.74)	0.0425	4.0 (0.3, 7.6)	0.0325
Infections and infestations: Exanthema subitum								
Primary	14 (2.9%)	14 (1.4%)	0.49 (0.23, 1.04)	0.0621	0.50 (0.24, 1.04)	0.0618	-1.4 (-3.1, 0.2)	0.0881
Safety	13 (2.6%)	17 (1.7%)	0.65 (0.31, 1.35)	0.2462	0.66 (0.32, 1.34)	0.2458	-0.9 (-2.5, 0.7)	0.2749
Infections and infestations: Respiratory syncytial virus bronchiolitis								
Primary	5 (1.0%)	2 (0.2%)	0.20 (0.04, 1.02)	0.0530	0.20 (0.04, 1.02)	0.0531	-0.8 (-1.7, 0.1)	0.0860
Safety	19 (3.8%)	16 (1.6%)	0.41 (0.21, 0.81)	0.0100	0.42 (0.22, 0.81)	0.0100	-2.2 (-4.0, -0.3)	0.0198

Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.3.1
Subjects experiencing any TEAE graded as severe
Safety Analysis Set

	Placebo (N=997)		MEDI8897 (N=1997)							
Subgroup /Category	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]	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
Overall	997	41 (4.1%)	1997	79 (4.0%)	0.96 (0.65, 1.41)	0.8371	0.96 (0.66, 1.39)	0.8371	-0.2 (-1.7, 1.3)	0.8381	
Hemisphere											0.9754
Northern Hemisphere	730	33 (4.5%)	1481	64 (4.3%)	0.95 (0.62, 1.47)	0.8298	0.96 (0.63, 1.44)	0.8297	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.8310	
Southern Hemisphere	267	8 (3.0%)	516	15 (2.9%)	0.97 (0.41, 2.32)	0.9441	0.97 (0.42, 2.26)	0.9441	-0.1 (-2.6, 2.4)	0.9443	
Age at randomisation I											0.2743
<= 3 Months	583	27 (4.6%)	1185	63 (5.3%)	1.16 (0.73, 1.84)	0.5380	1.15 (0.74, 1.78)	0.5386	0.7 (-1.4, 2.8)	0.5286	
> 3 and <= 6 Months	322	10 (3.1%)	633	12 (1.9%)	0.60 (0.26, 1.41)	0.2434	0.61 (0.27, 1.40)	0.2429	-1.2 (-3.4, 1.0)	0.2750	
> 6 Months	92	4 (4.3%)	179	4 (2.2%)	0.50 (0.12, 2.06)	0.3391	0.51 (0.13, 2.01)	0.3385	-2.1 (-6.8, 2.6)	0.3778	
Age at randomisation II											0.1106
<= 3 Months	583	27 (4.6%)	1185	63 (5.3%)	1.16 (0.73, 1.84)	0.5380	1.15 (0.74, 1.78)	0.5386	0.7 (-1.4, 2.8)	0.5286	
> 3 Months	414	14 (3.4%)	812	16 (2.0%)	0.57 (0.28, 1.19)	0.1350	0.58 (0.29, 1.18)	0.1346	-1.4 (-3.4, 0.6)	0.1638	
Gender											0.9093
Female	498	19 (3.8%)	935	35 (3.7%)	0.98 (0.55, 1.73)	0.9457	0.98 (0.57, 1.70)	0.9457	-0.1 (-2.1, 2.0)	0.9459	
Male	499	22 (4.4%)	1062	44 (4.1%)	0.94 (0.56, 1.58)	0.8078	0.94 (0.57, 1.55)	0.8077	-0.3 (-2.4, 1.9)	0.8098	
Race											0.9159
Caucasian	536	23 (4.3%)	1044	44 (4.2%)	0.98 (0.59, 1.64)	0.9431	0.98 (0.60, 1.61)	0.9430	-0.1 (-2.2, 2.0)	0.9432	
Non-Caucasian	461	18 (3.9%)	950	35 (3.7%)	0.94 (0.53, 1.68)	0.8382	0.94 (0.54, 1.65)	0.8382	-0.2 (-2.4, 1.9)	0.8398	
Weight at birth											0.8490
Weight <= 2.5 kg	139	8 (5.8%)	272	14 (5.1%)	0.89 (0.36, 2.17)	0.7956	0.89 (0.38, 2.08)	0.7954	-0.6 (-5.3, 4.1)	0.7988	
Weight > 2.5 kg	858	33 (3.8%)	1725	65 (3.8%)	0.98 (0.64, 1.50)	0.9221	0.98 (0.65, 1.48)	0.9221	-0.1 (-1.6, 1.5)	0.9224	
Weight at baseline											0.1292
Weight < 5 kg	388	17 (4.4%)	799	45 (5.6%)	1.30 (0.74, 2.31)	0.3649	1.29 (0.75, 2.22)	0.3662	1.3 (-1.3, 3.8)	0.3438	
Weight >= 5 kg	609	24 (3.9%)	1198	34 (2.8%)	0.71 (0.42, 1.21)	0.2107	0.72 (0.43, 1.20)	0.2101	-1.1 (-2.9, 0.7)	0.2321	

	Placebo (N=997)		MEDI8897 (N=1997)							
Subgroup /Category	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]	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
Gestational age											0.1564
< 37 Weeks	121	8 (6.6%)	239	8 (3.3%)	0.49 (0.18, 1.34)	0.1634	0.51 (0.19, 1.32)	0.1625	-3.3 (-8.2, 1.7)	0.1989	
>= 37 Weeks	876	33 (3.8%)	1758	71 (4.0%)	1.08 (0.71, 1.64)	0.7360	1.07 (0.72, 1.61)	0.7362	0.3 (-1.3, 1.8)	0.7331	
Sibling in study											0.6791
Yes	69	3 (4.3%)	159	5 (3.1%)	0.71 (0.17, 3.08)	0.6515	0.72 (0.18, 2.94)	0.6509	-1.2 (-6.7, 4.3)	0.6694	
No	928	38 (4.1%)	1838	74 (4.0%)	0.98 (0.66, 1.46)	0.9310	0.98 (0.67, 1.44)	0.9310	-0.1 (-1.6, 1.5)	0.9312	
Cohort											0.5364
Primary	491	21 (4.3%)	987	36 (3.6%)	0.85 (0.49, 1.47)	0.5542	0.85 (0.50, 1.44)	0.5539	-0.6 (-2.8, 1.5)	0.5638	
Safety	506	20 (4.0%)	1010	43 (4.3%)	1.08 (0.63, 1.86)	0.7792	1.08 (0.64, 1.81)	0.7793	0.3 (-1.8, 2.4)	0.7766	

Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Table 14.3.2.1
Subjects experiencing any serious TEAE
Safety Analysis Set

	Placebo (N=997)		MEDI8897 (N=1997)							
Subgroup /Category	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]	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
Overall	997	83 (8.3%)	1997	149 (7.5%)	0.89 (0.67, 1.17)	0.4050	0.90 (0.69, 1.16)	0.4043	-0.9 (-2.9, 1.2)	0.4126	
Hemisphere											0.5871
Northern Hemisphere	730	62 (8.5%)	1481	108 (7.3%)	0.85 (0.61, 1.17)	0.3194	0.86 (0.64, 1.16)	0.3184	-1.2 (-3.6, 1.2)	0.3303	
Southern Hemisphere	267	21 (7.9%)	516	41 (7.9%)	1.01 (0.58, 1.75)	0.9684	1.01 (0.61, 1.67)	0.9684	0.1 (-3.9, 4.1)	0.9684	
Age at randomisation I											0.1221
<= 3 Months	583	52 (8.9%)	1185	112 (9.5%)	1.07 (0.75, 1.50)	0.7170	1.06 (0.77, 1.45)	0.7172	0.5 (-2.3, 3.4)	0.7145	
> 3 and <= 6 Months	322	24 (7.5%)	633	31 (4.9%)	0.64 (0.37, 1.11)	0.1114	0.66 (0.39, 1.10)	0.1105	-2.6 (-5.9, 0.8)	0.1319	
> 6 Months	92	7 (7.6%)	179	6 (3.4%)	0.42 (0.14, 1.29)	0.1305	0.44 (0.15, 1.27)	0.1300	-4.3 (-10.3, 1.8)	0.1662	
Gender											0.9492
Female	498	39 (7.8%)	935	66 (7.1%)	0.89 (0.59, 1.35)	0.5932	0.90 (0.62, 1.32)	0.5928	-0.8 (-3.6, 2.1)	0.5984	
Male	499	44 (8.8%)	1062	83 (7.8%)	0.88 (0.60, 1.28)	0.4996	0.89 (0.62, 1.26)	0.4989	-1.0 (-4.0, 2.0)	0.5078	
Race											0.9589
Caucasian	536	46 (8.6%)	1044	81 (7.8%)	0.90 (0.61, 1.31)	0.5688	0.90 (0.64, 1.28)	0.5683	-0.8 (-3.7, 2.0)	0.5743	
Non-Caucasian	461	37 (8.0%)	950	68 (7.2%)	0.88 (0.58, 1.34)	0.5603	0.89 (0.61, 1.31)	0.5597	-0.9 (-3.8, 2.1)	0.5671	
Weight at birth											0.7591
Weight <= 2.5 kg	139	19 (13.7%)	272	31 (11.4%)	0.81 (0.44, 1.50)	0.5055	0.83 (0.49, 1.42)	0.5040	-2.3 (-9.1, 4.6)	0.5154	
Weight > 2.5 kg	858	64 (7.5%)	1725	118 (6.8%)	0.91 (0.66, 1.25)	0.5630	0.92 (0.68, 1.23)	0.5626	-0.6 (-2.7, 1.5)	0.5680	
Weight at baseline											0.0597
Weight < 5 kg	388	35 (9.0%)	799	83 (10.4%)	1.17 (0.77, 1.77)	0.4605	1.15 (0.79, 1.68)	0.4618	1.4 (-2.2, 4.9)	0.4503	
Weight >= 5 kg	609	48 (7.9%)	1198	66 (5.5%)	0.68 (0.46, 1.00)	0.0511	0.70 (0.49, 1.00)	0.0504	-2.4 (-4.9, 0.1)	0.0629	

	Placebo (N=997)		MEDI8897 (N=1997)							
Subgroup /Category	n	Patients with events [n (%)]	n	Patients with events [n (%)]	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
Gestational age											0.5774
< 37 Weeks	121	17 (14.0%)	239	26 (10.9%)	0.75 (0.39, 1.44)	0.3820	0.77 (0.44, 1.37)	0.3798	-3.2 (-10.5, 4.2)	0.3973	
>= 37 Weeks	876	66 (7.5%)	1758	123 (7.0%)	0.92 (0.68, 1.26)	0.6145	0.93 (0.70, 1.24)	0.6142	-0.5 (-2.7, 1.6)	0.6185	
Sibling in study											0.6810
Yes	69	7 (10.1%)	159	17 (10.7%)	1.06 (0.42, 2.69)	0.9016	1.05 (0.46, 2.43)	0.9018	0.5 (-8.0, 9.1)	0.9007	
No	928	76 (8.2%)	1838	132 (7.2%)	0.87 (0.65, 1.16)	0.3429	0.88 (0.67, 1.15)	0.3421	-1.0 (-3.1, 1.1)	0.3520	
Cohort											0.8280
Primary	491	36 (7.3%)	987	67 (6.8%)	0.92 (0.60, 1.40)	0.6991	0.93 (0.63, 1.37)	0.6988	-0.5 (-3.3, 2.2)	0.7024	
Safety	506	47 (9.3%)	1010	82 (8.1%)	0.86 (0.59, 1.26)	0.4418	0.87 (0.62, 1.23)	0.4409	-1.2 (-4.2, 1.9)	0.4506	

Anhang 4-G2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen HARMONIE

Morbidität: RSV-bedingte Hospitalisierung

Variable Statistics	Gender Male (N=4195)		Female (N=3862)	
	Nirsevimab (N=2088)	No Intervention (N=2107)	Nirsevimab (N=1950)	No Intervention (N=1912)
RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	7 (0.3)	41 (1.9)	4 (0.2)	23 (1.2)
No	2081 (99.7)	2066 (98.1)	1946 (99.8)	1889 (98.8)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.15	-	0.15	-
95% Confidence Interval [a]	0.067; 0.336	-	0.053; 0.449	-
p-value	<0.0001		<0.0001	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.9633			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.16	-	0.16	-
95% Confidence Interval [a]	0.070; 0.346	-	0.055; 0.457	-
p-value	<0.0001		<0.0001	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.9772			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-1.58	-	-0.81	-
95% Confidence Interval [a]	-2.298; -0.859	-	-1.457; -0.171	-
p-value	<0.0001		0.0132	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.1304			

Variable Statistics	Age (months) <=3 (N=3915)		>3-<=6 (N=1913)		>6 (N=2229)	
	Nirsevimab (N=1962)	No Intervention (N=1953)	Nirsevimab (N=959)	No Intervention (N=954)	Nirsevimab (N=1117)	No Intervention (N=1112)
RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]						
Yes	5 (0.3)	47 (2.4)	4 (0.4)	9 (0.9)	2 (0.2)	8 (0.7)
No	1957 (99.7)	1906 (97.6)	955 (99.6)	945 (99.1)	1115 (99.8)	1104 (99.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.09	-	0.42	-	0.24	-
95% Confidence Interval [a]	0.036; 0.229	-	0.129; 1.372	-	0.051; 1.132	-
p-value	<0.0001		0.1510		0.0714	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.1230					
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.09	-	0.42	-	0.24	-
95% Confidence Interval [a]	0.038; 0.237	-	0.131; 1.377	-	0.051; 1.139	-
p-value	<0.0001		0.1535		0.0725	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.1317					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention						
Estimate	-2.08	-	-0.51	-	-0.51	-
95% Confidence Interval [a]	-2.856; -1.308	-	-1.229; 0.206	-	-1.045; 0.028	-
p-value	<0.0001		0.1620		0.0633	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.0026					

Variable Statistics	Start of RSV season Day 1 on or after (N=8020)		Day 1 before (N=37)	
	Nirsevimab (N=4021)	No Intervention (N=3999)	Nirsevimab (N=17)	No Intervention (N=20)
RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	11 (0.3)	63 (1.6)	0	1 (5.0)
No	4010 (99.7)	3936 (98.4)	17 (100)	19 (95.0)

Variable Statistics	Born in RSV Season			
	Infants born in season (N=4027)		Infants born before (N=4030)	
	Nirsevimab (N=2001)	No Intervention (N=2026)	Nirsevimab (N=2037)	No Intervention (N=1993)
RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	4 (0.2)	34 (1.7)	7 (0.3)	30 (1.5)
No	1997 (99.8)	1992 (98.3)	2030 (99.7)	1963 (98.5)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.10	-	0.20	-
95% Confidence Interval [a]	0.037; 0.293	-	0.088; 0.464	-
p-value	<0.0001		0.0002	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.3239			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.11	-	0.21	-
95% Confidence Interval [a]	0.038; 0.301	-	0.092; 0.477	-
p-value	<0.0001		0.0002	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.3191			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-1.72	-	-0.72	-
95% Confidence Interval [a]	-2.441; -0.994	-	-1.265; -0.183	-
p-value	<0.0001		0.0087	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.0391			

Variable Statistics	Gestational Age at Birth (weeks)			
	<37 (N=1110)		>=37 (N=6868)	
	Nirsevimab (N=567)	No Intervention (N=543)	Nirsevimab (N=3438)	No Intervention (N=3430)
RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	4 (0.7)	17 (3.1)	7 (0.2)	45 (1.3)
No	563 (99.3)	526 (96.9)	3431 (99.8)	3385 (98.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.20	-	0.14	-
95% Confidence Interval [a]	0.066; 0.600	-	0.063; 0.313	-
p-value	0.0041		<0.0001	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.6163			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.21	-	0.14	-
95% Confidence Interval [a]	0.070; 0.621	-	0.065; 0.319	-
p-value	0.0049		<0.0001	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.5864			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-2.43	-	-0.93	-
95% Confidence Interval [a]	-4.029; -0.829	-	-1.377; -0.487	-
p-value	0.0029		<0.0001	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.0755			

Variable Statistics	Weight (kg) at baseline			
	<5 (N=3058)		>=5 (N=4999)	
	Nirsevimab (N=1537)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2501)	No Intervention (N=2498)
RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	7 (0.5)	39 (2.6)	4 (0.2)	25 (1.0)
No	1530 (99.5)	1482 (97.4)	2497 (99.8)	2473 (99.0)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.16	-	0.15	-
95% Confidence Interval [a]	0.069; 0.349	-	0.051; 0.424	-
p-value	<0.0001		0.0004	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.9366			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.16	-	0.15	-
95% Confidence Interval [a]	0.072; 0.361	-	0.052; 0.429	-
p-value	<0.0001		0.0004	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.9084			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-2.17	-	-0.64	-
95% Confidence Interval [a]	-3.095; -1.249	-	-1.147; -0.136	-
p-value	<0.0001		0.0129	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.0050			

Variable Statistics	Region I					
	France (N=2177)		Germany (N=1789)		United Kingdom (N=4091)	
	Nirsevimab (N=1090)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=896)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2052)	No Intervention (N=2039)
RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]						
Yes	3 (0.3)	28 (2.6)	5 (0.6)	19 (2.1)	3 (0.1)	17 (0.8)
No	1087 (99.7)	1059 (97.4)	891 (99.4)	874 (97.9)	2049 (99.9)	2022 (99.2)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.09	-	0.24	-	0.16	-
95% Confidence Interval [a]	0.027; 0.292	-	0.090; 0.655	-	0.048; 0.564	-
p-value	<0.0001		0.0052		0.0041	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.4444					
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.09	-	0.25	-	0.17	-
95% Confidence Interval [a]	0.028; 0.303	-	0.093; 0.667	-	0.049; 0.570	-
p-value	<0.0001		0.0057		0.0043	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.4506					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention						
Estimate	-2.32	-	-1.57	-	-0.68	-
95% Confidence Interval [a]	-3.312; -1.329	-	-2.652; -0.492	-	-1.157; -0.207	-
p-value	<0.0001		0.0043		0.0049	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.0081					

Morbidität: Sehr schwere RSV-bedingte LRTI

Variable Statistics	Gender Male (N=4195) Nirsevimab (N=2088)	 No Intervention (N=2107)	 Female (N=3862) Nirsevimab (N=1950)	 No Intervention (N=1912)
Very severe RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	2 (<0.1)	13 (0.6)	3 (0.2)	8 (0.4)
No	2086 (>99.9)	2094 (99.4)	1947 (99.8)	1904 (99.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.14	-	0.34	-
95% Confidence Interval [a]	0.032; 0.634	-	0.090; 1.284	-
p-value	0.0105		0.1114	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.3955			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.14	-	0.34	-
95% Confidence Interval [a]	0.033; 0.639	-	0.090; 1.287	-
p-value	0.0108		0.1124	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.3970			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-0.66	-	-0.25	-
95% Confidence Interval [a]	-1.354; 0.038	-	-0.685; 0.179	-
p-value	0.0641		0.2510	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.3088			

Variable Statistics	Age (months) <=3 (N=3915) Nirsevimab (N=1962)	 No Intervention (N=1953)	 >3-<=6 (N=1913) Nirsevimab (N=959)	 No Intervention (N=954)	 >6 (N=2229) Nirsevimab (N=1117)	 No Intervention (N=1112)
Very severe RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]						
Yes	2 (0.1)	15 (0.8)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
No	1960 (99.9)	1938 (99.2)	958 (99.9)	951 (99.7)	1115 (99.8)	1109 (99.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.12	-	0.32	-	0.64	-
95% Confidence Interval [a]	0.027; 0.523	-	0.033; 3.047	-	0.107; 3.870	-
p-value	0.0048		0.3190		0.6311	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.3542					
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.12	-	0.32	-	0.65	-
95% Confidence Interval [a]	0.028; 0.528	-	0.033; 3.049	-	0.108; 3.865	-
p-value	0.0050		0.3198		0.6317	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.3575					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention						
Estimate	-0.67	-	-0.29	-	-0.11	-
95% Confidence Interval [a]	-1.121; -0.209	-	-0.953; 0.378	-	-0.491; 0.271	-
p-value	0.0042		0.3966		0.5721	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.1794					

Variable Statistics	Start of RSV season Day 1 on or after (N=8020) Nirsevimab (N=4021)	 No Intervention (N=3999)	 Day 1 before (N=37) Nirsevimab (N=17)	 No Intervention (N=20)
Very severe RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	5 (0.1)	21 (0.5)	0	0
No	4016 (99.9)	3978 (99.5)	17 (100)	20 (100)

Variable Statistics	Born in RSV Season Infants born in season (N=4027)		Infants born before (N=4030)	
	Nirsevimab (N=2001)	No Intervention (N=2026)	Nirsevimab (N=2037)	No Intervention (N=1993)
Very severe RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	2 (<0.1)	13 (0.6)	3 (0.1)	8 (0.4)
No	1999 (>99.9)	2013 (99.4)	2034 (99.9)	1985 (99.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.14	-	0.35	-
95% Confidence Interval [a]	0.032; 0.626	-	0.092; 1.314	-
p-value	0.0100		0.1194	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.3751			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.14	-	0.35	-
95% Confidence Interval [a]	0.032; 0.630	-	0.093; 1.317	-
p-value	0.0103		0.1202	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.3775			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-0.58	-	-0.27	-
95% Confidence Interval [a]	-1.020; -0.141	-	-0.645; 0.100	-
p-value	0.0096		0.1514	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.2940			

Variable Statistics	Gestational Age at Birth (weeks) <37 (N=1110)		>=37 (N=6868)	
	Nirsevimab (N=567)	No Intervention (N=543)	Nirsevimab (N=3438)	No Intervention (N=3430)
Very severe RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	3 (0.5)	9 (1.7)	2 (<0.1)	11 (0.3)
No	564 (99.5)	534 (98.3)	3436 (>99.9)	3419 (99.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.30	-	0.17	-
95% Confidence Interval [a]	0.080; 1.109	-	0.037; 0.764	-
p-value	0.0709		0.0209	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.5806			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.30	-	0.17	-
95% Confidence Interval [a]	0.082; 1.121	-	0.038; 0.767	-
p-value	0.0736		0.0211	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.5692			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-1.17	-	-0.25	-
95% Confidence Interval [a]	-2.409; 0.061	-	-0.525; 0.034	-
p-value	0.0624		0.0849	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.1548			

Variable Statistics	Weight (kg) at baseline			
	<5 (N=3058)		>=5 (N=4999)	
	Nirsevimab (N=1537)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2501)	No Intervention (N=2498)
Very severe RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]				
Yes	3 (0.2)	15 (1.0)	2 (<0.1)	6 (0.2)
No	1534 (99.8)	1506 (99.0)	2499 (>99.9)	2492 (99.8)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.18	-	0.32	-
95% Confidence Interval [a]	0.053; 0.633	-	0.064; 1.580	-
p-value	0.0074		0.1614	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.5908			
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention				
Estimate	0.19	-	0.32	-
95% Confidence Interval [a]	0.054; 0.640	-	0.064; 1.582	-
p-value	0.0077		0.1620	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.5980			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention				
Estimate	-0.84	-	-0.26	-
95% Confidence Interval [a]	-1.390; -0.286	-	-0.727; 0.212	-
p-value	0.0029		0.2822	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.1164			

Variable Statistics	Region I					
	France (N=2177)		Germany (N=1789)		United Kingdom (N=4091)	
	Nirsevimab (N=1090)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=896)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2052)	No Intervention (N=2039)
Very severe RSV LRTI Hospitalization through the RSV Season [n (%)]						
Yes	1 (<0.1)	9 (0.8)	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (<0.1)	8 (0.4)
No	1089 (>99.9)	1078 (99.2)	893 (99.7)	889 (99.6)	2051 (>99.9)	2031 (99.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.10	-	0.72	-	0.12	-
95% Confidence Interval [a]	0.012; 0.758	-	0.161; 3.252	-	0.015; 0.947	-
p-value	0.0263		0.6739		0.0443	
Treatment-by-subgroup p-value of OR	0.1989					
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention						
Estimate	0.10	-	0.73	-	0.12	-
95% Confidence Interval [a]	0.012; 0.766	-	0.162; 3.244	-	0.015; 0.951	-
p-value	0.0269		0.6749		0.0447	
Treatment-by-subgroup p-value of RR	0.2002					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention						
Estimate	-0.73	-	-0.09	-	-0.42	-
95% Confidence Interval [a]	-1.302; -0.151	-	-0.753; 0.576	-	-0.967; 0.123	-
p-value	0.0133		0.7942		0.1293	
Treatment-by-subgroup p-value of RD	0.3763					

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Any TEAE	Gender			
	Male (N=4185)		Female (N=3849)	
	Nirsevimab (N=2078)	No Intervention (N=2107)	Nirsevimab (N=1938)	No Intervention (N=1911)
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	1683 (81.0)	1717 (81.5)	1529 (78.9)	1475 (77.2)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.97	-	1.11	-
95% Confidence Interval	0.829; 1.130	-	0.949; 1.287	-
p-value	0.6793		0.1999	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.99	-	1.02	-
95% Confidence Interval	0.965; 1.023	-	0.988; 1.057	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	1.006 (0.977 to 1.036)		0.978 (0.946 to 1.012)	
p-value	0.6793		0.2000	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.2155			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.50	-	1.71	-
95% Confidence Interval	-2.865; 1.867	-	-0.904; 4.326	-
p-value	0.6793		0.1998	

Any TEAE	Age (months)					
	<=3 (N=3900)		>3-<=6 (N=1910)		>6 (N=2224)	
	Nirsevimab (N=1947)	No Intervention (N=1953)	Nirsevimab (N=957)	No Intervention (N=953)	Nirsevimab (N=1112)	No Intervention (N=1112)
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	1491 (76.6)	1473 (75.4)	803 (83.9)	790 (82.9)	918 (82.6)	929 (83.5)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.07	-	1.08	-	0.93	-
95% Confidence Interval	0.920; 1.234	-	0.845; 1.369	-	0.747; 1.163	-
p-value	0.3977		0.5523		0.5342	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.02	-	1.01	-	0.99	-
95% Confidence Interval	0.980; 1.052	-	0.972; 1.054	-	0.952; 1.026	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.985 (0.951 to 1.020)		0.988 (0.949 to 1.028)		1.012 (0.975 to 1.051)	
p-value	0.3977		0.5524		0.5342	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.5426					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.16	-	1.01	-	-0.99	-
95% Confidence Interval	-1.524; 3.837	-	-2.325; 4.349	-	-4.108; 2.129	-
p-value	0.3976		0.5523		0.5341	

Any TEAE	Start of RSV season			
	Day 1 on or after (N=7997)		Day 1 before (N=37)	
	Nirsevimab (N=3999)	No Intervention (N=3998)	Nirsevimab (N=17)	No Intervention (N=20)
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	3197 (79.9)	3174 (79.4)	15 (88.2)	18 (90.0)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.03	-	0.83	-
95% Confidence Interval	0.928; 1.154	-	0.104; 6.646	-
p-value	0.5373		0.8634	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.01	-	0.98	-
95% Confidence Interval	0.985; 1.030	-	0.781; 1.230	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.993 (0.971 to 1.015)		1.020 (0.813 to 1.280)	
p-value	0.5373		0.8642	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8179			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.56	-	-1.76	-
95% Confidence Interval	-1.209; 2.319	-	-21.950; 18.420	-
p-value	0.5373		0.8639	

Any TEAE	Born in RSV Season			
	Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	1515 (76.2)	1530 (75.6)	1697 (83.6)	1662 (83.4)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.04	-	1.02	-
95% Confidence Interval	0.899; 1.200	-	0.862; 1.203	-
p-value	0.6094		0.8339	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.01	-	1.00	-
95% Confidence Interval	0.975; 1.045	-	0.976; 1.031	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.991 (0.957 to 1.026)		0.997 (0.970 to 1.025)	
p-value	0.6094		0.8339	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.7859			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.69	-	0.25	-
95% Confidence Interval	-1.957; 3.337	-	-2.048; 2.539	-
p-value	0.6094		0.8339	

Any TEAE	Gestational Age at Birth (weeks)			
	<37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	438 (77.9)	430 (79.3)	2749 (80.3)	2725 (79.4)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.92	-	1.06	-
95% Confidence Interval	0.690; 1.227	-	0.939; 1.189	-
p-value	0.5706		0.3597	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.98	-	1.01	-
95% Confidence Interval	0.924; 1.045	-	0.987; 1.035	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	1.018 (0.957 to 1.083)		0.989 (0.966 to 1.013)	
p-value	0.5704		0.3597	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.3901			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-1.40	-	0.89	-
95% Confidence Interval	-6.234; 3.435	-	-1.011; 2.785	-
p-value	0.5704		0.3596	

Any TEAE	Weight (kg) at baseline			
	<5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	1146 (75.2)	1126 (74.0)	2066 (82.9)	2066 (82.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.06	-	1.01	-
95% Confidence Interval	0.903; 1.252	-	0.873; 1.172	-
p-value	0.4596		0.8765	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.02	-	1.00	-
95% Confidence Interval	0.975; 1.059	-	0.977; 1.028	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.984 (0.945 to 1.026)		0.998 (0.973 to 1.024)	
p-value	0.4596		0.8765	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.5821			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.17	-	0.17	-
95% Confidence Interval	-1.925; 4.258	-	-1.927; 2.259	-
p-value	0.4595		0.8765	

Any TEAE	Region I					
	France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	866 (80.0)	867 (79.8)	690 (77.3)	701 (78.5)	1656 (81.2)	1624 (79.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.01	-	0.93	-	1.10	-
95% Confidence Interval	0.821; 1.249	-	0.744; 1.164	-	0.942; 1.283	-
p-value	0.9065		0.5306		0.2304	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.00	-	0.98	-	1.02	-
95% Confidence Interval	0.961; 1.046	-	0.937; 1.034	-	0.988; 1.050	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.997 (0.956 to 1.041)		1.016 (0.967 to 1.067)		0.982 (0.952 to 1.012)	
p-value	0.9065		0.5306		0.2304	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4924					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.20	-	-1.23	-	1.49	-
95% Confidence Interval	-3.172; 3.577	-	-5.081; 2.617	-	-0.944; 3.925	-
p-value	0.9065		0.5305		0.2302	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher)

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Gender Male (N=4185)		Female (N=3849)	
	Nirsevimab (N=2078)	No Intervention (N=2107)	Nirsevimab (N=1938)	No Intervention (N=1911)
General disorders and administration site conditions				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	252 (12.1)	206 (9.8)	228 (11.8)	203 (10.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.27	-	1.12	-
95% Confidence Interval	1.048; 1.548	-	0.918; 1.371	-
p-value	0.0170		0.2836	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.24	-	1.11	-
95% Confidence Interval	1.042; 1.476	-	0.927; 1.324	-
p-value	0.0152		0.2616	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.3725			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	2.35	-	1.14	-
95% Confidence Interval	0.458; 4.242	-	-0.850; 3.134	-
p-value	0.0149		0.2611	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Age (months) <=3 (N=3900)		>3-<=6 (N=1910)		>6 (N=2224)	
	Nirsevimab (N=1947)	No Intervention (N=1953)	Nirsevimab (N=957)	No Intervention (N=953)	Nirsevimab (N=1112)	No Intervention (N=1112)
General disorders and administration site conditions						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	175 (9.0)	159 (8.1)	128 (13.4)	110 (11.5)	177 (15.9)	140 (12.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.11	-	1.18	-	1.31	-
95% Confidence Interval	0.890; 1.395	-	0.901; 1.554	-	1.035; 1.669	-
p-value	0.3747		0.2529		0.0289	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.10	-	1.16	-	1.26	-
95% Confidence Interval	0.899; 1.356	-	0.913; 1.471	-	1.029; 1.553	-
p-value	0.3449		0.2259		0.0253	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6523					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.85	-	1.83	-	3.33	-
95% Confidence Interval	-0.910; 2.603	-	-1.128; 4.793	-	0.425; 6.230	-
p-value	0.3447		0.2251		0.0247	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Start of RSV season Day 1 on or after (N=7997)		Day 1 before (N=37)	
	Nirsevimab (N=3999)	No Intervention (N=3998)	Nirsevimab (N=17)	No Intervention (N=20)
General disorders and administration site conditions				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	477 (11.9)	404 (10.1)	3 (17.6)	5 (25.0)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.20	-	0.64	-
95% Confidence Interval	1.047; 1.386	-	0.129; 3.203	-
p-value	0.0102		0.8940	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.18	-	0.71	-
95% Confidence Interval	1.042; 1.338	-	0.197; 2.531	-
p-value	0.0093		0.5929	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4323			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.82	-	-7.35	-
95% Confidence Interval	0.451; 3.195	-	-33.593; 18.887	-
p-value	0.0092		0.5829	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Born in RSV Season Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
General disorders and administration site conditions				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	163 (8.2)	154 (7.6)	317 (15.6)	255 (12.8)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.09	-	1.26	-
95% Confidence Interval	0.863; 1.366	-	1.056; 1.508	-
p-value	0.5196		0.0116	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.08	-	1.22	-
95% Confidence Interval	0.873; 1.333	-	1.048; 1.423	-
p-value	0.4825		0.0104	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.3515			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.60	-	2.83	-
95% Confidence Interval	-1.072; 2.268	-	0.673; 4.984	-
p-value	0.4825		0.0101	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Gestational Age at Birth (weeks) <37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
General disorders and administration site conditions				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	59 (10.5)	49 (9.0)	414 (12.1)	357 (10.4)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.18	-	1.18	-
95% Confidence Interval	0.792; 1.758	-	1.019; 1.377	-
p-value	0.4757		0.0296	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.16	-	1.16	-
95% Confidence Interval	0.810; 1.664	-	1.017; 1.328	-
p-value	0.4157		0.0271	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9960			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.46	-	1.69	-
95% Confidence Interval	-2.042; 4.958	-	0.194; 3.186	-
p-value	0.4144		0.0268	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Weight (kg) at baseline <5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
General disorders and administration site conditions				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	130 (8.5)	113 (7.4)	350 (14.0)	296 (11.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.16	-	1.22	-
95% Confidence Interval	0.894; 1.511	-	1.029; 1.434	-
p-value	0.2919		0.0236	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.15	-	1.18	-
95% Confidence Interval	0.902; 1.462	-	1.025; 1.369	-
p-value	0.2628		0.0214	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8271			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.10	-	2.19	-
95% Confidence Interval	-0.824; 3.025	-	0.328; 4.053	-
p-value	0.2622		0.0211	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Region I France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
General disorders and administration site conditions						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	100 (9.2)	69 (6.3)	148 (16.6)	148 (16.6)	232 (11.4)	192 (9.4)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.50	-	1.00	-	1.23	-
95% Confidence Interval	1.091; 2.065	-	0.779; 1.283	-	1.008; 1.510	-
p-value	0.0150		1.0000		0.0465	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.45	-	1.00	-	1.21	-
95% Confidence Interval	1.083; 1.954	-	0.812; 1.231	-	1.007; 1.447	-
p-value	0.0128		1.0000		0.0416	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.1113					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	2.89	-	0.00	-	1.95	-
95% Confidence Interval	0.633; 5.138	-	-3.449; 3.449	-	0.079; 3.824	-
p-value	0.0120		1.0000		0.0411	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Psychiatrische Erkrankungen“) und PT (jeglicher)

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Gender Male (N=4185) Nirsevimab (N=2078)	 No Intervention (N=2107)	 Female (N=3849) Nirsevimab (N=1938)	 No Intervention (N=1911)
Psychiatric disorders				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	22 (1.1)	13 (0.6)	22 (1.1)	12 (0.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.72	-	1.82	-
95% Confidence Interval	0.866; 3.431	-	0.897; 3.682	-
p-value	0.1610		0.1299	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.72	-	1.81	-
95% Confidence Interval	0.867; 3.397	-	0.897; 3.642	-
p-value	0.1212		0.0976	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9168			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.44	-	0.51	-
95% Confidence Interval	-0.111; 0.994	-	-0.083; 1.097	-
p-value	0.1172		0.0919	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Age (months) <=3 (N=3900) Nirsevimab (N=1947)	 No Intervention (N=1953)	 >3-<=6 (N=1910) Nirsevimab (N=957)	 No Intervention (N=953)	 >6 (N=2224) Nirsevimab (N=1112)	 No Intervention (N=1112)
Psychiatric disorders						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	11 (0.6)	10 (0.5)	17 (1.8)	7 (0.7)	16 (1.4)	8 (0.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.10	-	2.44	-	2.01	-
95% Confidence Interval	0.468; 2.605	-	1.009; 5.921	-	0.859; 4.727	-
p-value	0.9943		0.0637		0.1494	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.10	-	2.42	-	2.00	-
95% Confidence Interval	0.470; 2.592	-	1.008; 5.805	-	0.859; 4.654	-
p-value	0.8214		0.0481		0.1077	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4190					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.05	-	1.04	-	0.72	-
95% Confidence Interval	-0.406; 0.512	-	0.045; 2.039	-	-0.139; 1.578	-
p-value	0.8213		0.0406		0.1004	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Born in RSV Season			
	Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Psychiatric disorders				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	11 (0.6)	8 (0.4)	33 (1.6)	17 (0.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.40	-	1.92	-
95% Confidence Interval	0.563; 3.497	-	1.067; 3.461	-
p-value	0.6170		0.0372	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.40	-	1.91	-
95% Confidence Interval	0.565; 3.476	-	1.066; 3.412	-
p-value	0.4667		0.0297	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.5758			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.16	-	0.77	-
95% Confidence Interval	-0.267; 0.584	-	0.091; 1.456	-
p-value	0.4653		0.0264	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Start of RSV season			
	Day 1 on or after (N=7997)		Day 1 before (N=37)	
	Nirsevimab (N=3999)	No Intervention (N=3998)	Nirsevimab (N=17)	No Intervention (N=20)
Psychiatric disorders				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	43 (1.1)	25 (0.6)	1 (5.9)	0

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Gestational Age at Birth (weeks)			
	<37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Psychiatric disorders				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	3 (0.5)	3 (0.6)	41 (1.2)	22 (0.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.96	-	1.88	-
95% Confidence Interval	0.194; 4.798	-	1.117; 3.160	-
p-value	1.0000		0.0214	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.96	-	1.87	-
95% Confidence Interval	0.196; 4.757	-	1.115; 3.129	-
p-value	0.9645		0.0176	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4398			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.02	-	0.56	-
95% Confidence Interval	-0.887; 0.848	-	0.105; 1.009	-
p-value	0.9645		0.0158	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Weight (kg) at baseline <5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Psychiatric disorders				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	10 (0.7)	6 (0.4)	34 (1.4)	19 (0.8)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.67	-	1.80	-
95% Confidence Interval	0.605; 4.600	-	1.026; 3.171	-
p-value	0.4557		0.0513	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.66	-	1.79	-
95% Confidence Interval	0.606; 4.565	-	1.026; 3.135	-
p-value	0.3232		0.0405	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8985			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.26	-	0.60	-
95% Confidence Interval	-0.252; 0.775	-	0.035; 1.172	-
p-value	0.3177		0.0376	

Any TEAE PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n (%)	Region I France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Psychiatric disorders						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	6 (0.6)	4 (0.4)	13 (1.5)	6 (0.7)	25 (1.2)	15 (0.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.51	-	2.18	-	1.67	-
95% Confidence Interval	0.424; 5.360	-	0.826; 5.772	-	0.880; 3.183	-
p-value	0.7488		0.1648		0.1527	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.51	-	2.17	-	1.67	-
95% Confidence Interval	0.426; 5.320	-	0.827; 5.675	-	0.880; 3.149	-
p-value	0.5253		0.1155		0.1168	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8751					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.19	-	0.78	-	0.49	-
95% Confidence Interval	-0.384; 0.756	-	-0.167; 1.735	-	-0.115; 1.094	-
p-value	0.5224		0.1062		0.1126	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchiolitis“)

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gender Male (N=4185) Nirsevimab (N=2078)	 No Intervention (N=2107)	 Female (N=3849) Nirsevimab (N=1938)	 No Intervention (N=1911)
Bronchiolitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n(%)]	246 (11.8)	274 (13.0)	147 (7.6)	184 (9.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.90	-	0.77	-
95% Confidence Interval	0.747; 1.080	-	0.614; 0.966	-
p-value	0.2729		0.0275	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.91	-	0.79	-
95% Confidence Interval	0.775; 1.070	-	0.640; 0.969	-
p-value	0.2532		0.0242	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.2806			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-1.17	-	-2.04	-
95% Confidence Interval	-3.164; 0.832	-	-3.815; -0.272	-
p-value	0.2527		0.0238	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Age (months) <=3 (N=3900) Nirsevimab (N=1947)	 No Intervention (N=1953)	 >3.<=6 (N=1910) Nirsevimab (N=957)	 No Intervention (N=953)	 >6 (N=2224) Nirsevimab (N=1112)	 No Intervention (N=1112)
Bronchiolitis						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	228 (11.7)	252 (12.9)	98 (10.2)	127 (13.3)	67 (6.0)	79 (7.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.90	-	0.74	-	0.84	-
95% Confidence Interval	0.739; 1.084	-	0.561; 0.982	-	0.599; 1.174	-
p-value	0.2779		0.0431		0.3463	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.91	-	0.77	-	0.85	-
95% Confidence Interval	0.767; 1.073	-	0.600; 0.985	-	0.619; 1.162	-
p-value	0.2571		0.0372		0.3049	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.5501					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-1.19	-	-3.09	-	-1.08	-
95% Confidence Interval	-3.255; 0.869	-	-5.975; -0.197	-	-3.137; 0.979	-
p-value	0.2568		0.0363		0.3041	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Start of RSV season Day 1 on or after (N=7997) Nirsevimab (N=3999)	 No Intervention (N=3998)	 Day 1 before (N=37) Nirsevimab (N=17)	 No Intervention (N=20)
Bronchiolitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	393 (9.8)	457 (11.4)	0	1 (5.0)

Any TEAE Preferred Term n (%)	Born in RSV Season Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Bronchiolitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	234 (11.8)	248 (12.2)	159 (7.8)	210 (10.5)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.96	-	0.72	-
95% Confidence Interval	0.791; 1.157	-	0.582; 0.896	-
p-value	0.6822		0.0036	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.96	-	0.74	-
95% Confidence Interval	0.813; 1.137	-	0.611; 0.905	-
p-value	0.6469		0.0031	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0512			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.47	-	-2.70	-
95% Confidence Interval	-2.482; 1.541	-	-4.485; -0.916	-
p-value	0.6468		0.0030	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gestational Age at Birth (weeks) <37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Bronchiolitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	81 (14.4)	81 (14.9)	310 (9.1)	369 (10.8)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.96	-	0.83	-
95% Confidence Interval	0.687; 1.338	-	0.705; 0.969	-
p-value	0.8690		0.0207	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.96	-	0.84	-
95% Confidence Interval	0.726; 1.282	-	0.730; 0.972	-
p-value	0.8029		0.0188	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4040			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.53	-	-1.70	-
95% Confidence Interval	-4.708; 3.644	-	-3.113; -0.285	-
p-value	0.8029		0.0185	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Weight (kg) at baseline <5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Bronchiolitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	194 (12.7)	200 (13.1)	199 (8.0)	258 (10.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.96	-	0.75	-
95% Confidence Interval	0.780; 1.191	-	0.620; 0.914	-
p-value	0.7711		0.0047	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.97	-	0.77	-
95% Confidence Interval	0.805; 1.164	-	0.648; 0.922	-
p-value	0.7302		0.0042	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0836			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.42	-	-2.35	-
95% Confidence Interval	-2.804; 1.965	-	-3.946; -0.747	-
p-value	0.7302		0.0040	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Region I					
	France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Bronchiolitis						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	240 (22.2)	283 (26.0)	3 (0.3)	2 (0.2)	150 (7.4)	173 (8.5)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.81	-	1.50	-	0.86	-
95% Confidence Interval	0.664; 0.985	-	0.250; 9.009	-	0.681; 1.075	-
p-value	0.0394		1.0000		0.1988	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.85	-	1.50	-	0.87	-
95% Confidence Interval	0.733; 0.989	-	0.251; 8.955	-	0.702; 1.068	-
p-value	0.0353		0.6565		0.1798	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8211					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-3.87	-	0.11	-	-1.14	-
95% Confidence Interval	-7.469; -0.279	-	-0.378; 0.602	-	-2.793; 0.522	-
p-value	0.0347		0.6542		0.1792	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Nasopharyngitis“)

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gender Male (N=4185) Nirsevimab (N=2078)	 No Intervention (N=2107)	 Female (N=3849) Nirsevimab (N=1938)	 No Intervention (N=1911)
Nasopharyngitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	405 (19.5)	371 (17.6)	383 (19.8)	338 (17.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.13	-	1.15	-
95% Confidence Interval	0.969; 1.324	-	0.975; 1.348	-
p-value	0.1269		0.1076	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.11	-	1.12	-
95% Confidence Interval	0.975; 1.257	-	0.979; 1.275	-
p-value	0.1175		0.0992	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9198			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.88	-	2.08	-
95% Confidence Interval	-0.473; 4.237	-	-0.388; 4.539	-
p-value	0.1173		0.0987	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Age (months) <=3 (N=3900) Nirsevimab (N=1947)	 No Intervention (N=1953)	 >3-<=6 (N=1910) Nirsevimab (N=957)	 No Intervention (N=953)	 >6 (N=2224) Nirsevimab (N=1112)	 No Intervention (N=1112)
Nasopharyngitis						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	391 (20.1)	310 (15.9)	203 (21.2)	186 (19.5)	194 (17.4)	213 (19.2)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.33	-	1.11	-	0.89	-
95% Confidence Interval	1.130; 1.570	-	0.888; 1.387	-	0.719; 1.106	-
p-value	0.0007		0.3883		0.3236	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.27	-	1.09	-	0.91	-
95% Confidence Interval	1.105; 1.448	-	0.910; 1.298	-	0.764; 1.086	-
p-value	0.0006		0.3580		0.2977	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0142					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	4.21	-	1.69	-	-1.71	-
95% Confidence Interval	1.802; 6.616	-	-1.916; 5.306	-	-4.922; 1.505	-
p-value	0.0006		0.3576		0.2973	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Start of RSV season Day 1 on or after (N=7997) Nirsevimab (N=3999)	 No Intervention (N=3998)	 Day 1 before (N=37) Nirsevimab (N=17)	 No Intervention (N=20)
Nasopharyngitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	784 (19.6)	705 (17.6)	4 (23.5)	4 (20.0)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.14	-	1.23	-
95% Confidence Interval	1.018; 1.275	-	0.257; 5.900	-
p-value	0.0254		1.0000	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.11	-	1.18	-
95% Confidence Interval	1.014; 1.219	-	0.345; 4.008	-
p-value	0.0237		0.7950	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9281			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.97	-	3.53	-
95% Confidence Interval	0.265; 3.677	-	-23.190; 30.248	-
p-value	0.0235		0.7957	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Born in RSV Season Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Nasopharyngitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	376 (18.9)	314 (15.5)	412 (20.3)	395 (19.8)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.27	-	1.03	-
95% Confidence Interval	1.079; 1.499	-	0.883; 1.203	-
p-value	0.0047		0.7297	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.22	-	1.02	-
95% Confidence Interval	1.065; 1.399	-	0.906; 1.159	-
p-value	0.0042		0.7003	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0625			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	3.42	-	0.49	-
95% Confidence Interval	1.082; 5.752	-	-1.989; 2.961	-
p-value	0.0041		0.7002	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gestational Age at Birth (weeks) <37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Nasopharyngitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	89 (15.8)	93 (17.2)	693 (20.3)	607 (17.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.91	-	1.18	-
95% Confidence Interval	0.661; 1.249	-	1.046; 1.333	-
p-value	0.6094		0.0077	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.92	-	1.14	-
95% Confidence Interval	0.708; 1.204	-	1.037; 1.262	-
p-value	0.5540		0.0071	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.1367			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-1.32	-	2.55	-
95% Confidence Interval	-5.702; 3.058	-	0.699; 4.410	-
p-value	0.5540		0.0070	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Weight (kg) at baseline <5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Nasopharyngitis				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	310 (20.3)	229 (15.1)	478 (19.2)	480 (19.2)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.44	-	1.00	-
95% Confidence Interval	1.194; 1.738	-	0.866; 1.148	-
p-value	0.0002		0.9989	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.35	-	1.00	-
95% Confidence Interval	1.157; 1.578	-	0.890; 1.118	-
p-value	0.0001		0.9702	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0020			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	5.29	-	-0.04	-
95% Confidence Interval	2.581; 7.990	-	-2.228; 2.144	-
p-value	0.0001		0.9702	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Region I France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Nasopharyngitis						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	273 (25.2)	229 (21.1)	159 (17.8)	168 (18.8)	356 (17.5)	312 (15.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.26	-	0.93	-	1.17	-
95% Confidence Interval	1.034; 1.543	-	0.735; 1.188	-	0.990; 1.381	-
p-value	0.0253		0.6246		0.0709	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.20	-	0.95	-	1.14	-
95% Confidence Interval	1.026; 1.396	-	0.778; 1.151	-	0.992; 1.310	-
p-value	0.0225		0.5819		0.0649	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.1664					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	4.14	-	-1.01	-	2.14	-
95% Confidence Interval	0.596; 7.685	-	-4.595; 2.579	-	-0.129; 4.413	-
p-value	0.0220		0.5818		0.0645	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Respiratory Syncytial Virus-Infektion“)

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gender Male (N=4185) Nirsevimab (N=2078)	 No Intervention (N=2107)	 Female (N=3849) Nirsevimab (N=1938)	 No Intervention (N=1911)
Respiratory syncytial virus infection				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	12 (0.6)	29 (1.4)	9 (0.5)	18 (0.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.42	-	0.49	-
95% Confidence Interval	0.212; 0.818	-	0.220; 1.095	-
p-value	0.0126		0.1122	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.42	-	0.49	-
95% Confidence Interval	0.215; 0.820	-	0.222; 1.095	-
p-value	0.0111		0.0823	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.7615			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.80	-	-0.48	-
95% Confidence Interval	-1.394; -0.204	-	-1.006; 0.051	-
p-value	0.0085		0.0765	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Age (months) <=3 (N=3900) Nirsevimab (N=1947)	 No Intervention (N=1953)	 >3-<=6 (N=1910) Nirsevimab (N=957)	 No Intervention (N=953)	 >6 (N=2224) Nirsevimab (N=1112)	 No Intervention (N=1112)
Respiratory syncytial virus infection						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	11 (0.6)	20 (1.0)	7 (0.7)	16 (1.7)	3 (0.3)	11 (1.0)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.55	-	0.43	-	0.27	-
95% Confidence Interval	0.262; 1.149	-	0.177; 1.054	-	0.075; 0.973	-
p-value	0.1504		0.0893		0.0566	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.55	-	0.44	-	0.27	-
95% Confidence Interval	0.265; 1.148	-	0.180; 1.054	-	0.076; 0.975	-
p-value	0.1118		0.0653		0.0456	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6393					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-0.46	-	-0.95	-	-0.72	-
95% Confidence Interval	-1.016; 0.098	-	-1.926; 0.031	-	-1.376; -0.063	-
p-value	0.1062		0.0576		0.0318	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Start of RSV season Day 1 on or after (N=7997) Nirsevimab (N=3999)	 No Intervention (N=3998)	 Day 1 before (N=37) Nirsevimab (N=17)	 No Intervention (N=20)
Respiratory syncytial virus infection				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	21 (0.5)	45 (1.1)	0	2 (10.0)

Any TEAE Preferred Term n (%)	Born in RSV Season Infants born in season (N=4012) Nirsevimab (N=1987)	 No Intervention (N=2025)	 Infants born before (N=4022) Nirsevimab (N=2029)	 No Intervention (N=1993)
Respiratory syncytial virus infection				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	8 (0.4)	20 (1.0)	13 (0.6)	27 (1.4)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.41	-	0.47	-
95% Confidence Interval	0.178; 0.922	-	0.242; 0.913	-
p-value	0.0396		0.0326	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.41	-	0.47	-
95% Confidence Interval	0.180; 0.923	-	0.245; 0.914	-
p-value	0.0315		0.0259	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.7815			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.59	-	-0.71	-
95% Confidence Interval	-1.098; -0.072	-	-1.329; -0.099	-
p-value	0.0254		0.0229	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gestational Age at Birth (weeks) <37 (N=1104) Nirsevimab (N=562)	 No Intervention (N=542)	 >=37 (N=6852) Nirsevimab (N=3422)	 No Intervention (N=3430)
Respiratory syncytial virus infection				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	2 (0.4)	3 (0.6)	19 (0.6)	44 (1.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.64	-	0.43	-
95% Confidence Interval	0.107; 3.855	-	0.250; 0.737	-
p-value	0.9660		0.0022	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.64	-	0.43	-
95% Confidence Interval	0.108; 3.833	-	0.253; 0.740	-
p-value	0.6277		0.0022	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6774			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.20	-	-0.73	-
95% Confidence Interval	-0.993; 0.598	-	-1.179; -0.276	-
p-value	0.6262		0.0016	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Weight (kg) at baseline <5 (N=3045) Nirsevimab (N=1524)	 No Intervention (N=1521)	 >=5 (N=4989) Nirsevimab (N=2492)	 No Intervention (N=2497)
Respiratory syncytial virus infection				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	7 (0.5)	15 (1.0)	14 (0.6)	32 (1.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.46	-	0.44	-
95% Confidence Interval	0.188; 1.139	-	0.232; 0.818	-
p-value	0.1312		0.0112	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.47	-	0.44	-
95% Confidence Interval	0.190; 1.139	-	0.235; 0.819	-
p-value	0.0940		0.0098	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9134			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.53	-	-0.72	-
95% Confidence Interval	-1.128; 0.075	-	-1.250; -0.190	-
p-value	0.0860		0.0078	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Region I France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Respiratory syncytial virus infection						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (1.1)	23 (2.6)	8 (0.4)	19 (0.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.60	-	0.43	-	0.42	-
95% Confidence Interval	0.143; 2.522	-	0.203; 0.905	-	0.183; 0.958	-
p-value	0.7301		0.0334		0.0512	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.60	-	0.43	-	0.42	-
95% Confidence Interval	0.144; 2.514	-	0.208; 0.908	-	0.185; 0.959	-
p-value	0.4867		0.0267		0.0394	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9078					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-0.18	-	-1.46	-	-0.54	-
95% Confidence Interval	-0.693; 0.327	-	-2.703; -0.208	-	-1.038; -0.042	-
p-value	0.4817		0.0222		0.0334	

Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virale Gastroenteritis“)

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gender Male (N=4185) Nirsevimab (N=2078)	 No Intervention (N=2107)	 Female (N=3849) Nirsevimab (N=1938)	 No Intervention (N=1911)
Gastroenteritis viral				
Any TEAE				
Patients with any events [n(%)]	29 (1.4)	15 (0.7)	29 (1.5)	18 (0.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.97	-	1.60	-
95% Confidence Interval	1.055; 3.693	-	0.884; 2.887	-
p-value	0.0426		0.1550	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.96	-	1.59	-
95% Confidence Interval	1.054; 3.646	-	0.885; 2.851	-
p-value	0.0335		0.1207	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6289			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.68	-	0.55	-
95% Confidence Interval	0.065; 1.303	-	-0.138; 1.247	-
p-value	0.0304		0.1166	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Age (months) <=3 (N=3900) Nirsevimab (N=1947)	 No Intervention (N=1953)	 >3-<=6 (N=1910) Nirsevimab (N=957)	 No Intervention (N=953)	 >6 (N=2224) Nirsevimab (N=1112)	 No Intervention (N=1112)
Gastroenteritis viral						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	19 (1.0)	5 (0.3)	14 (1.5)	10 (1.0)	25 (2.2)	18 (1.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.84	-	1.40	-	1.40	-
95% Confidence Interval	1.431; 10.303	-	0.619; 3.168	-	0.758; 2.577	-
p-value	0.0063		0.5456		0.3557	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.81	-	1.39	-	1.39	-
95% Confidence Interval	1.426; 10.188	-	0.622; 3.123	-	0.762; 2.531	-
p-value	0.0076		0.4194		0.2833	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.1961					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.72	-	0.41	-	0.63	-
95% Confidence Interval	0.229; 1.211	-	-0.585; 1.412	-	-0.515; 1.774	-
p-value	0.0040		0.4169		0.2809	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Start of RSV season Day 1 on or after (N=7997) Nirsevimab (N=3999)	 No Intervention (N=3998)	 Day 1 before (N=37) Nirsevimab (N=17)	 No Intervention (N=20)
Gastroenteritis viral				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	57 (1.4)	33 (0.8)	1 (5.9)	0

Any TEAE Preferred Term n (%)	Born in RSV Season Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Gastroenteritis viral				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	24 (1.2)	8 (0.4)	34 (1.7)	25 (1.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	3.08	-	1.34	-
95% Confidence Interval	1.382; 6.878	-	0.798; 2.257	-
p-value	0.0058		0.3271	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	3.06	-	1.34	-
95% Confidence Interval	1.377; 6.789	-	0.800; 2.231	-
p-value	0.0060		0.2682	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.0871			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.81	-	0.42	-
95% Confidence Interval	0.260; 1.365	-	-0.321; 1.163	-
p-value	0.0039		0.2658	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Gestational Age at Birth (weeks) <37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Gastroenteritis viral				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	6 (1.1)	1 (0.2)	50 (1.5)	32 (0.9)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	5.84	-	1.57	-
95% Confidence Interval	0.701; 48.653	-	1.008; 2.460	-
p-value	0.1361		0.0569	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	5.79	-	1.57	-
95% Confidence Interval	0.699; 47.906	-	1.007; 2.435	-
p-value	0.1036		0.0463	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.2355			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.88	-	0.53	-
95% Confidence Interval	-0.040; 1.806	-	0.013; 1.043	-
p-value	0.0608		0.0444	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Weight (kg) at baseline <5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Gastroenteritis viral				
Any TEAE				
Patients with any events [n (%)]	10 (0.7)	6 (0.4)	48 (1.9)	27 (1.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.67	-	1.80	-
95% Confidence Interval	0.605; 4.600	-	1.118; 2.889	-
p-value	0.4557		0.0189	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.66	-	1.78	-
95% Confidence Interval	0.606; 4.565	-	1.115; 2.845	-
p-value	0.3232		0.0157	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9040			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.26	-	0.84	-
95% Confidence Interval	-0.252; 0.775	-	0.170; 1.520	-
p-value	0.3177		0.0142	

Any TEAE Preferred Term n (%)	Region I France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Gastroenteritis viral						
Any TEAE						
Patients with any events [n (%)]	5 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)	49 (2.4)	29 (1.4)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	2.52	-	2.00	-	1.70	-
95% Confidence Interval	0.487; 12.997	-	0.366; 10.972	-	1.073; 2.710	-
p-value	0.4493		0.6870		0.0295	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	2.51	-	2.00	-	1.69	-
95% Confidence Interval	0.488; 12.905	-	0.367; 10.892	-	1.071; 2.661	-
p-value	0.2709		0.4228		0.0241	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8896					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.28	-	0.22	-	0.98	-
95% Confidence Interval	-0.200; 0.755	-	-0.313; 0.761	-	0.139; 1.819	-
p-value	0.2543		0.4133		0.0224	

Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

Any TEAE with Grade 3 severity	Gender			
	Male (N=4185)		Female (N=3849)	
	Nirsevimab (N=2078)	No Intervention (N=2107)	Nirsevimab (N=1938)	No Intervention (N=1911)
Any TEAE with Grade 3 severity				
Patients with any events [n (%)]	83 (4.0)	86 (4.1)	68 (3.5)	57 (3.0)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.98	-	1.18	-
95% Confidence Interval	0.719; 1.330	-	0.827; 1.692	-
p-value	0.8858		0.3578	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.98	-	1.18	-
95% Confidence Interval	0.728; 1.315	-	0.832; 1.663	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	1.022 (0.760 to 1.373)		0.850 (0.601 to 1.202)	
p-value	0.8858		0.3579	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4280			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.09	-	0.53	-
95% Confidence Interval	-1.280; 1.105	-	-0.593; 1.645	-
p-value	0.8858		0.3570	

Any TEAE with Grade 3 severity	Age (months)					
	<=3 (N=3900)		>3-<=6 (N=1910)		>6 (N=2224)	
	Nirsevimab (N=1947)	No Intervention (N=1953)	Nirsevimab (N=957)	No Intervention (N=953)	Nirsevimab (N=1112)	No Intervention (N=1112)
Any TEAE with Grade 3 severity						
Patients with any events [n (%)]	79 (4.1)	76 (3.9)	33 (3.4)	27 (2.8)	39 (3.5)	40 (3.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.04	-	1.22	-	0.97	-
95% Confidence Interval	0.757; 1.440	-	0.731; 2.053	-	0.622; 1.526	-
p-value	0.7907		0.4417		0.9088	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.04	-	1.22	-	0.98	-
95% Confidence Interval	0.766; 1.420	-	0.738; 2.008	-	0.632; 1.504	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.959 (0.704 to 1.306)		0.822 (0.498 to 1.355)		1.026 (0.665 to 1.582)	
p-value	0.7907		0.4418		0.9088	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8002					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.17	-	0.62	-	-0.09	-
95% Confidence Interval	-1.060; 1.392	-	-0.949; 2.179	-	-1.628; 1.449	-
p-value	0.7907		0.4408		0.9088	

Any TEAE with Grade 3 severity	Start of RSV season			
	Day 1 on or after (N=7997)		Day 1 before (N=37)	
	Nirsevimab (N=3999)	No Intervention (N=3998)	Nirsevimab (N=17)	No Intervention (N=20)
Any TEAE with Grade 3 severity				
Patients with any events [n (%)]	150 (3.8)	143 (3.6)	1 (5.9)	0

Any TEAE with Grade 3 severity	Born in RSV Season			
	Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Any TEAE with Grade 3 severity				
Patients with any events [n (%)]	73 (3.7)	72 (3.6)	78 (3.8)	71 (3.6)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.03	-	1.08	-
95% Confidence Interval	0.743; 1.441	-	0.780; 1.502	-
p-value	0.8409		0.6362	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.03	-	1.08	-
95% Confidence Interval	0.751; 1.422	-	0.787; 1.479	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.968 (0.703 to 1.332)		0.927 (0.676 to 1.270)	
p-value	0.8409		0.6363	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8498			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.12	-	0.28	-
95% Confidence Interval	-1.037; 1.274	-	-0.885; 1.449	-
p-value	0.8409		0.6360	

Any TEAE with Grade 3 severity	Gestational Age at Birth (weeks)			
	<37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Any TEAE with Grade 3 severity				
Patients with any events [n (%)]	33 (5.9)	25 (4.6)	118 (3.4)	116 (3.4)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.29	-	1.02	-
95% Confidence Interval	0.757; 2.200	-	0.786; 1.324	-
p-value	0.3496		0.8798	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.27	-	1.02	-
95% Confidence Interval	0.767; 2.112	-	0.793; 1.312	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.786 (0.474 to 1.303)		0.981 (0.762 to 1.262)	
p-value	0.3499		0.8798	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4416			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.26	-	0.07	-
95% Confidence Interval	-1.367; 3.885	-	-0.794; 0.926	-
p-value	0.3473		0.8798	

Any TEAE with Grade 3 severity	Weight (kg) at baseline			
	<5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Any TEAE with Grade 3 severity				
Patients with any events [n (%)]	65 (4.3)	65 (4.3)	86 (3.5)	78 (3.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.00	-	1.11	-
95% Confidence Interval	0.702; 1.418	-	0.812; 1.514	-
p-value	0.9908		0.5170	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.00	-	1.10	-
95% Confidence Interval	0.713; 1.397	-	0.817; 1.493	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	1.002 (0.716 to 1.403)		0.905 (0.670 to 1.224)	
p-value	0.9908		0.5170	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6593			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	-0.01	-	0.33	-
95% Confidence Interval	-1.445; 1.428	-	-0.662; 1.317	-
p-value	0.9908		0.5168	

Any TEAE with Grade 3 severity	Region I France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Any TEAE with Grade 3 severity						
Patients with any events [n (%)]	52 (4.8)	59 (5.4)	38 (4.3)	39 (4.4)	61 (3.0)	45 (2.2)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.88	-	0.97	-	1.37	-
95% Confidence Interval	0.599; 1.288	-	0.616; 1.537	-	0.924; 2.017	-
p-value	0.5081		0.9073		0.1179	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.88	-	0.97	-	1.35	-
95% Confidence Interval	0.615; 1.272	-	0.629; 1.508	-	0.926; 1.981	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	1.130 (0.786 to 1.625)		1.026 (0.663 to 1.589)		0.738 (0.505 to 1.080)	
p-value	0.5082		0.9073		0.1180	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.2610					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	-0.63	-	-0.11	-	0.78	-
95% Confidence Interval	-2.480; 1.227	-	-1.996; 1.772	-	-0.194; 1.758	-
p-value	0.5078		0.9073		0.1164	

Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Any Serious TEAE	Gender			
	Male (N=4185)		Female (N=3849)	
	Nirsevimab (N=2078)	No Intervention (N=2107)	Nirsevimab (N=1938)	No Intervention (N=1911)
Any Serious TEAE				
Patients with any events [n (%)]	158 (7.6)	132 (6.3)	104 (5.4)	90 (4.7)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.23	-	1.15	-
95% Confidence Interval	0.969; 1.564	-	0.859; 1.533	-
p-value	0.0887		0.3521	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.21	-	1.14	-
95% Confidence Interval	0.971; 1.517	-	0.865; 1.500	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.824 (0.659 to 1.030)		0.878 (0.667 to 1.155)	
p-value	0.0888		0.3521	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.7269			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.34	-	0.66	-
95% Confidence Interval	-0.201; 2.878	-	-0.725; 2.038	-
p-value	0.0883		0.3515	

Any Serious TEAE	Age (months)					
	<=3 (N=3900)		>3-<=6 (N=1910)		>6 (N=2224)	
	Nirsevimab (N=1947)	No Intervention (N=1953)	Nirsevimab (N=957)	No Intervention (N=953)	Nirsevimab (N=1112)	No Intervention (N=1112)
Any Serious TEAE						
Patients with any events [n (%)]	155 (8.0)	132 (6.8)	44 (4.6)	45 (4.7)	63 (5.7)	45 (4.0)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.19	-	0.97	-	1.42	-
95% Confidence Interval	0.938; 1.519	-	0.635; 1.488	-	0.962; 2.107	-
p-value	0.1510		0.8975		0.0771	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.18	-	0.97	-	1.40	-
95% Confidence Interval	0.942; 1.473	-	0.649; 1.461	-	0.964; 2.034	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.849 (0.679 to 1.062)		1.027 (0.684 to 1.541)		0.714 (0.492 to 1.038)	
p-value	0.1511		0.8975		0.0774	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.4345					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.20	-	-0.12	-	1.62	-
95% Confidence Interval	-0.437; 2.841	-	-2.015; 1.766	-	-0.167; 3.404	-
p-value	0.1505		0.8975		0.0756	

Any Serious TEAE	Start of RSV season			
	Day 1 on or after (N=7997)		Day 1 before (N=37)	
	Nirsevimab (N=3999)	No Intervention (N=3998)	Nirsevimab (N=17)	No Intervention (N=20)
Any Serious TEAE				
Patients with any events [n (%)]	260 (6.5)	222 (5.6)	2 (11.8)	0

Any Serious TEAE	Born in RSV Season			
	Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Any Serious TEAE				
Patients with any events [n (%)]	148 (7.4)	137 (6.8)	114 (5.6)	85 (4.3)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.11	-	1.34	-
95% Confidence Interval	0.871; 1.411	-	1.002; 1.782	-
p-value	0.4000		0.0485	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.10	-	1.32	-
95% Confidence Interval	0.880; 1.377	-	1.002; 1.733	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.908 (0.726 to 1.136)		0.759 (0.577 to 0.998)	
p-value	0.4000		0.0486	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.3203			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.68	-	1.35	-
95% Confidence Interval	-0.907; 2.273	-	0.015; 2.692	-
p-value	0.4000		0.0474	

Any Serious TEAE	Gestational Age at Birth (weeks)			
	<37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Any Serious TEAE				
Patients with any events [n (%)]	52 (9.3)	46 (8.5)	209 (6.1)	174 (5.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.10	-	1.22	-
95% Confidence Interval	0.726; 1.666	-	0.990; 1.497	-
p-value	0.6549		0.0627	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.09	-	1.20	-
95% Confidence Interval	0.746; 1.592	-	0.990; 1.464	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.917 (0.628 to 1.340)		0.831 (0.683 to 1.010)	
p-value	0.6549		0.0627	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.6481			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.77	-	1.03	-
95% Confidence Interval	-2.588; 4.119	-	-0.053; 2.122	-
p-value	0.6545		0.0623	

Any Serious TEAE	Weight (kg) at baseline			
	<5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Any Serious TEAE				
Patients with any events [n (%)]	137 (9.0)	117 (7.7)	125 (5.0)	105 (4.2)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.19	-	1.20	-
95% Confidence Interval	0.916; 1.534	-	0.922; 1.569	-
p-value	0.1960		0.1725	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.17	-	1.19	-
95% Confidence Interval	0.923; 1.480	-	0.926; 1.537	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.856 (0.676 to 1.084)		0.838 (0.651 to 1.080)	
p-value	0.1961		0.1726	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9076			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	1.30	-	0.81	-
95% Confidence Interval	-0.666; 3.261	-	-0.353; 1.975	-
p-value	0.1954		0.1720	

Any Serious TEAE	Region I					
	France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Any Serious TEAE						
Patients with any events [n (%)]	71 (6.6)	69 (6.3)	68 (7.6)	50 (5.6)	123 (6.0)	103 (5.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.04	-	1.39	-	1.21	-
95% Confidence Interval	0.735; 1.458	-	0.953; 2.027	-	0.921; 1.578	-
p-value	0.8436		0.0876		0.1740	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	1.03	-	1.36	-	1.19	-
95% Confidence Interval	0.750; 1.423	-	0.955; 1.936	-	0.925; 1.539	-
Reversed Risk Ratio (95% CI) vs No intervention	0.968 (0.703 to 1.334)		0.735 (0.517 to 1.047)		0.838 (0.650 to 1.081)	
p-value	0.8436		0.0879		0.1741	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.5241					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.21	-	2.02	-	0.98	-
95% Confidence Interval	-1.859; 2.275	-	-0.286; 4.318	-	-0.429; 2.380	-
p-value	0.8436		0.0862		0.1733	

Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Any TEAEs of Special Interest	Gender			
	Male (N=4185)		Female (N=3849)	
	Nirsevimab (N=2078)	No Intervention (N=2107)	Nirsevimab (N=1938)	No Intervention (N=1911)
Any TEAEs of Special Interest				
Patients with any events [n (%)]	6 (0.3)	3 (0.1)	5 (0.3)	0

Any TEAEs of Special Interest	Age (months)					
	<=3 (N=3900)		>3-<=6 (N=1910)		>6 (N=2224)	
	Nirsevimab (N=1947)	No Intervention (N=1953)	Nirsevimab (N=957)	No Intervention (N=953)	Nirsevimab (N=1112)	No Intervention (N=1112)
Any TEAEs of Special Interest						
Patients with any events [n (%)]	3 (0.2)	1 (<0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.4)	1 (<0.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.01	-	2.99	-	5.02	-
95% Confidence Interval	0.313; 28.985	-	0.311; 28.831	-	0.585; 43.021	-
p-value	0.3398		0.3427		0.1412	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	3.01	-	2.99	-	5.00	-
95% Confidence Interval	0.313; 28.904	-	0.311; 28.669	-	0.585; 42.728	-
p-value	0.3399		0.3429		0.1415	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9323					
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]						
Estimate	0.10	-	0.21	-	0.36	-
95% Confidence Interval	-0.098; 0.304	-	-0.201; 0.618	-	-0.071; 0.791	-
p-value	0.3159		0.3182		0.1018	

Any TEAEs of Special Interest	Start of RSV season			
	Day 1 on or after (N=7997)		Day 1 before (N=37)	
	Nirsevimab (N=3999)	No Intervention (N=3998)	Nirsevimab (N=17)	No Intervention (N=20)
Any TEAEs of Special Interest				
Patients with any events [n (%)]	11 (0.3)	3 (<0.1)	0	0

Any TEAEs of Special Interest	Born in RSV Season			
	Infants born in season (N=4012)		Infants born before (N=4022)	
	Nirsevimab (N=1987)	No Intervention (N=2025)	Nirsevimab (N=2029)	No Intervention (N=1993)
Any TEAEs of Special Interest				
Patients with any events [n (%)]	3 (0.2)	1 (<0.1)	8 (0.4)	2 (0.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	3.06	-	3.94	-
95% Confidence Interval	0.318; 29.447	-	0.836; 18.580	-
p-value	0.3329		0.0831	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	3.06	-	3.93	-
95% Confidence Interval	0.318; 29.367	-	0.835; 18.479	-
p-value	0.3329		0.0832	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.8577			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.10	-	0.29	-
95% Confidence Interval	-0.095; 0.298	-	-0.012; 0.600	-
p-value	0.3102		0.0598	

Any TEAEs of Special Interest	Gestational Age at Birth (weeks)			
	<37 (N=1104)		>=37 (N=6852)	
	Nirsevimab (N=562)	No Intervention (N=542)	Nirsevimab (N=3422)	No Intervention (N=3430)
Any TEAEs of Special Interest				
Patients with any events [n (%)]	2 (0.4)	0	9 (0.3)	3 (<0.1)

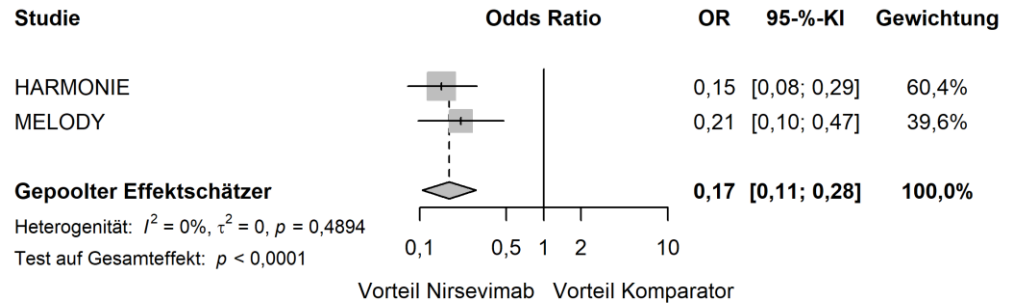
Any TEAEs of Special Interest	Weight (kg) at baseline			
	<5 (N=3045)		>=5 (N=4989)	
	Nirsevimab (N=1524)	No Intervention (N=1521)	Nirsevimab (N=2492)	No Intervention (N=2497)
Any TEAEs of Special Interest				
Patients with any events [n(%)]	4 (0.3)	1 (<0.1)	7 (0.3)	2 (<0.1)
Odds Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	4.00	-	3.51	-
95% Confidence Interval	0.447; 35.829	-	0.729; 16.932	-
p-value	0.2152		0.1172	
Risk Ratio (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	3.99	-	3.51	-
95% Confidence Interval	0.447; 35.676	-	0.729; 16.865	-
p-value	0.2154		0.1174	
Treatment-by-subgroup p-value of RR [b]	0.9249			
Risk Difference (95% CI) vs No intervention [a]				
Estimate	0.20	-	0.20	-
95% Confidence Interval	-0.091; 0.484	-	-0.035; 0.436	-
p-value	0.1797		0.0948	

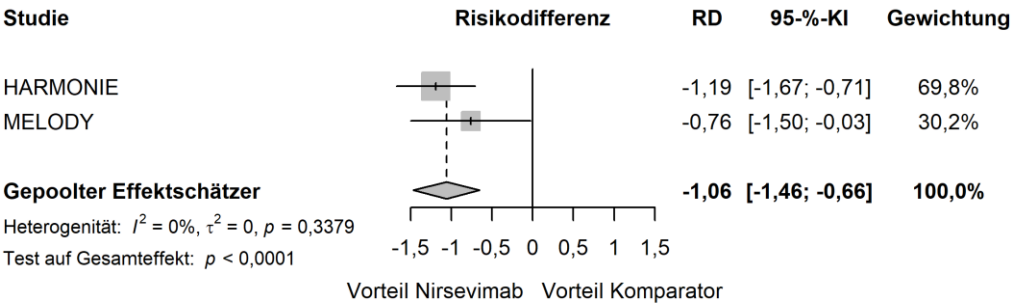
Any TEAEs of Special Interest	Region I					
	France (N=2170)		Germany (N=1786)		United Kingdom (N=4078)	
	Nirsevimab (N=1083)	No Intervention (N=1087)	Nirsevimab (N=893)	No Intervention (N=893)	Nirsevimab (N=2040)	No Intervention (N=2038)
Any TEAEs of Special Interest						
Patients with any events [n (%)]	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0	10 (0.5)	2 (<0.1)

Anhang 4-H: Ergebnisse der meta-analytischen Auswertung

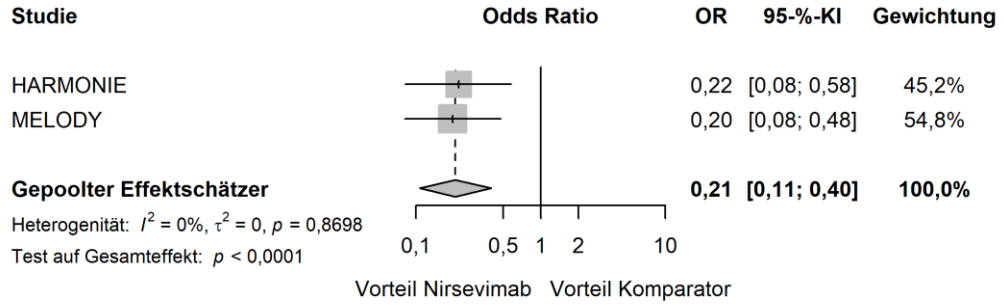
Anhang 4-H1: Forest Plots für die Effektschätzer Odds Ratio und Risikodifferenz

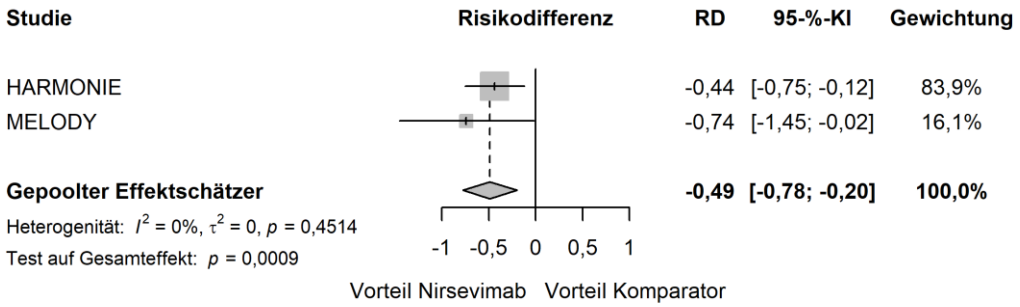
Morbidität: Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung



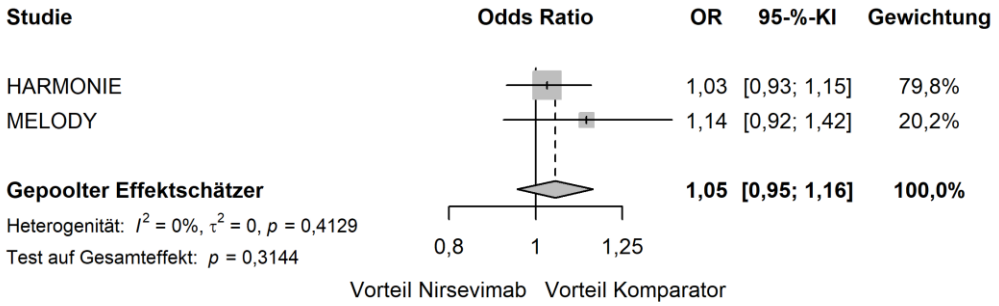


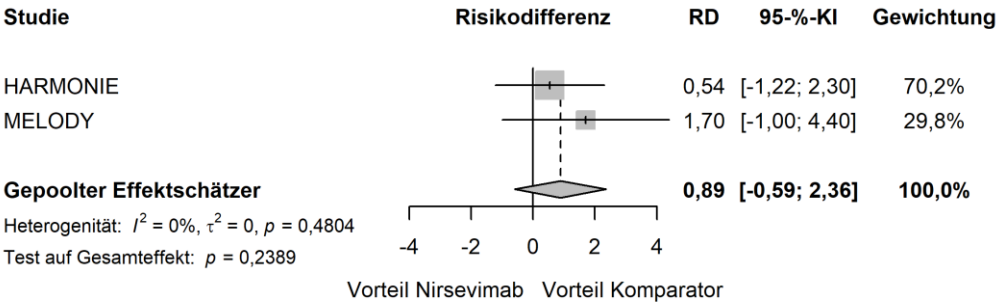
Morbidität: Sehr schwere Respiratorisches-Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege



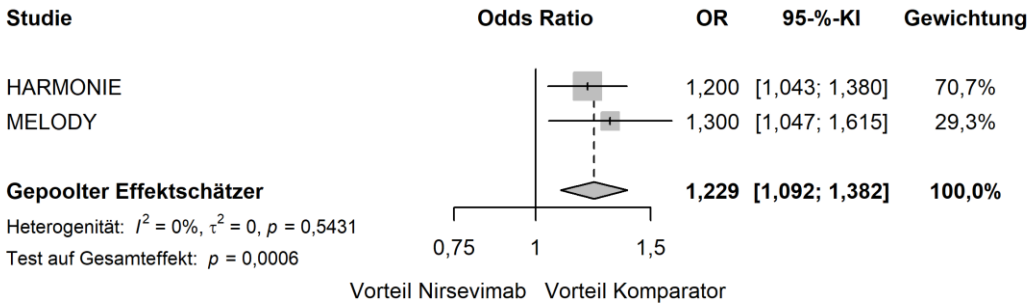


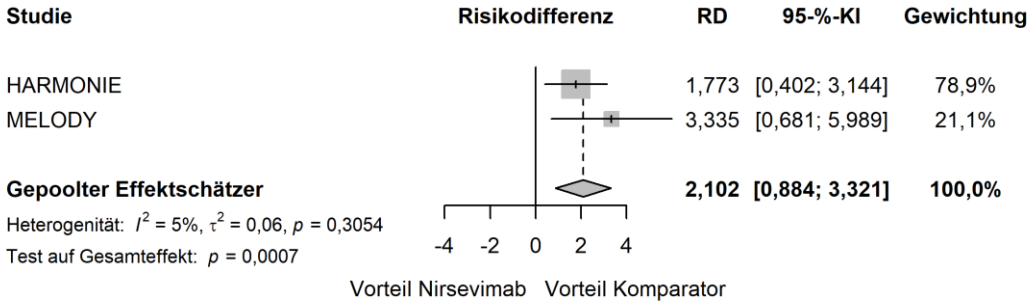
Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse



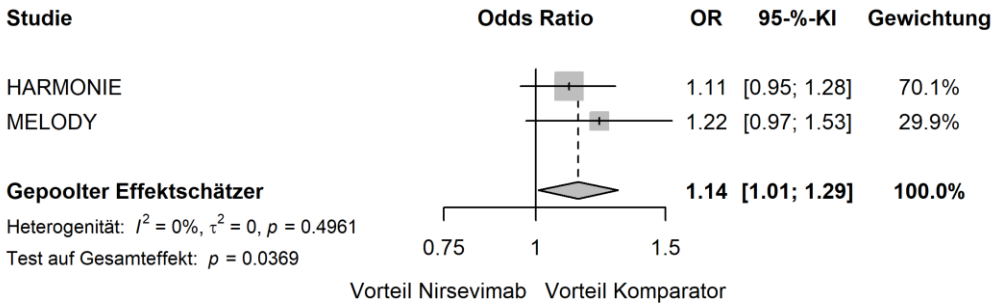


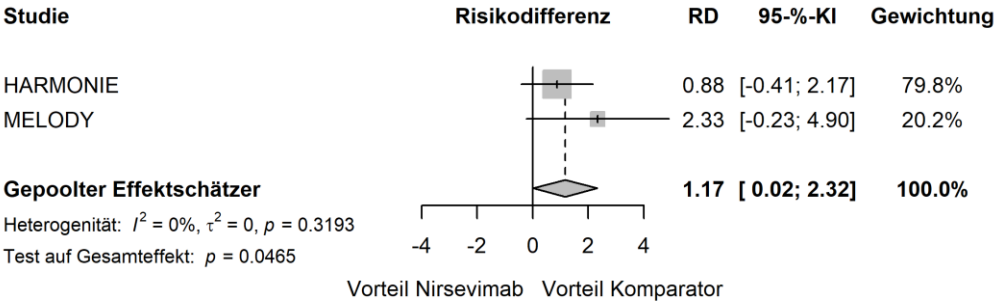
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher)



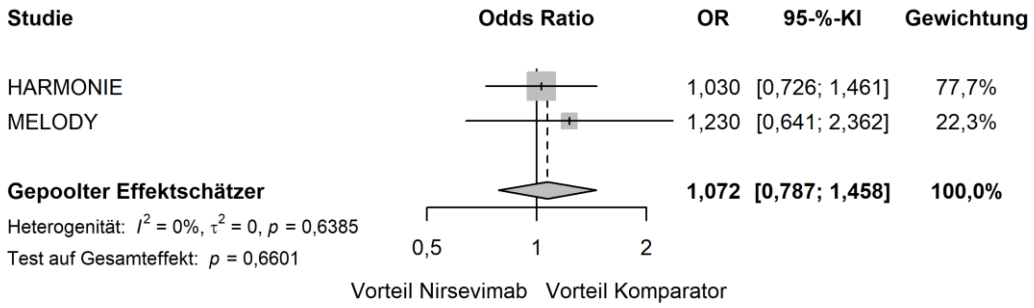


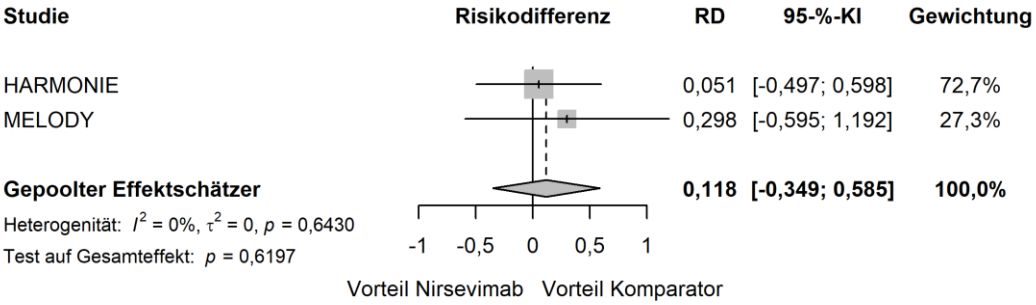
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT („Fieber“)



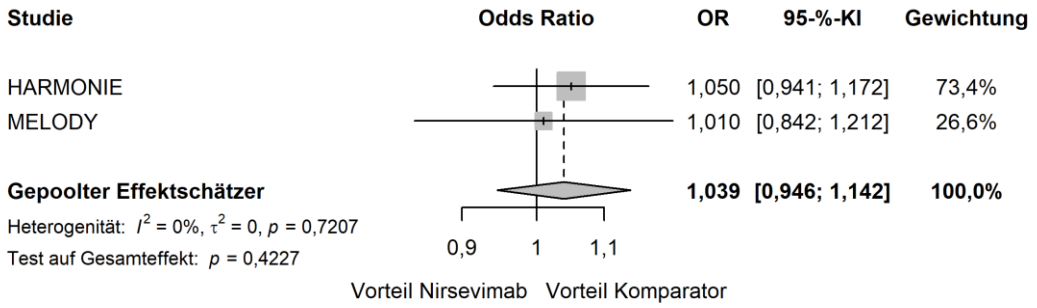


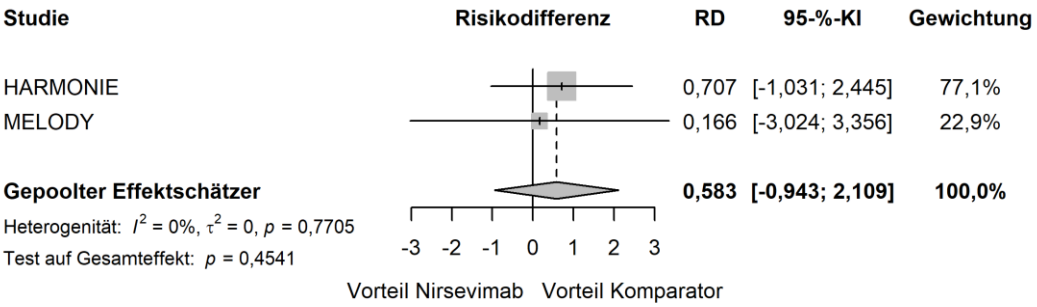
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Augenerkrankungen“) und PT (jeglicher)



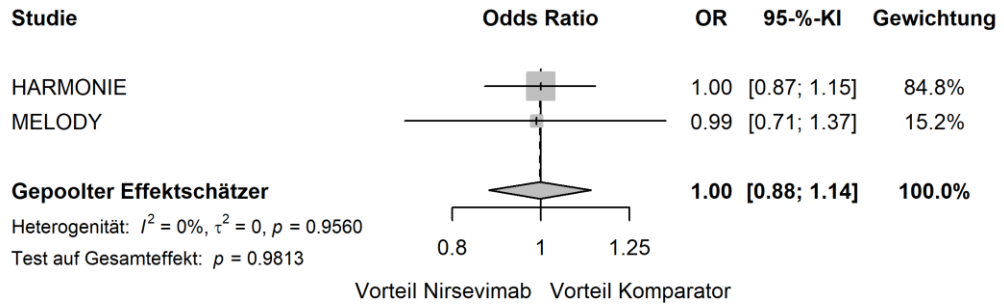


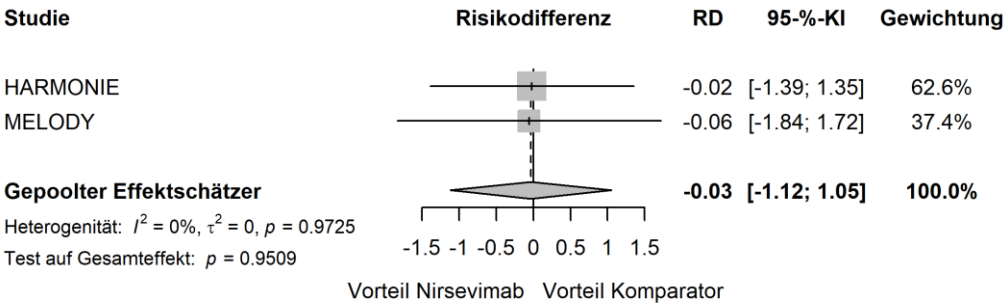
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT (jeglicher)



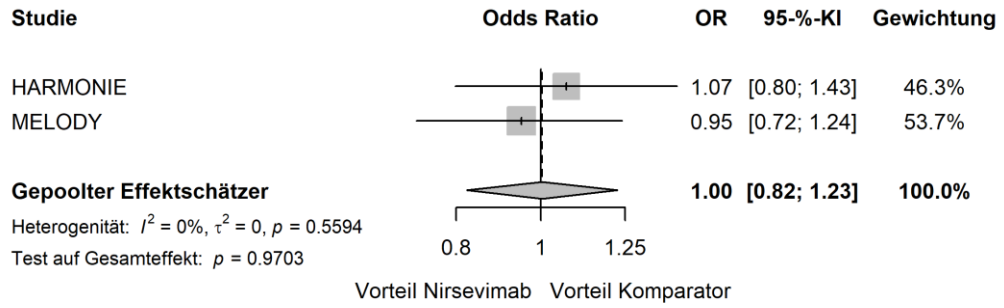


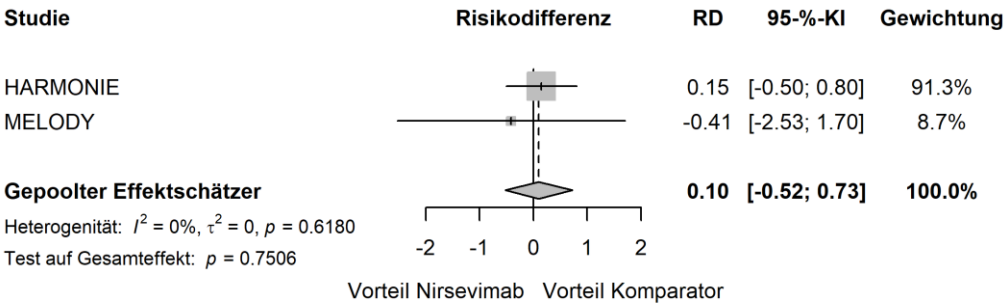
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Husten“)



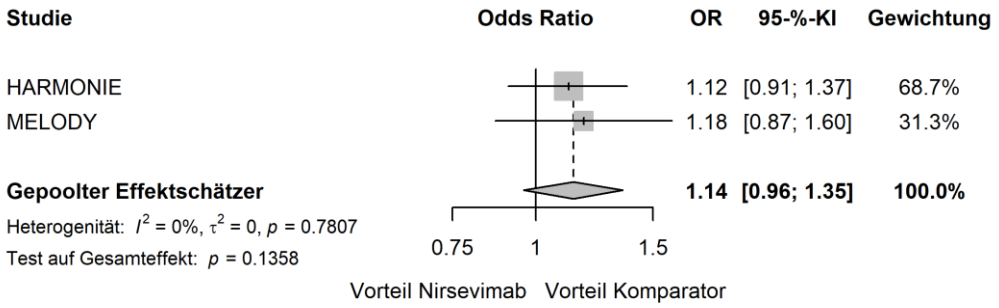


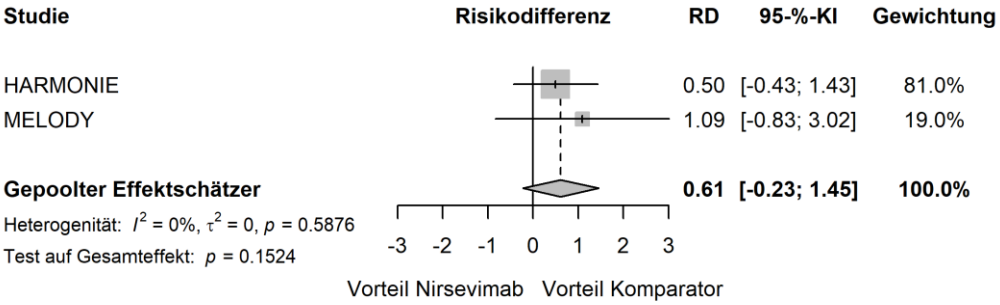
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Nasenverstopfung“)



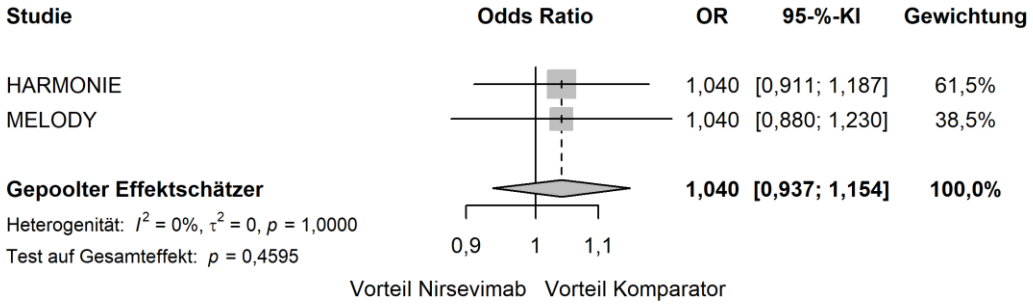


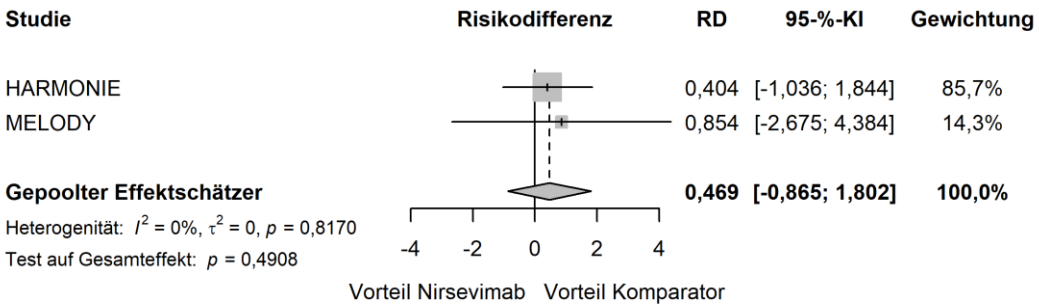
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“) und PT („Rhinorrhö“)



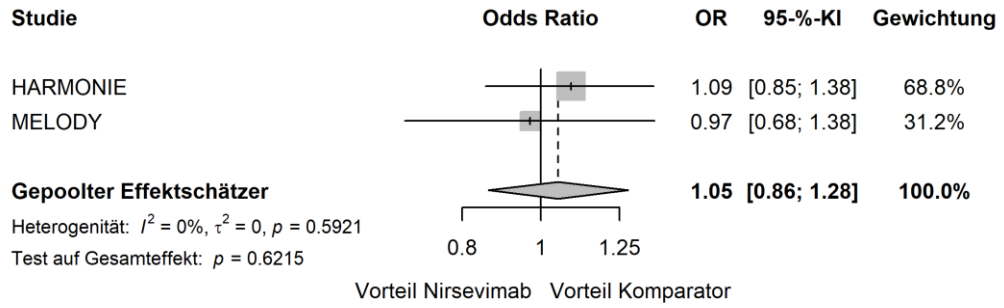


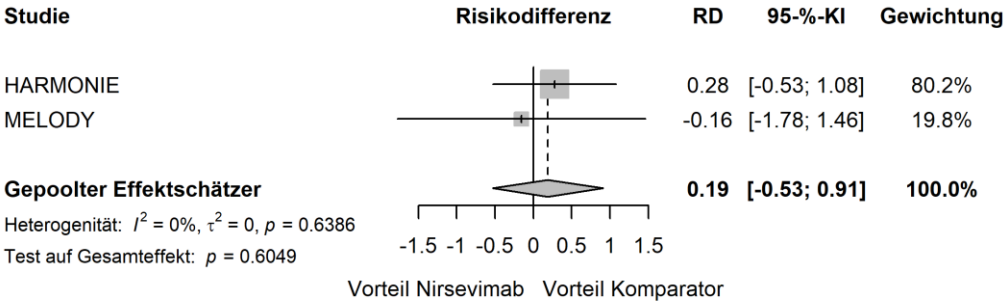
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT (jeglicher)



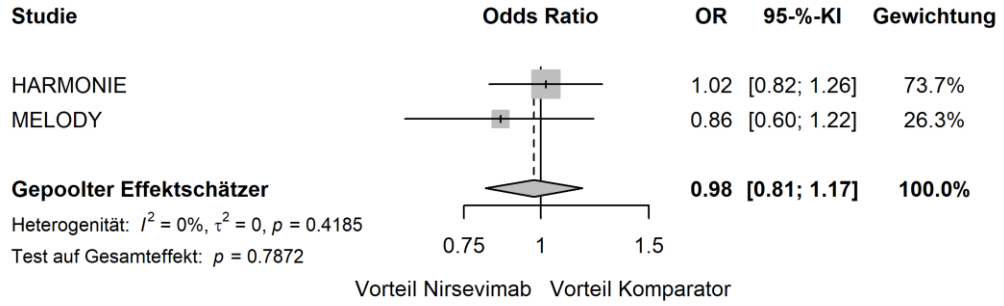


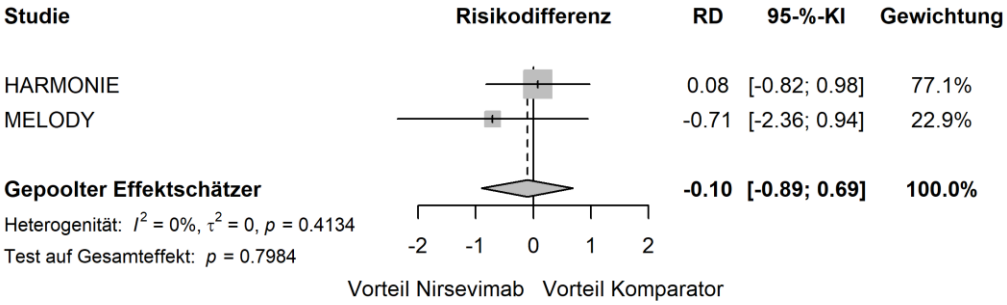
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Ausschlag“)



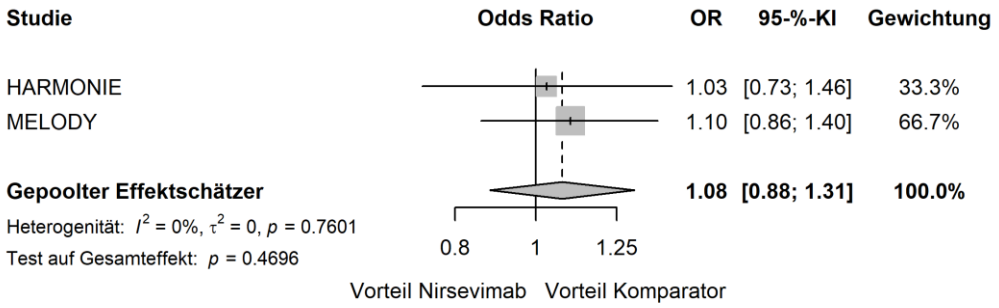


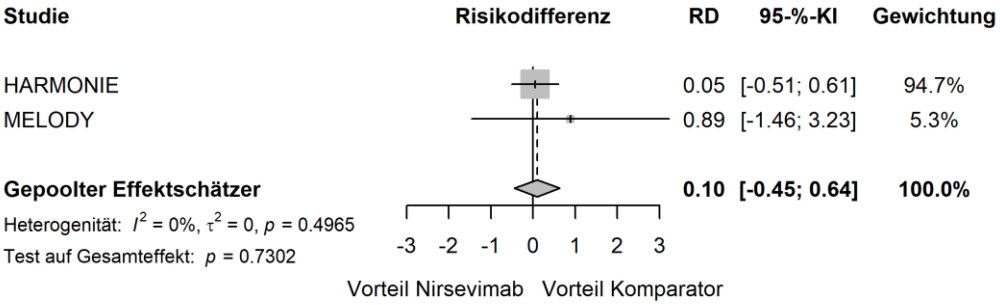
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Ekzem“)



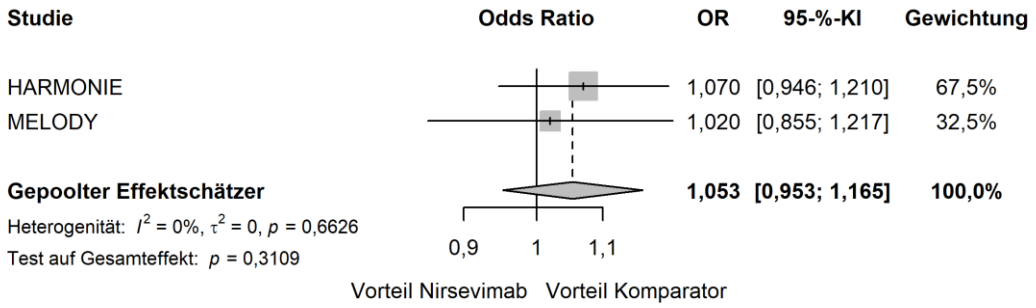


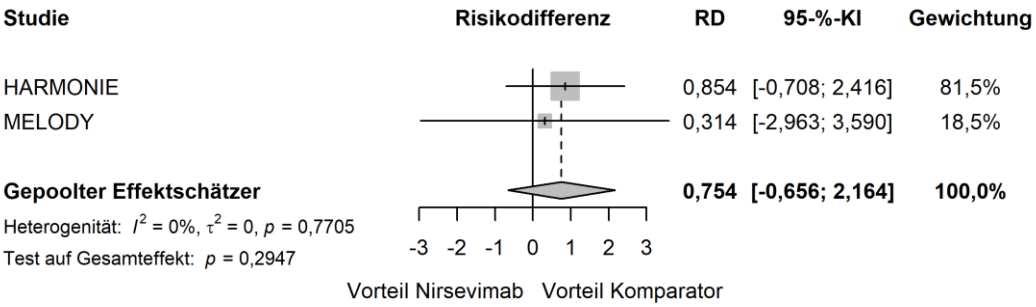
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) und PT („Windeldermatitis“)



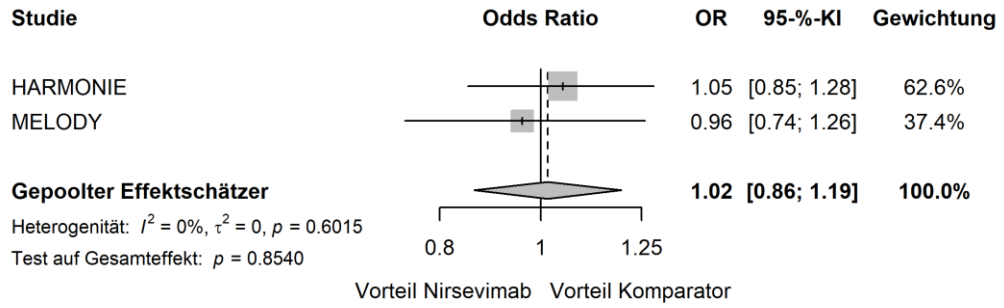


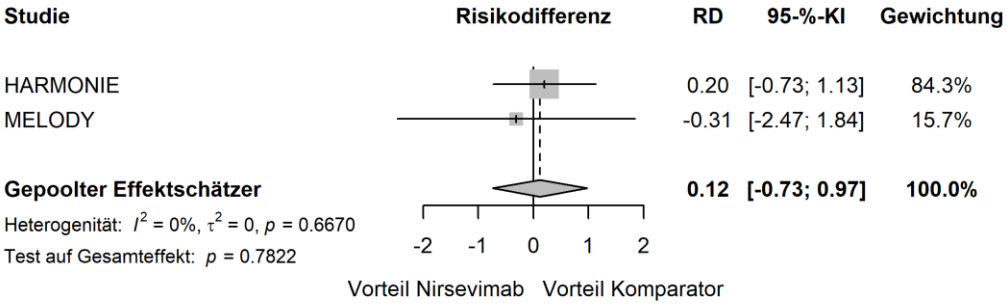
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT (jeglicher)



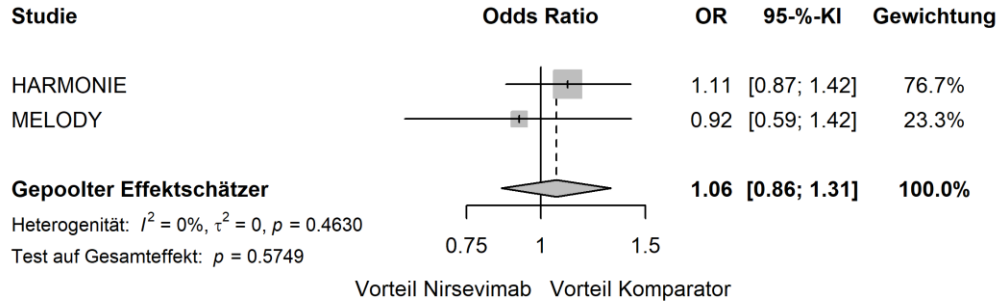


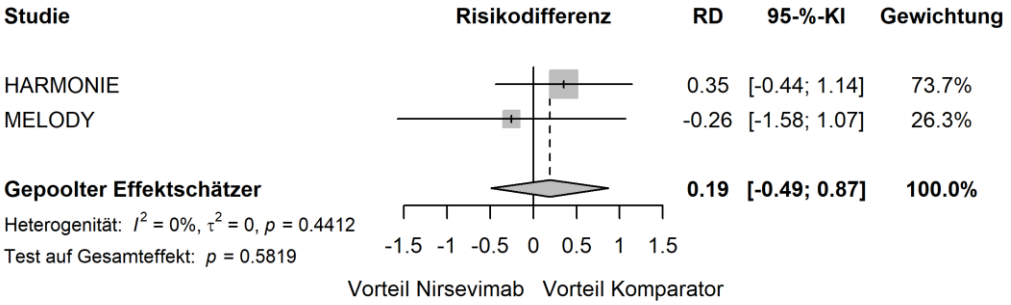
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Diarrhö“)



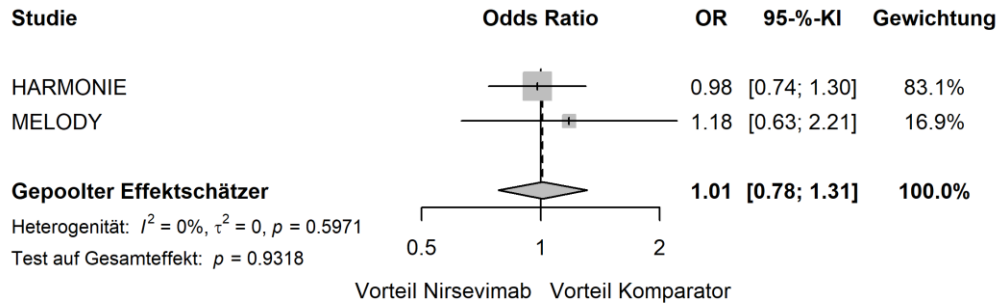


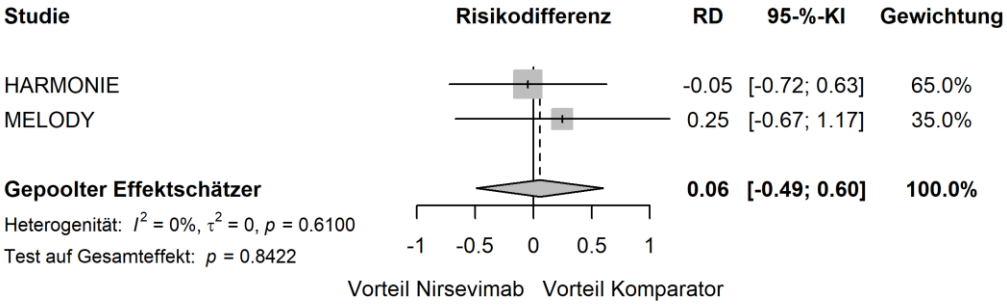
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Erbrechen“)



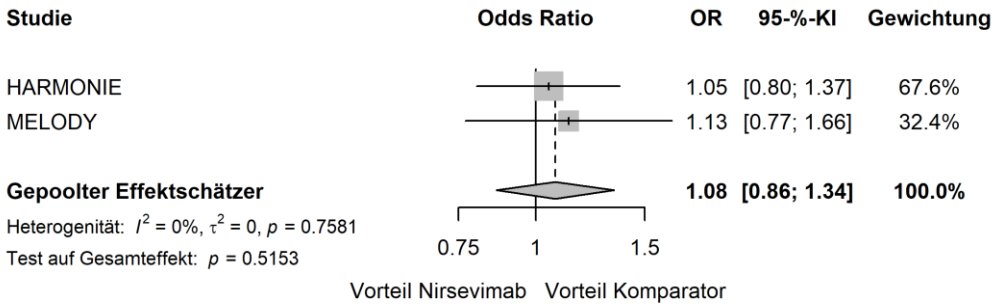


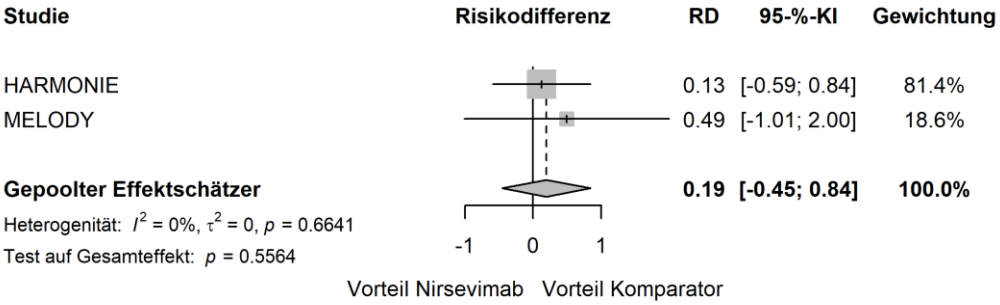
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Gastroösophageale Refluxerkrankung“)



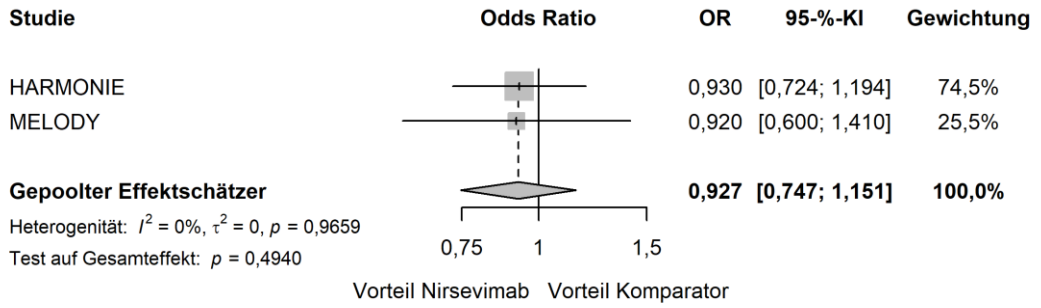


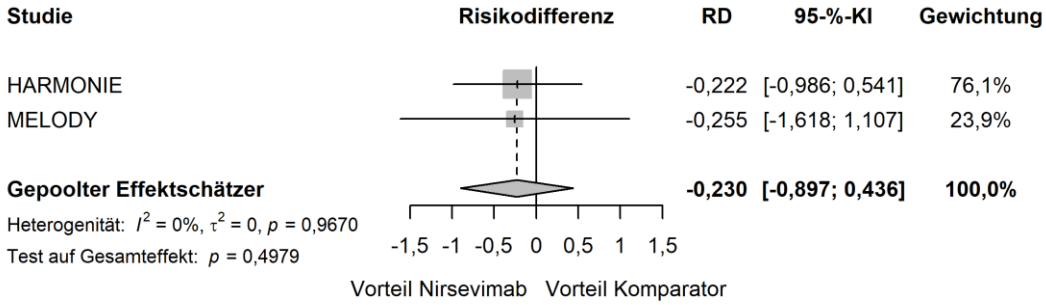
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) und PT („Obstipation“)



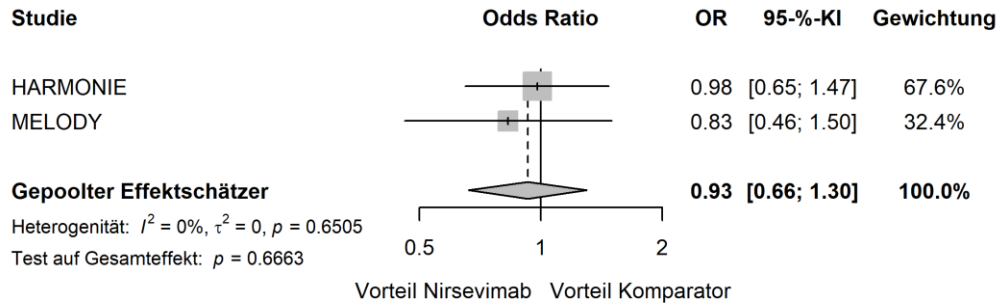


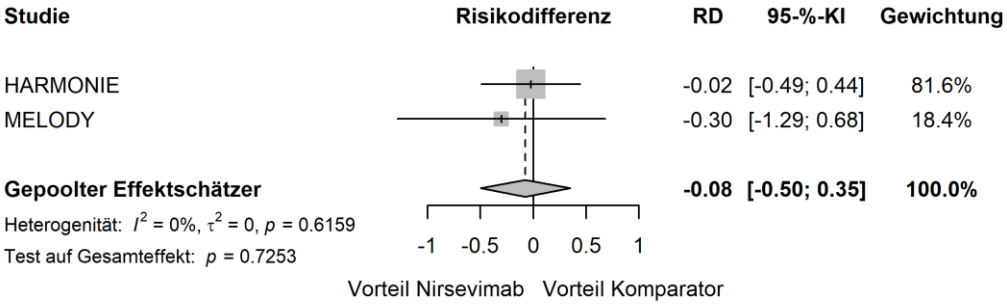
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Immunsystems“) und PT (jeglicher)



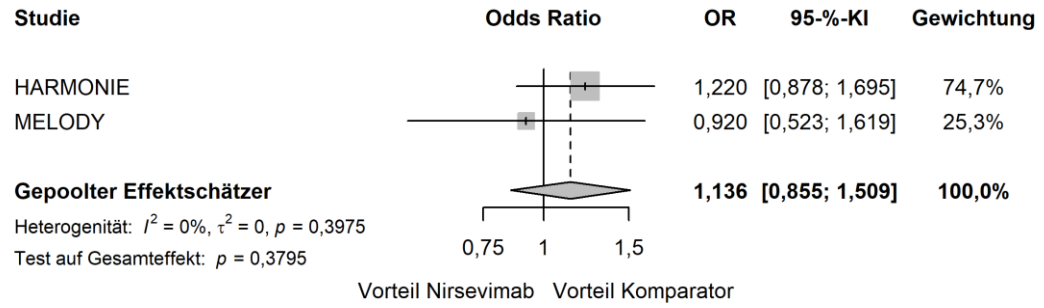


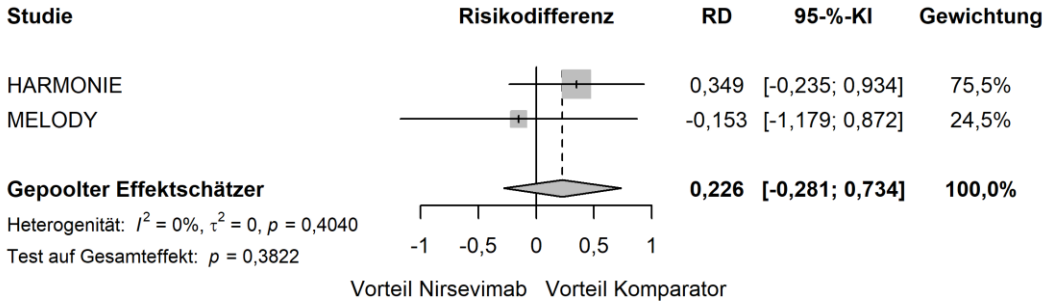
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Immunsystems“) und PT („Nahrungsmittelallergie“)



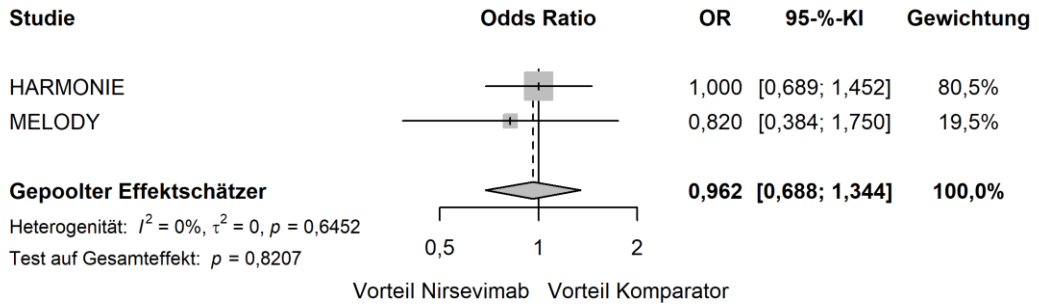


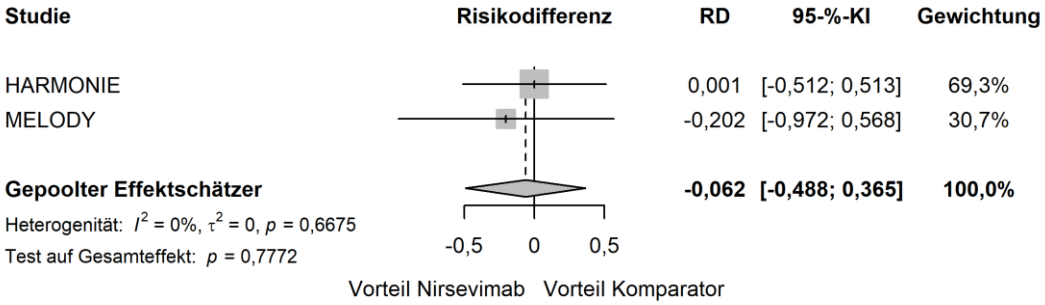
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Nervensystems“) und PT (jeglicher)



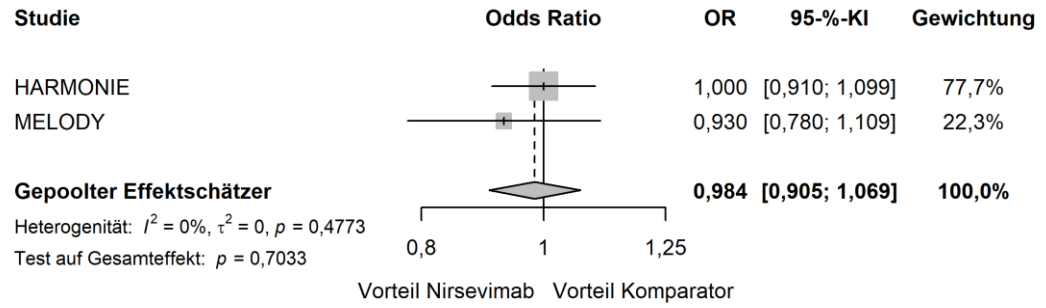


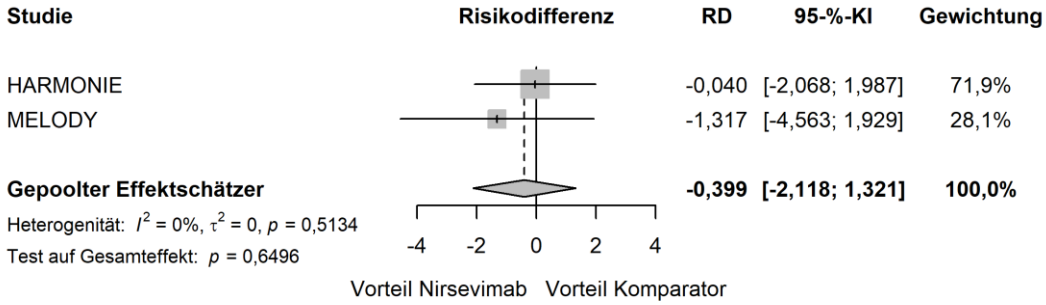
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“) und PT (jeglicher)



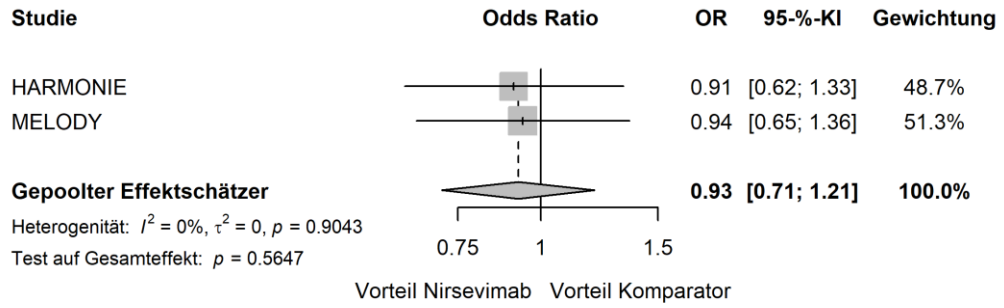


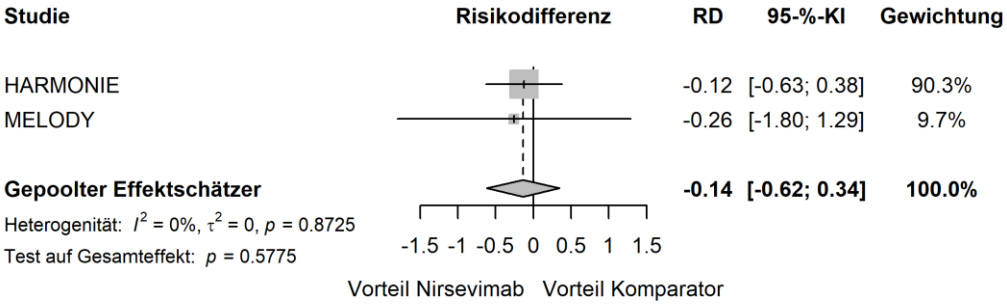
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher)



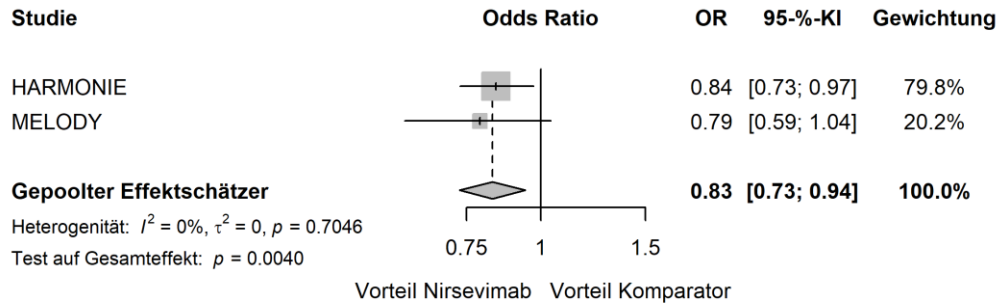


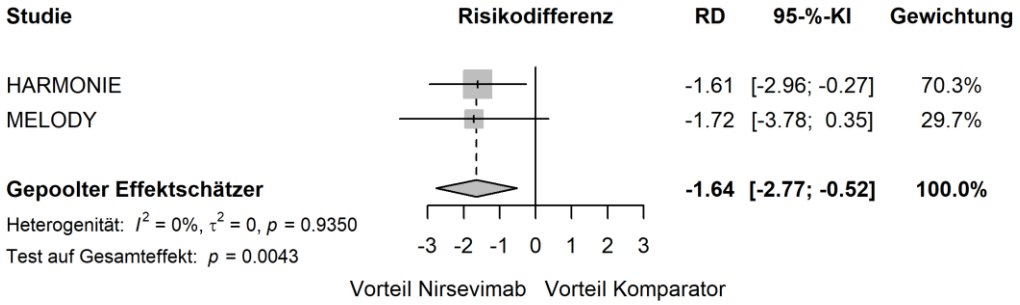
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Akute Otitis media“)



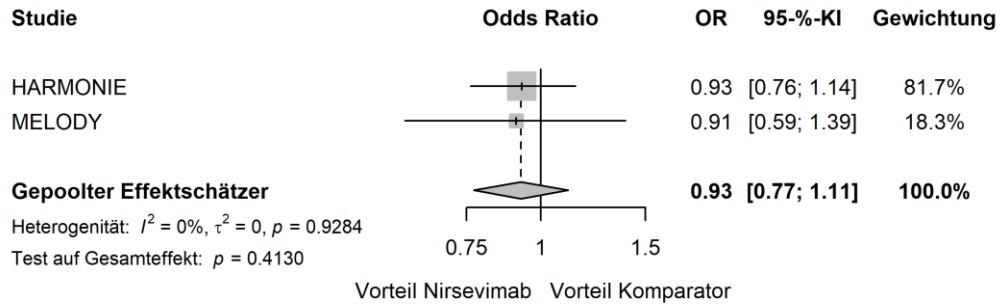


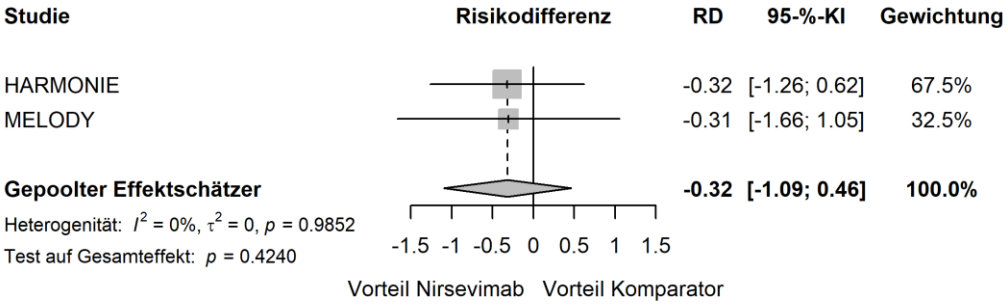
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchiolitis“)



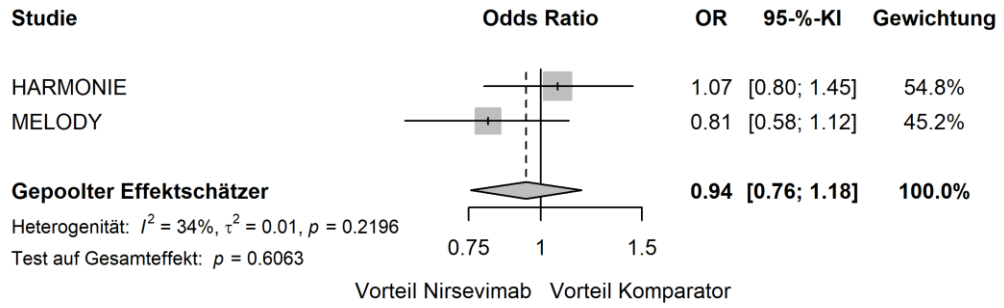


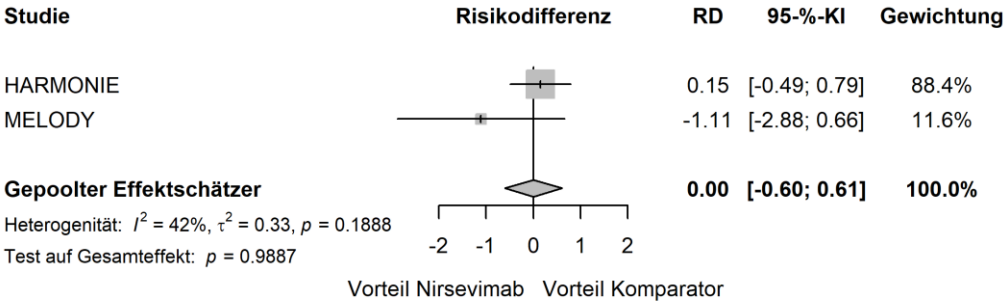
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Bronchitis“)



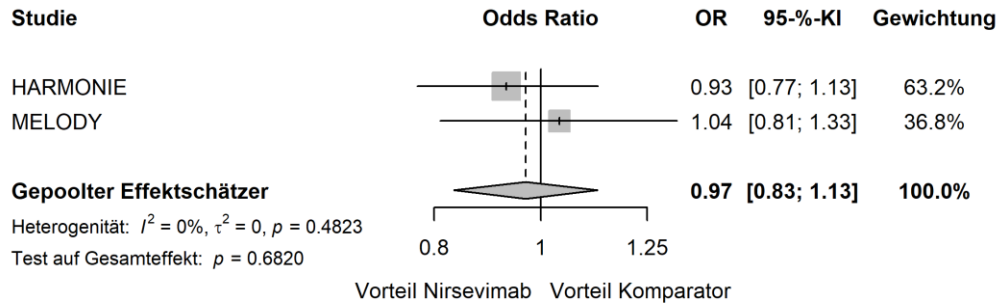


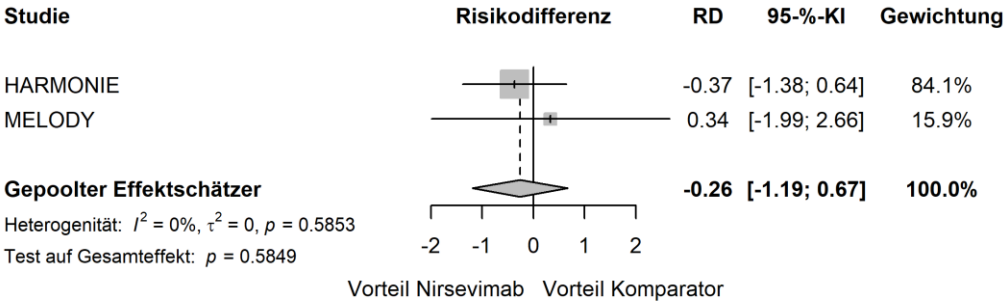
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („COVID-19“)



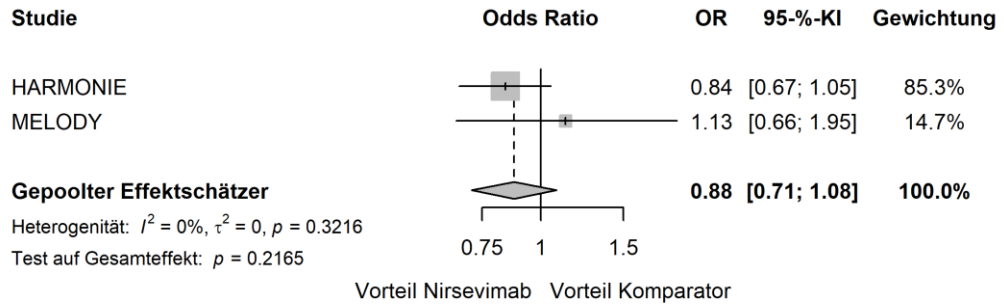


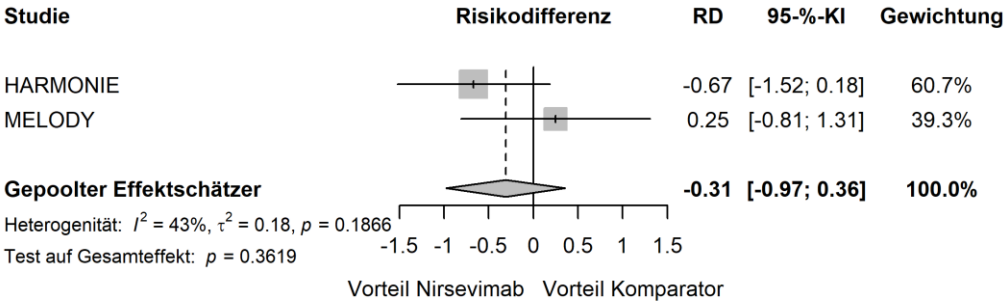
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Gastroenteritis“)



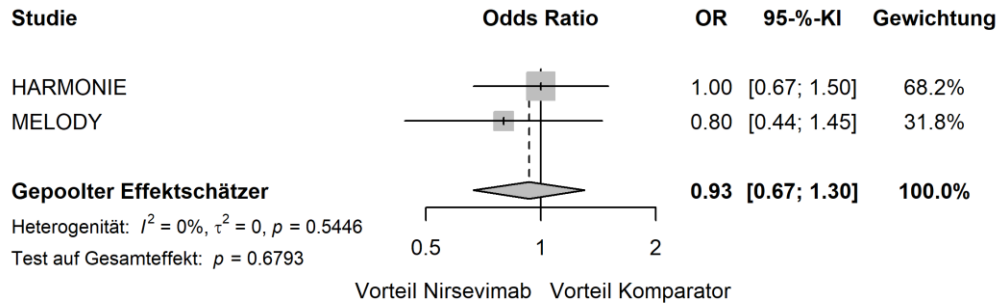


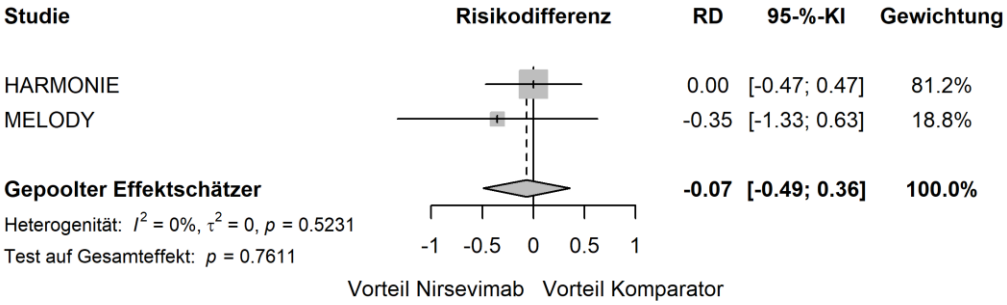
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Hand-Fuß-Mund-Krankheit“)



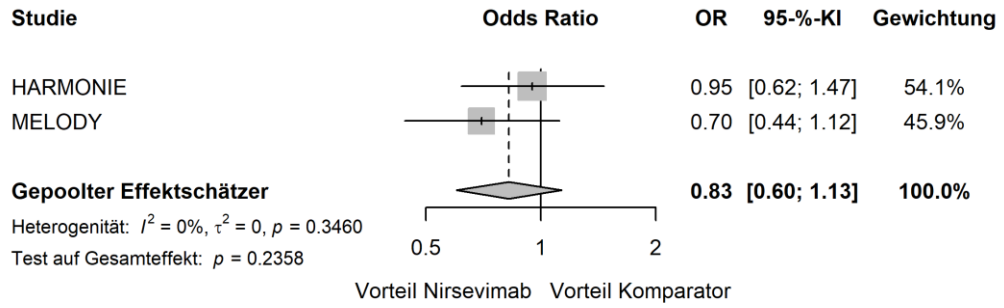


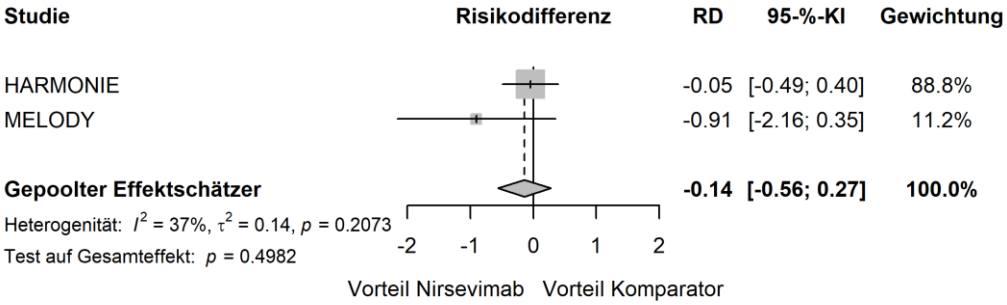
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Harnwegsinfektion“)



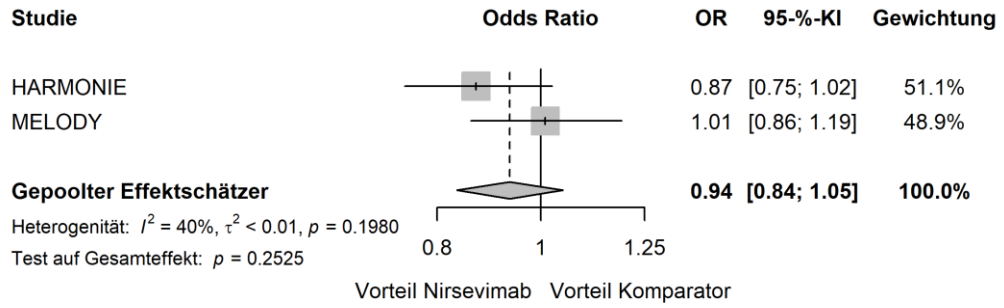


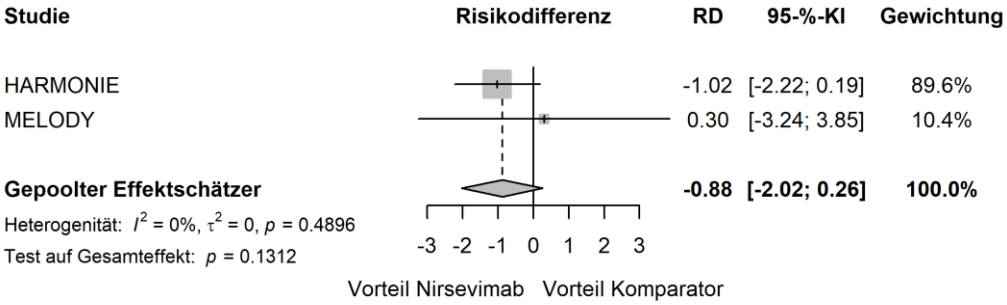
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Impetigo“)



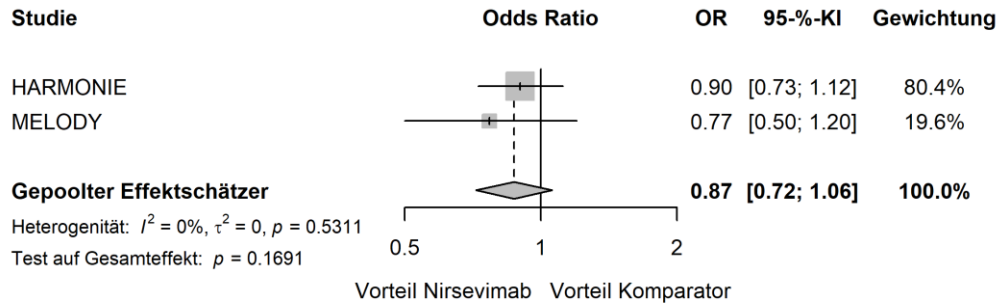


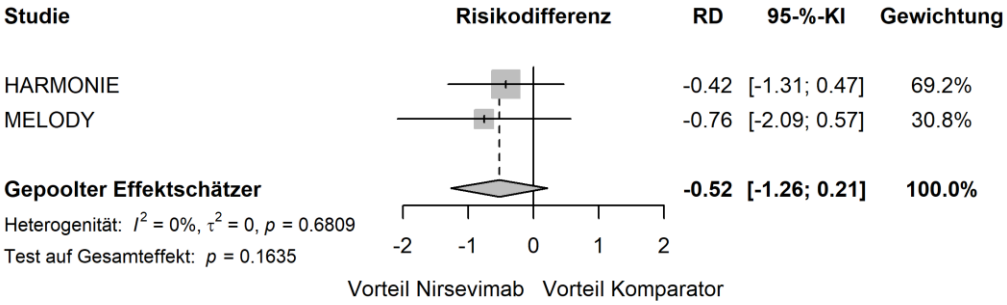
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Infektion der oberen Atemwege“)



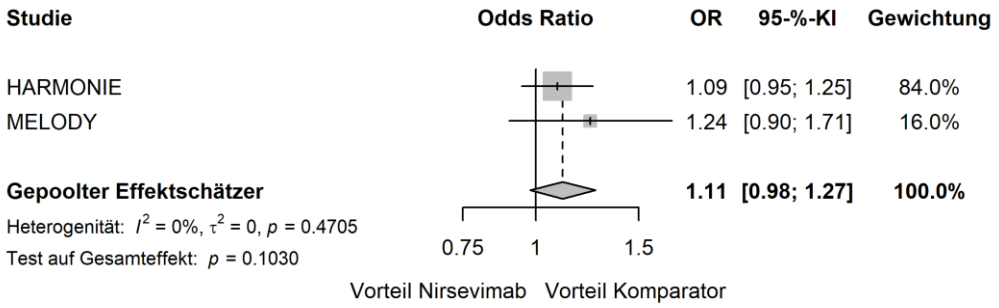


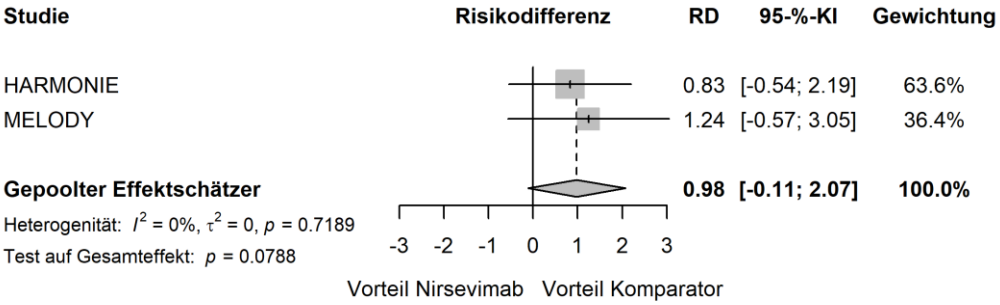
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Infektion der unteren Atemwege“)



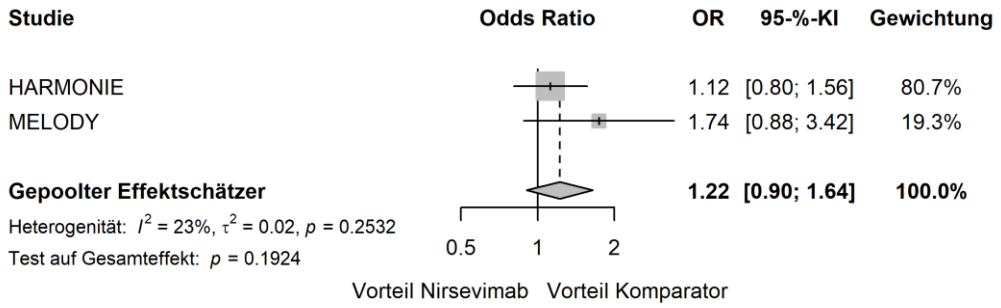


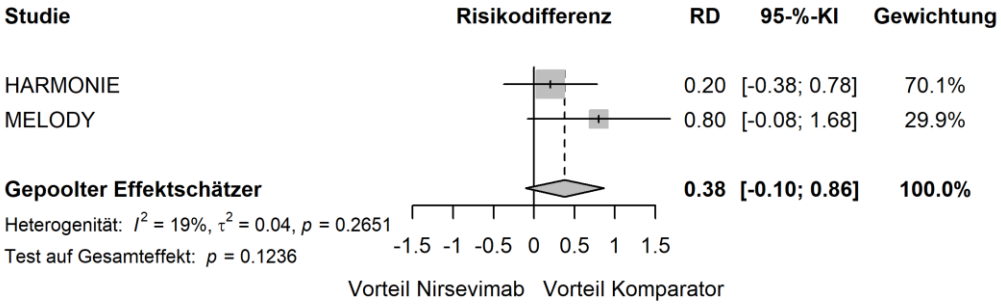
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Konjunktivitis“)



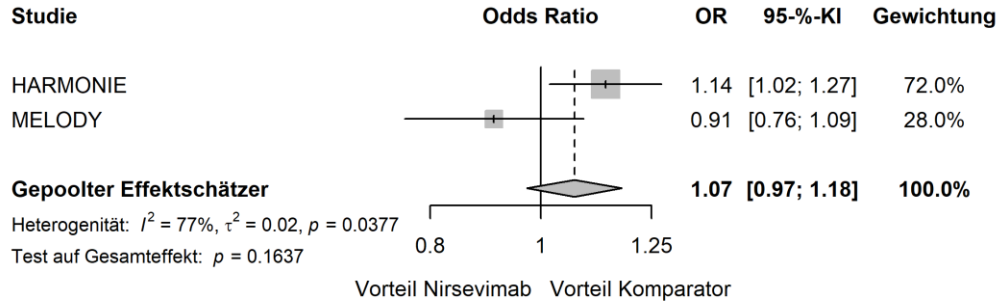


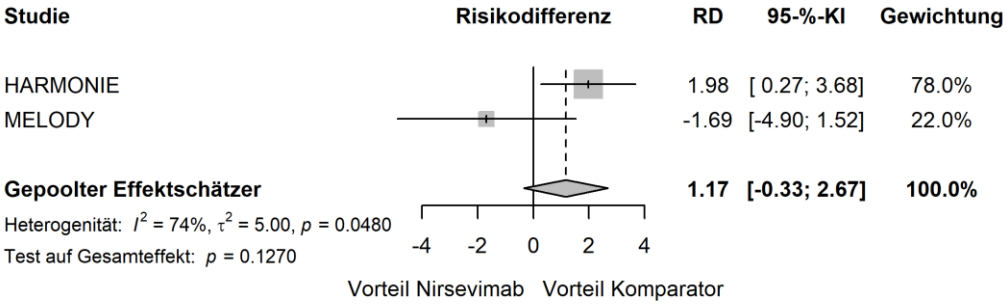
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Laryngitis“)



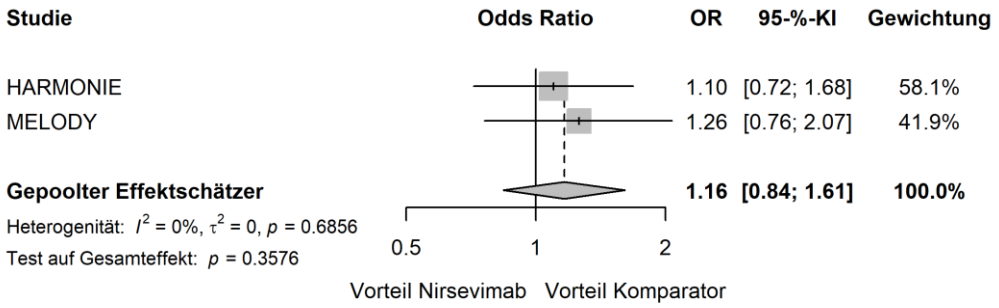


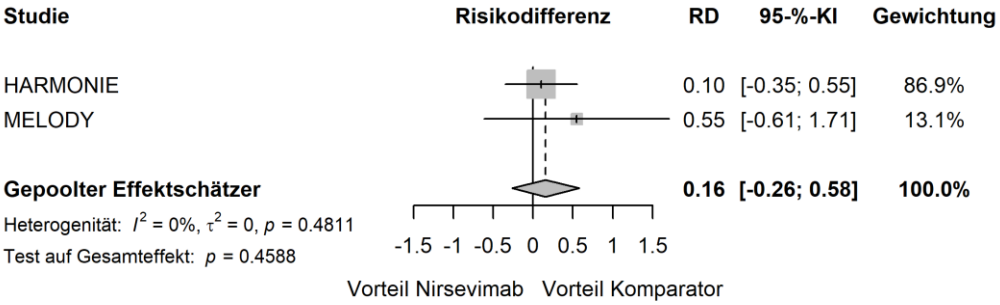
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Nasopharyngitis“)



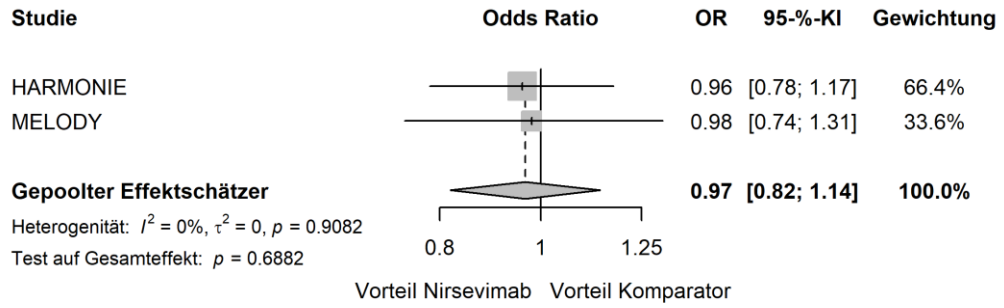


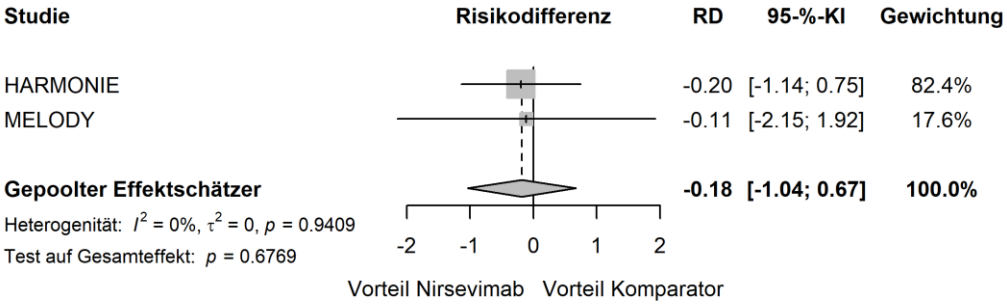
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Orale Candidose“)



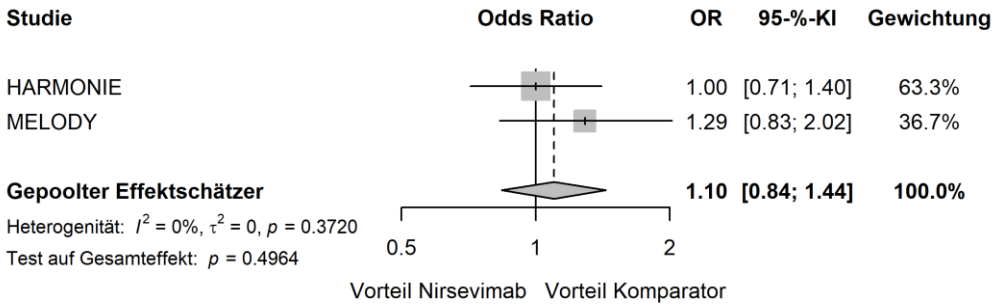


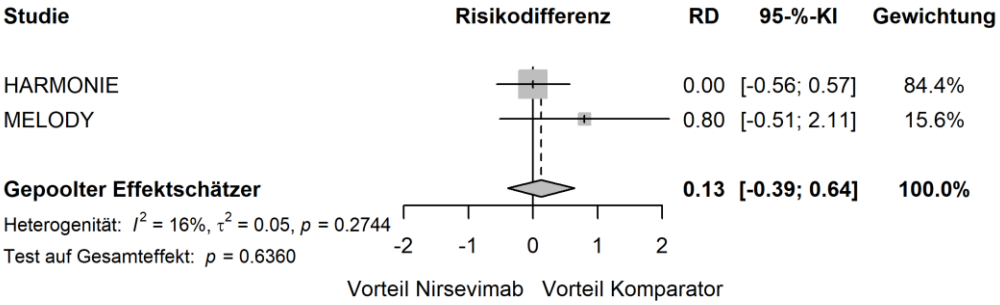
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Otitis media“)



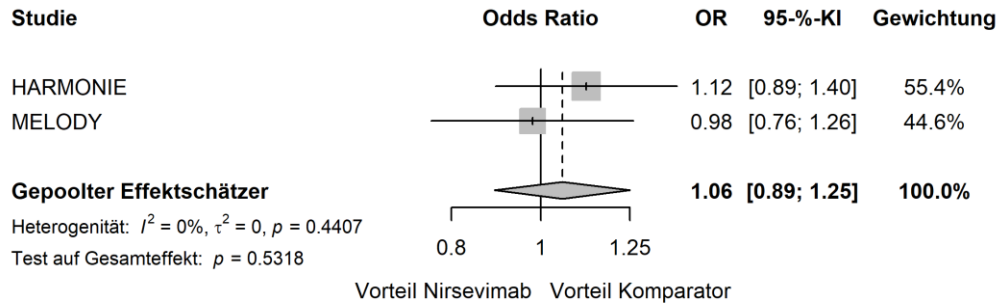


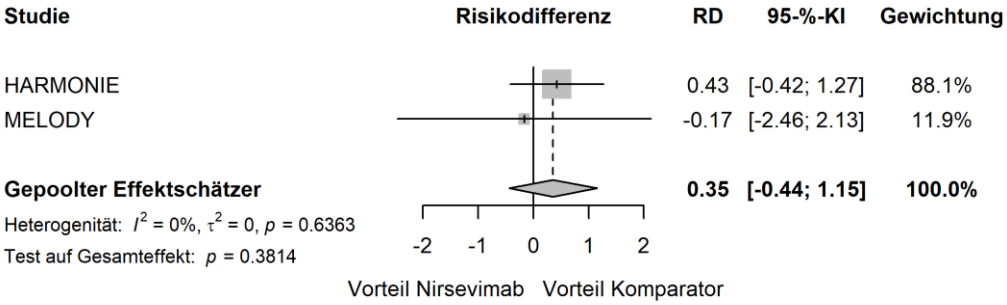
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Pharyngitis“)



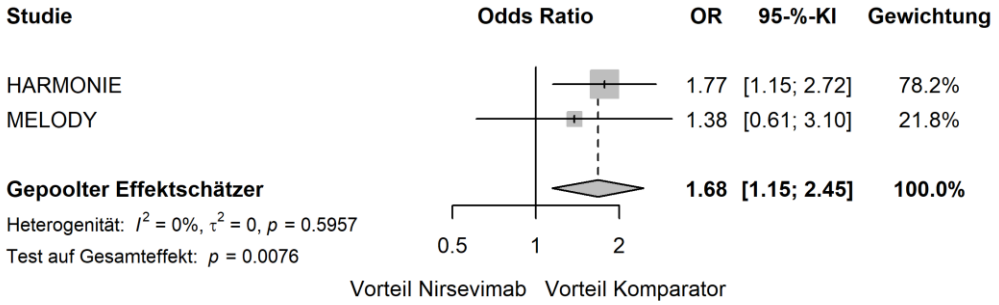


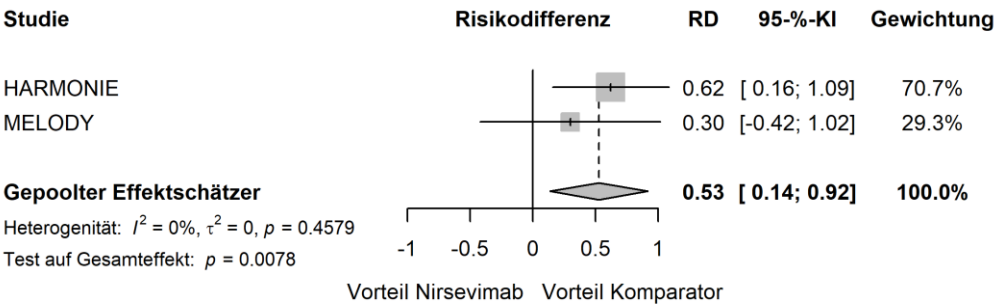
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Rhinitis“)



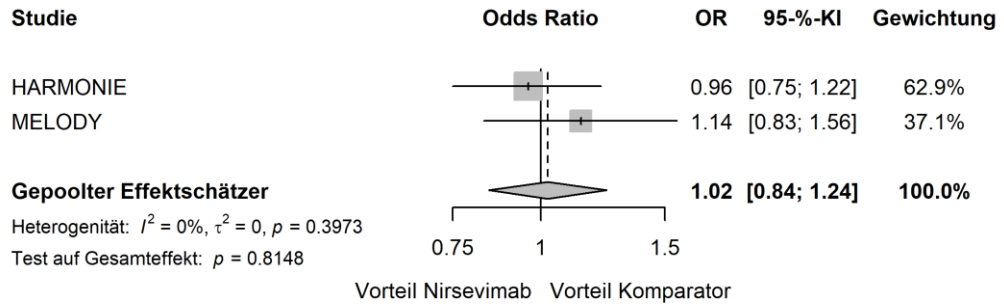


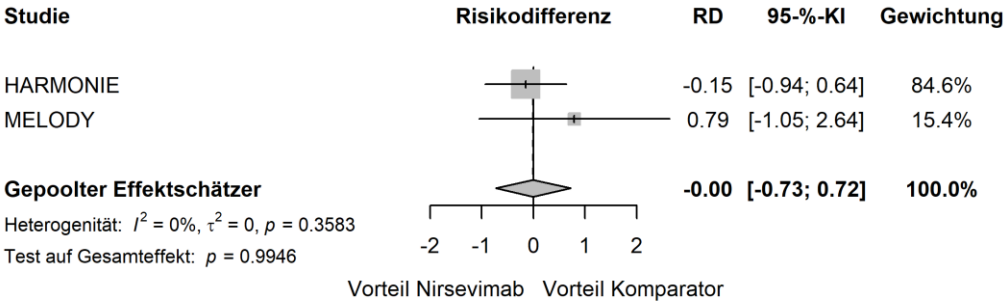
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virale Gastroenteritis“)



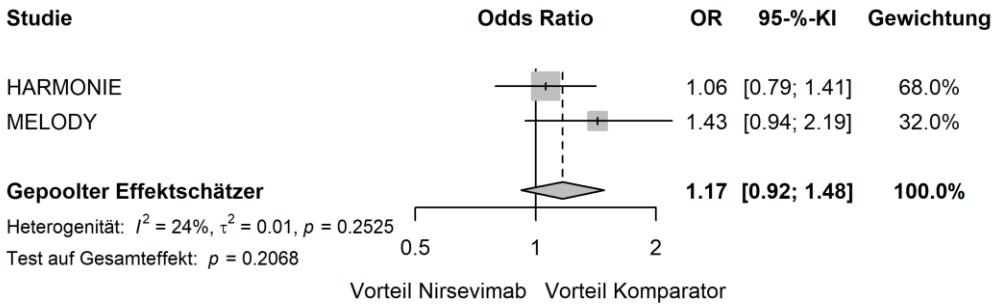


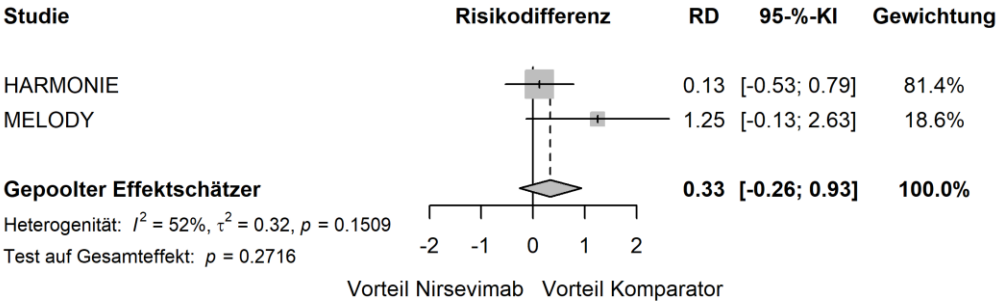
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virale Infektion der oberen Atemwege“)



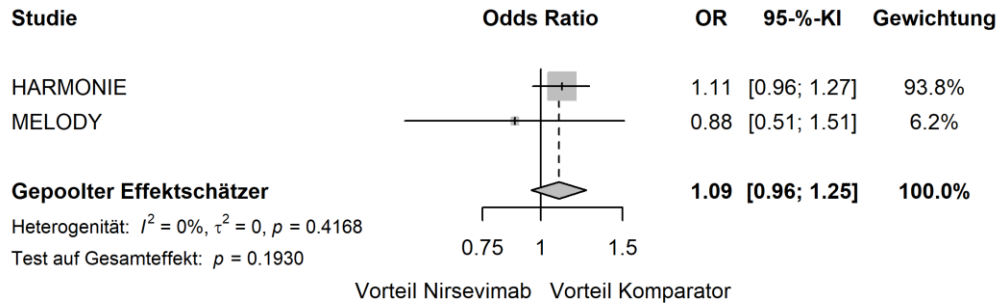


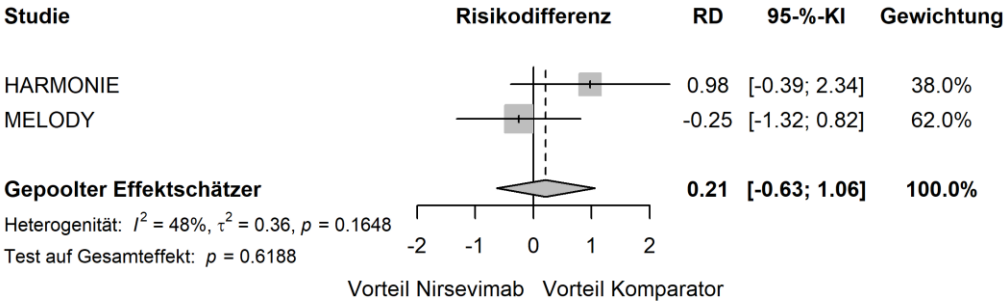
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Viraler Hautausschlag“)



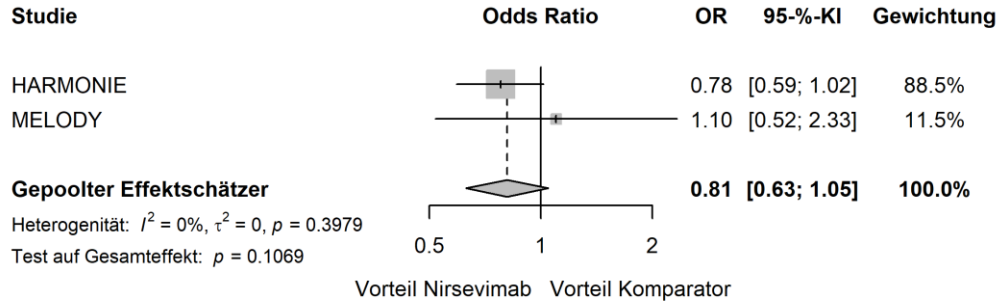


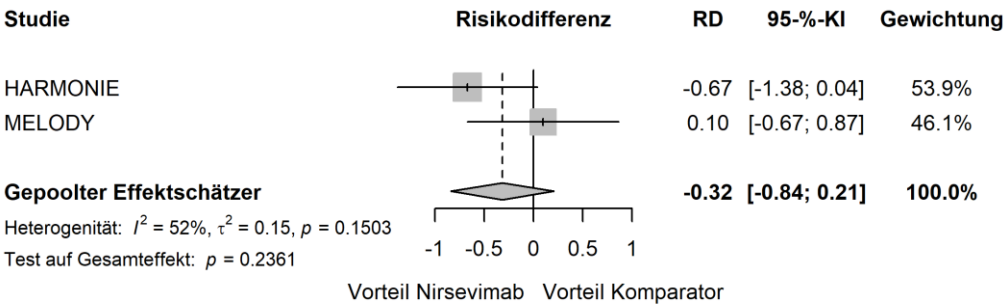
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Virusinfektion“)



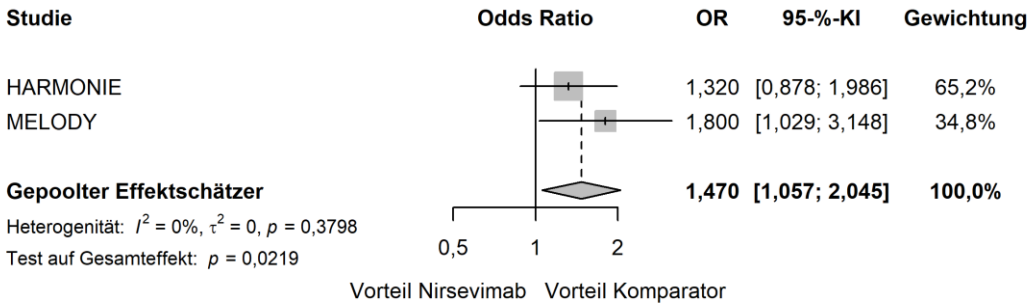


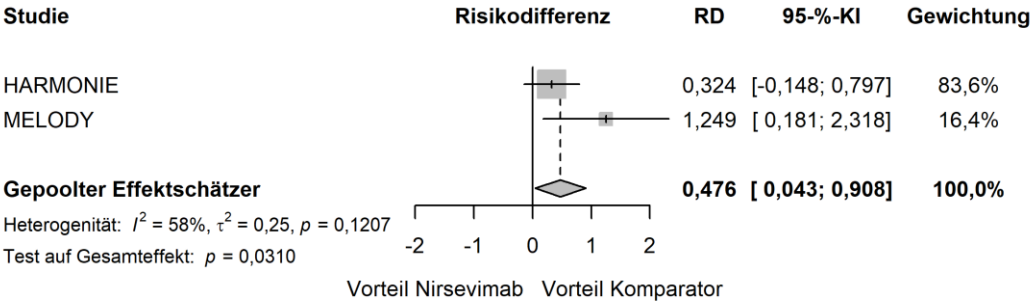
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT („Windpocken“)



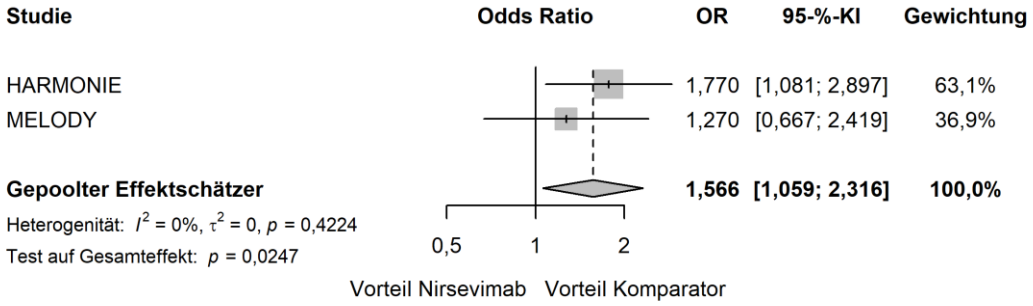


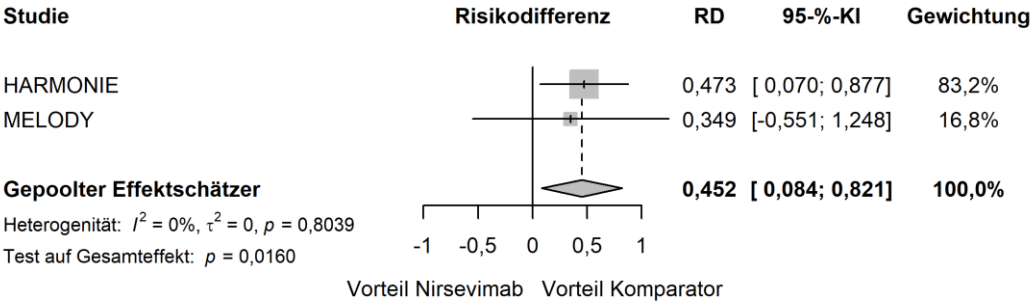
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“) und PT (jeglicher)



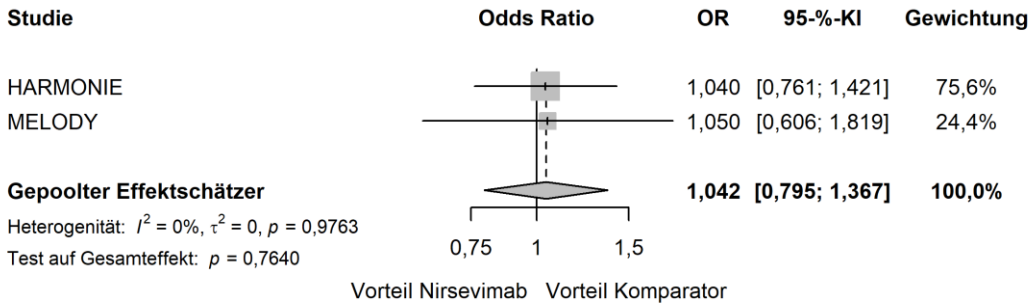


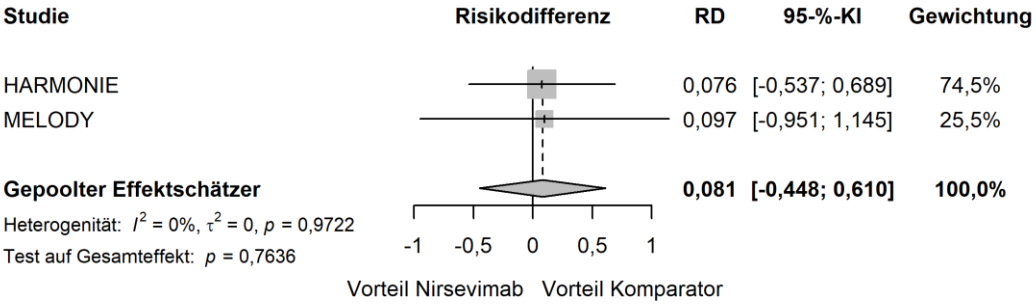
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Psychiatrische Erkrankungen“) und PT (jeglicher)



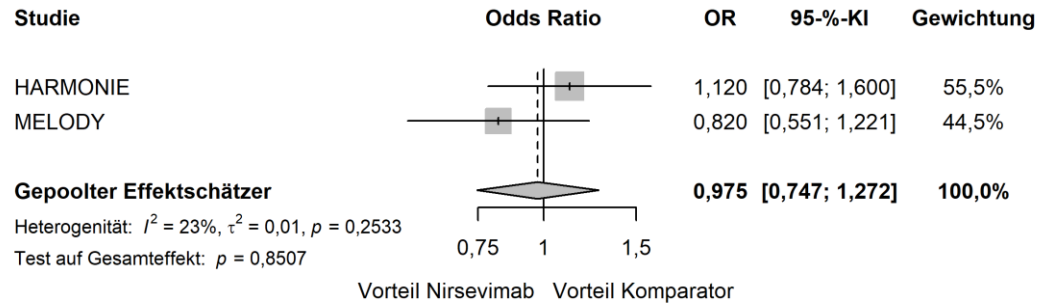


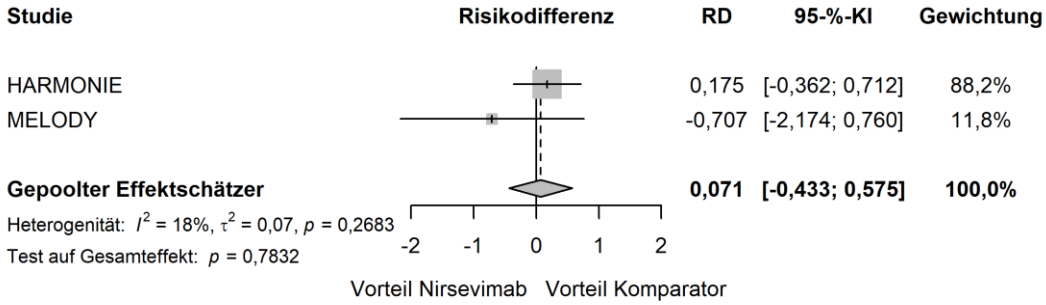
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) und PT (jeglicher)



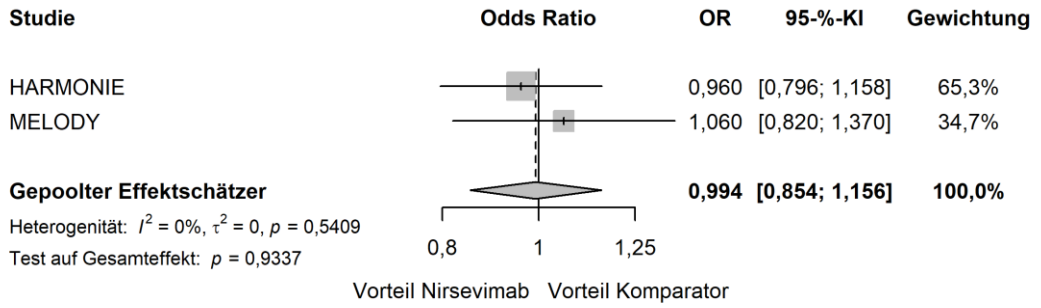


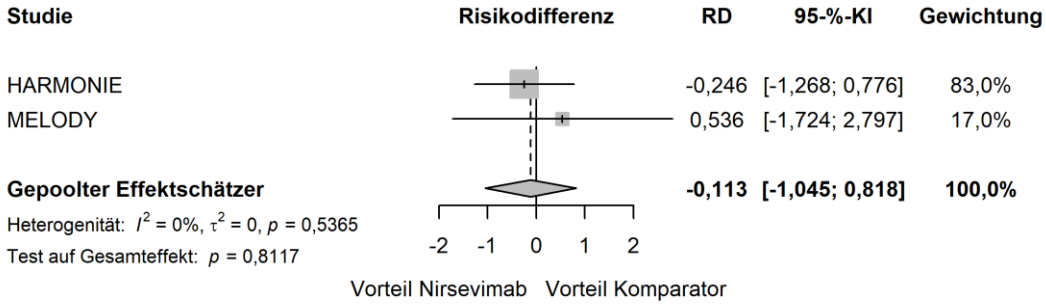
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Untersuchungen“) und PT (jeglicher)



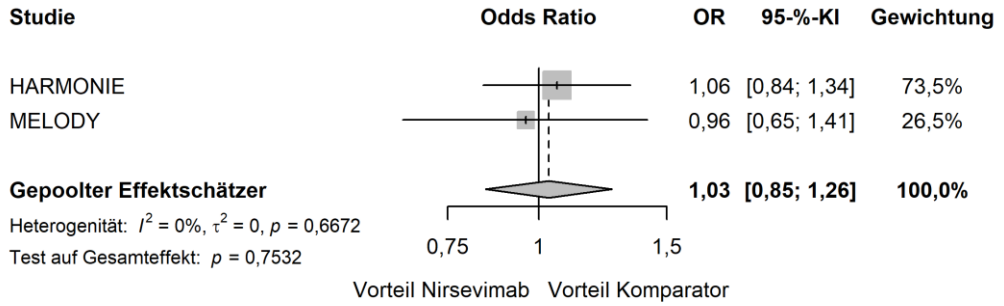


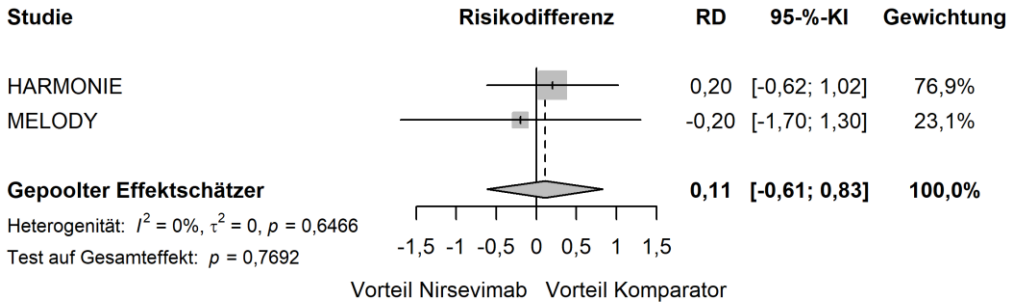
Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) und PT (jeglicher)



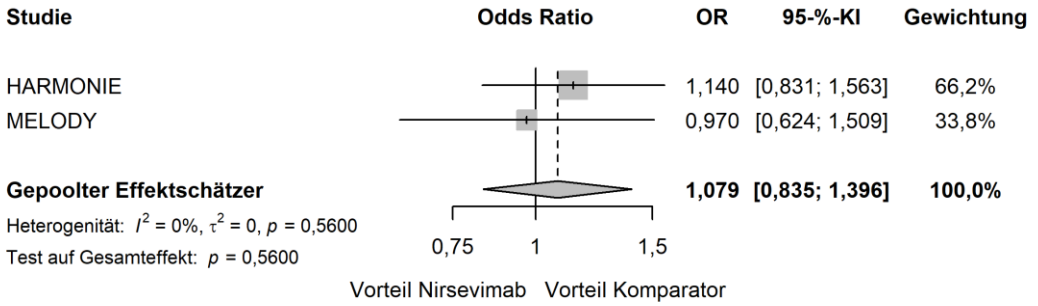


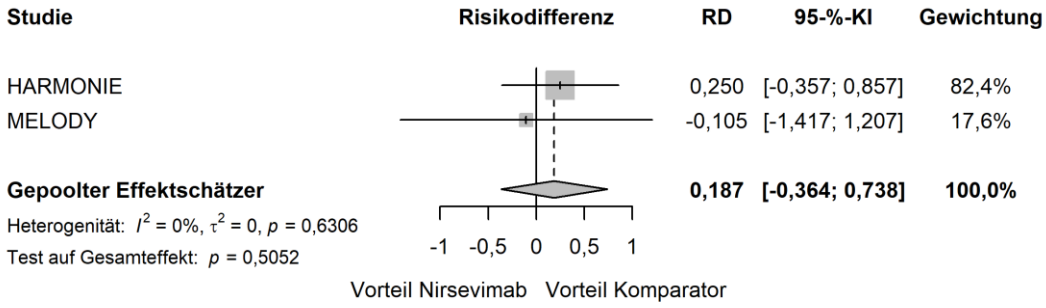
Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse



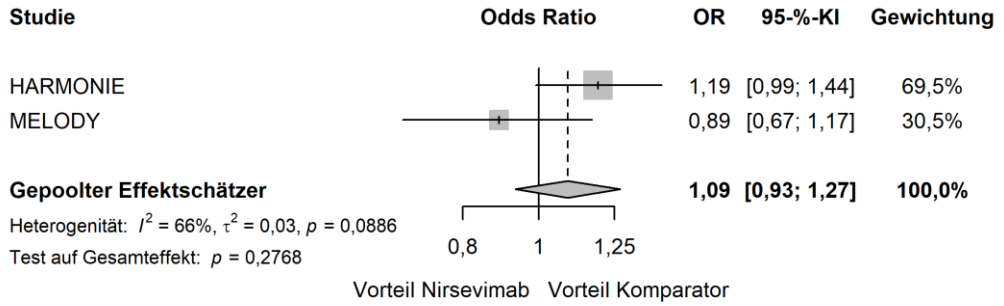


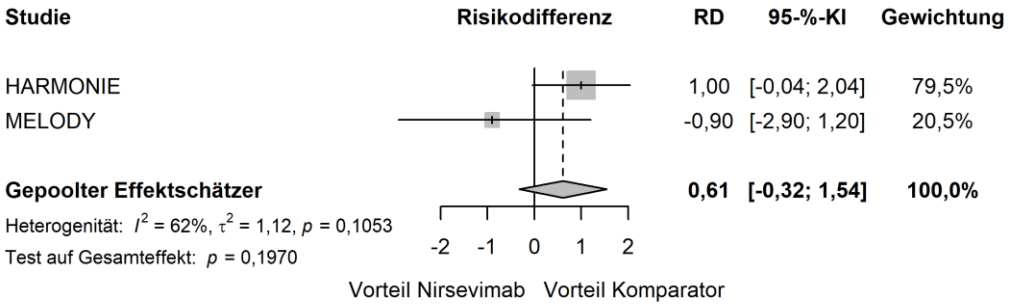
Sicherheit: Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher)



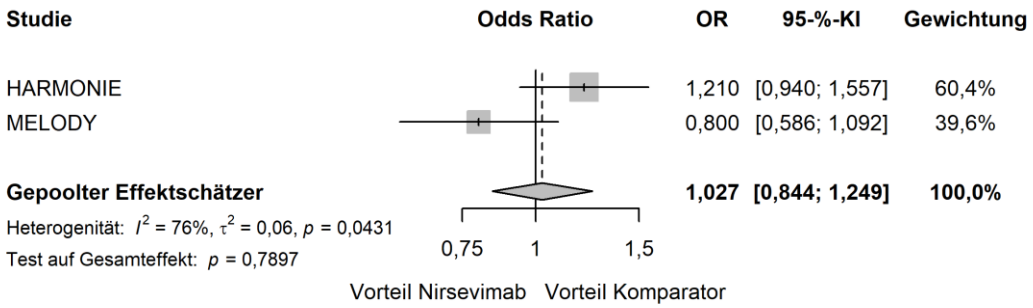


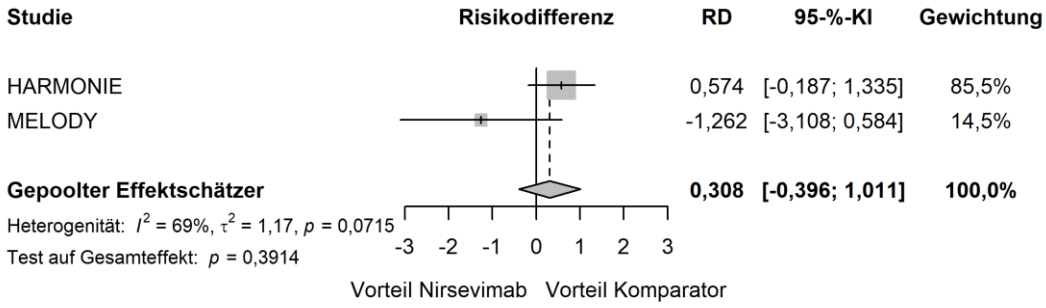
Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse





Sicherheit: Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) und PT (jeglicher)

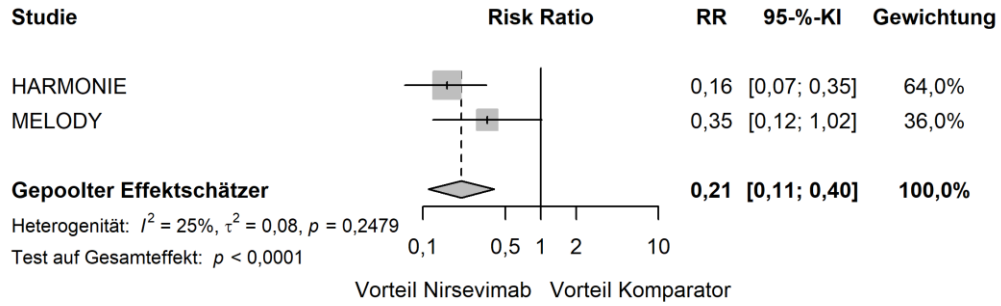


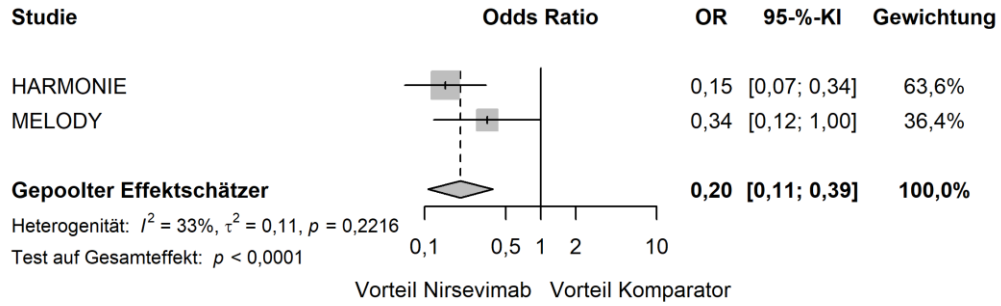


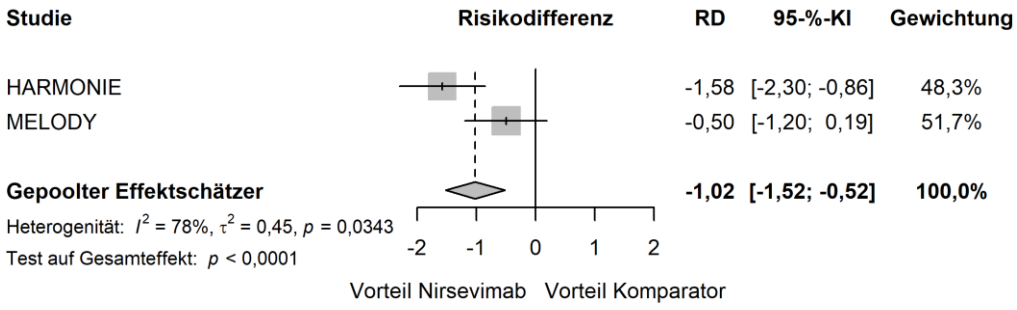
Anhang 4-H2: Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Morbidität: Respiratorisches Synzytial-Virus-bedingte Hospitalisierung

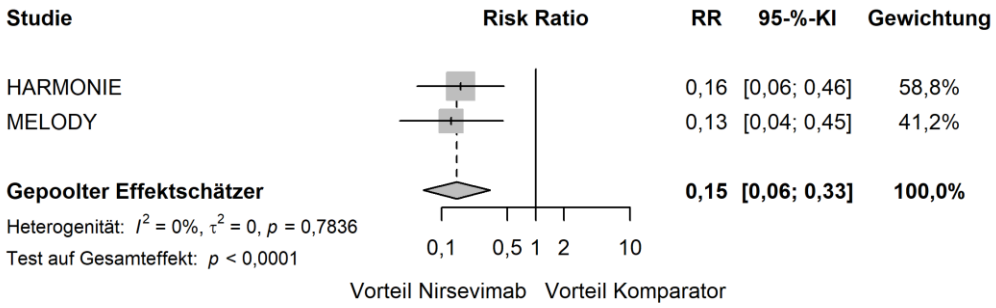
Geschlecht – männlich

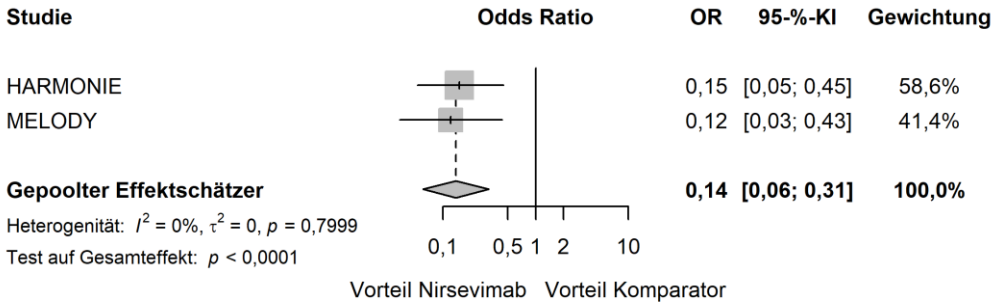


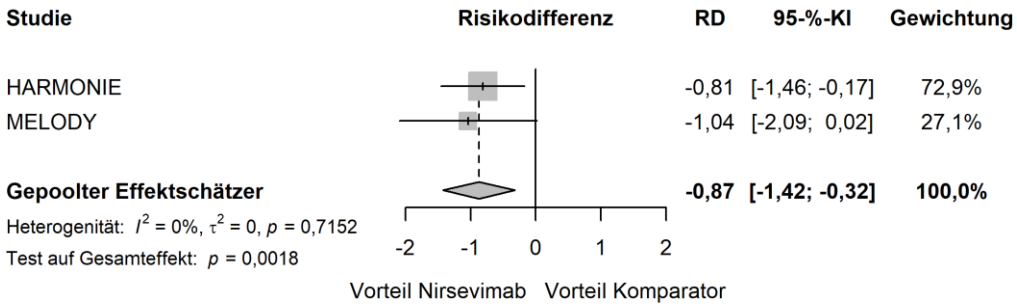




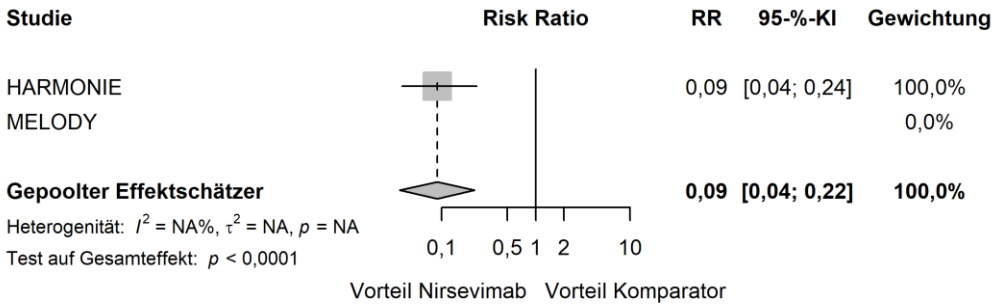
Geschlecht – weiblich

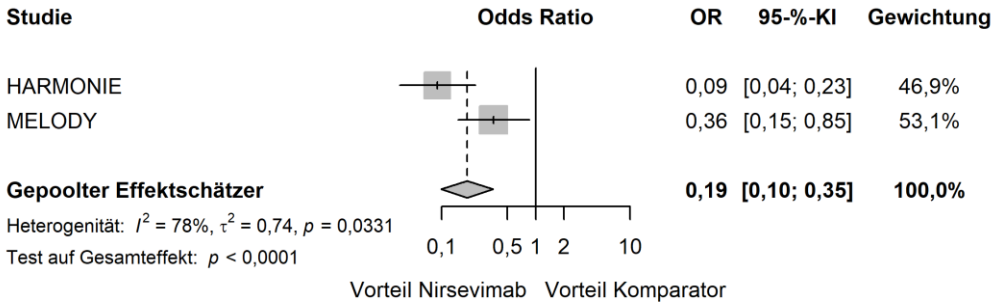


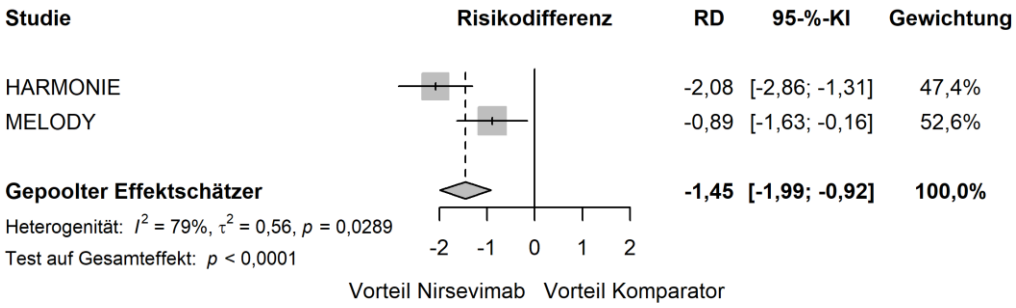




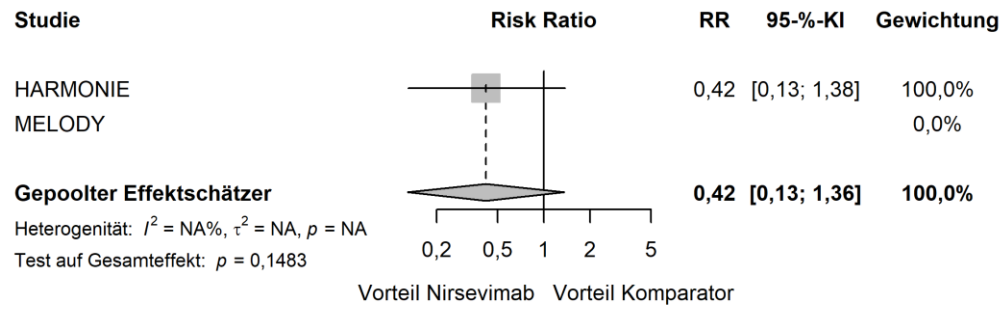
Alter bei Randomisierung – ≤ 3 Monate

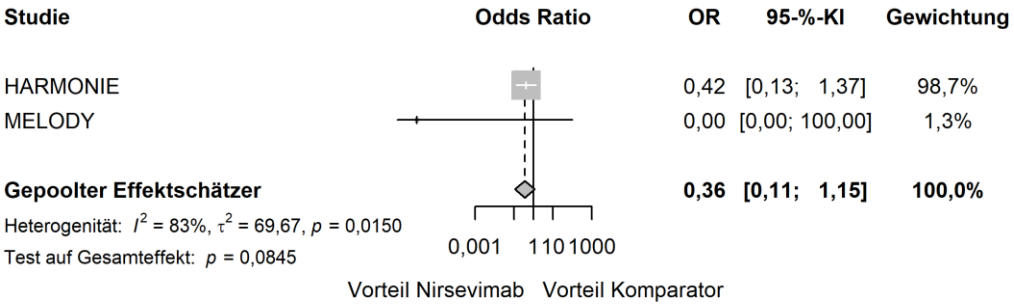


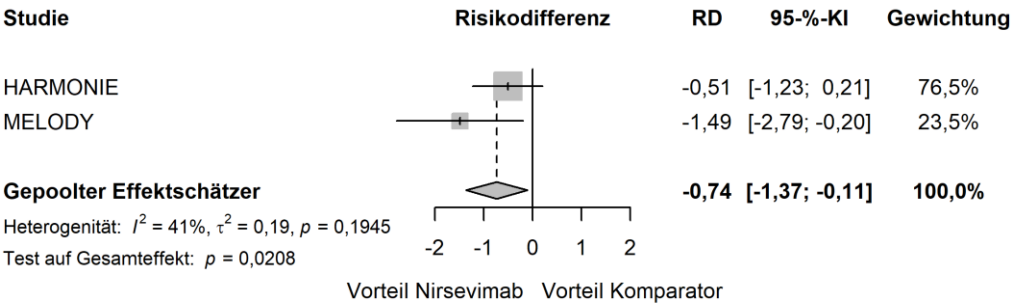




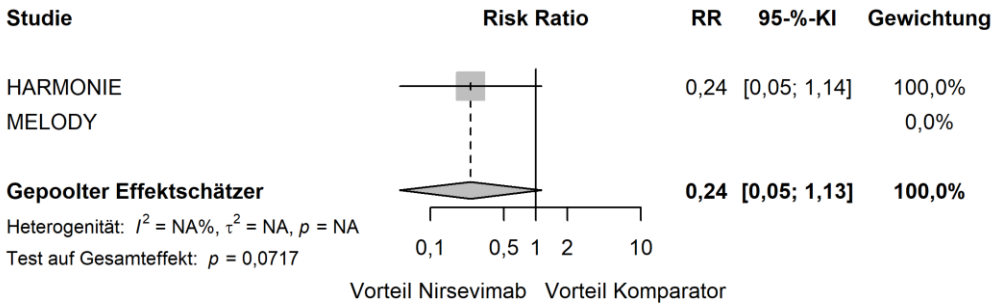
Alter bei Randomisierung – > 3 Monate bis ≤ 6 Monate

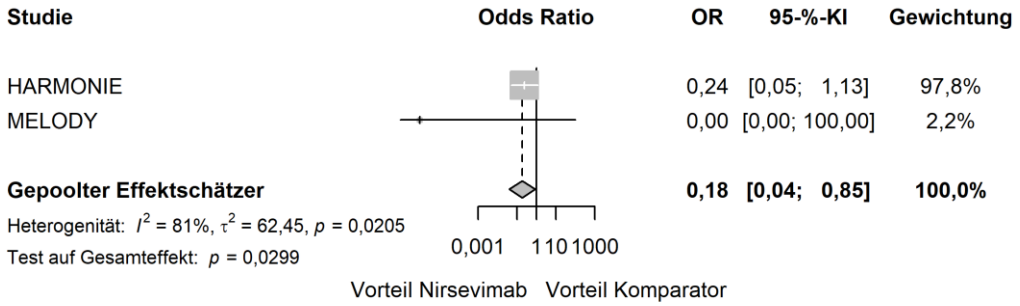


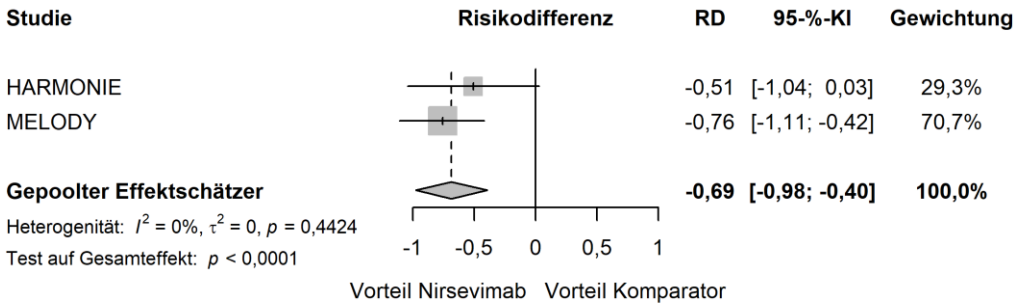




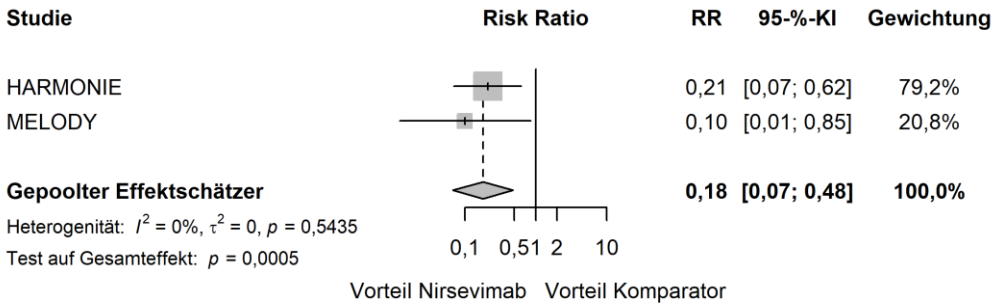
Alter bei Randomisierung – > 6 Monate

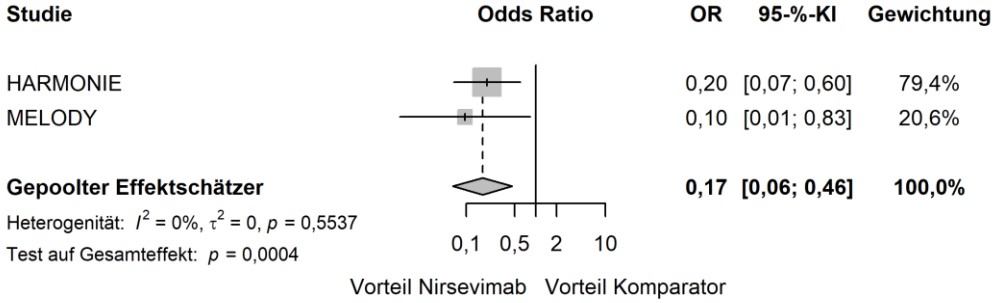


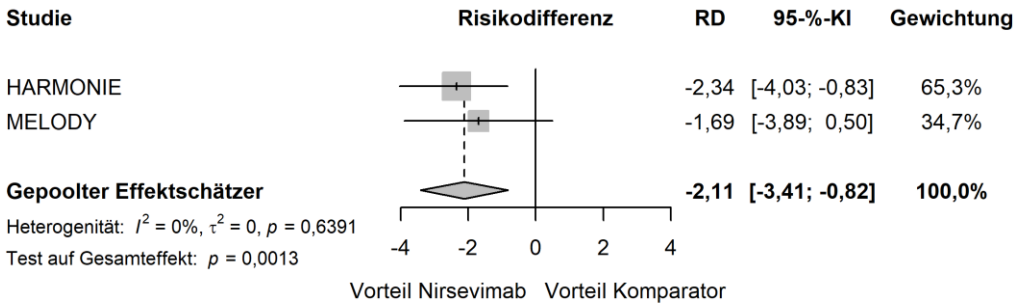




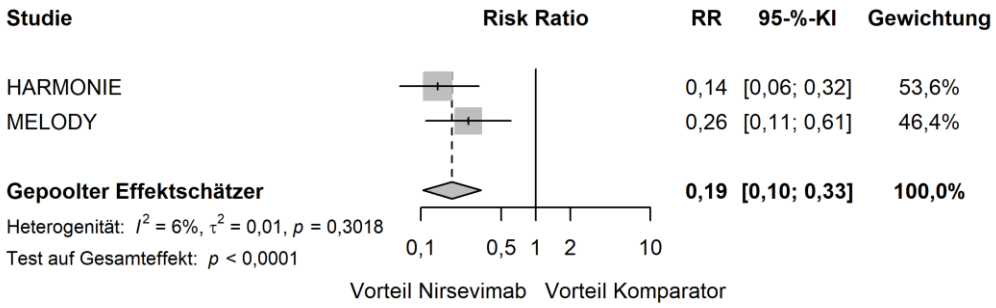
Gestationsalter – < 37 Wochen

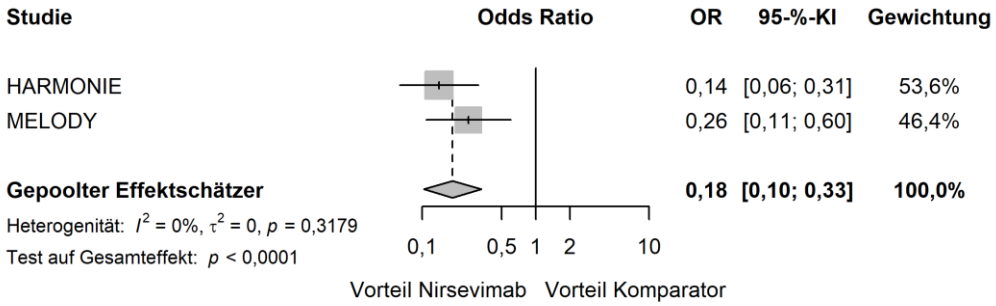


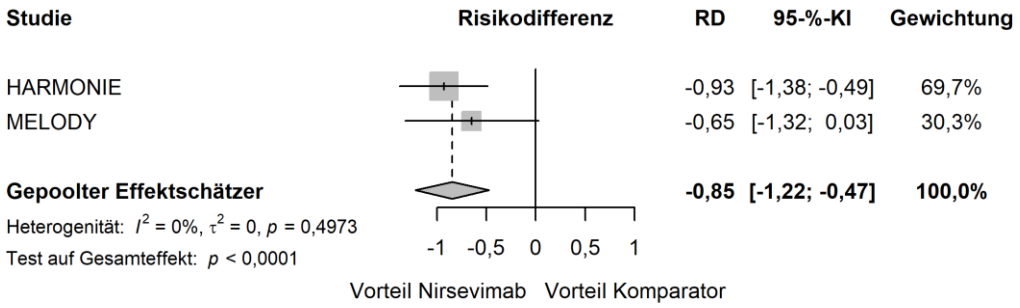




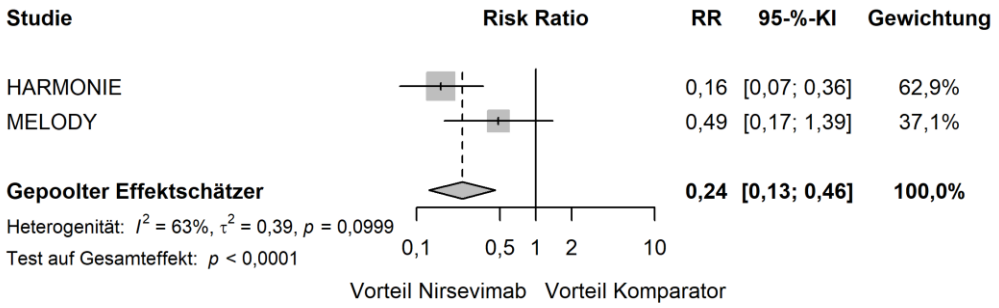
Gestationsalter – ≥ 37 Wochen

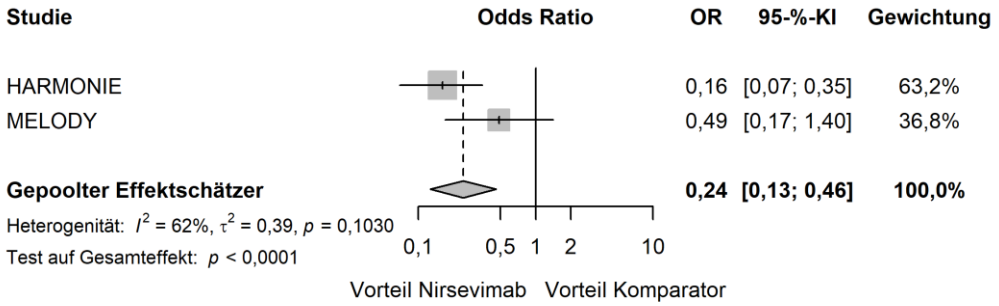


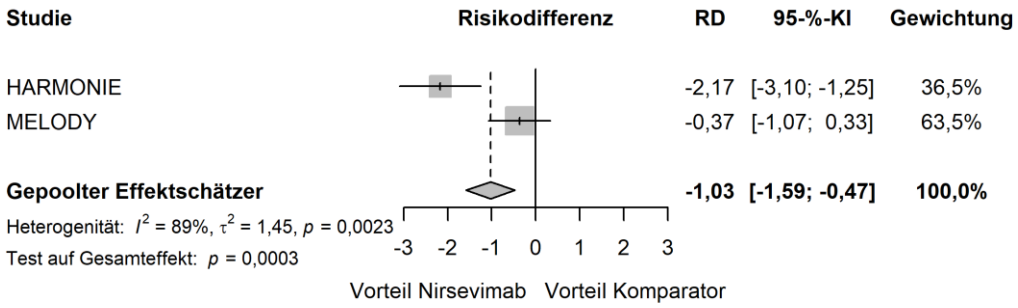




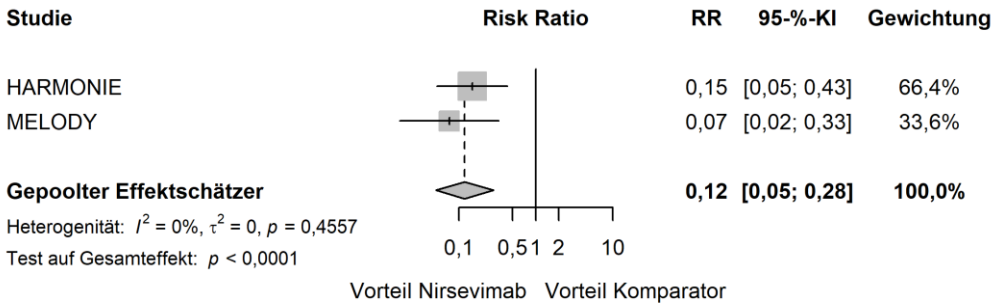
Körpergewicht an Tag 1 – < 5 kg

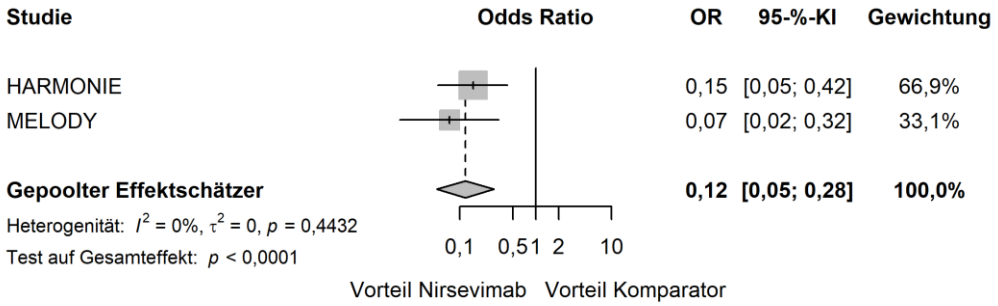


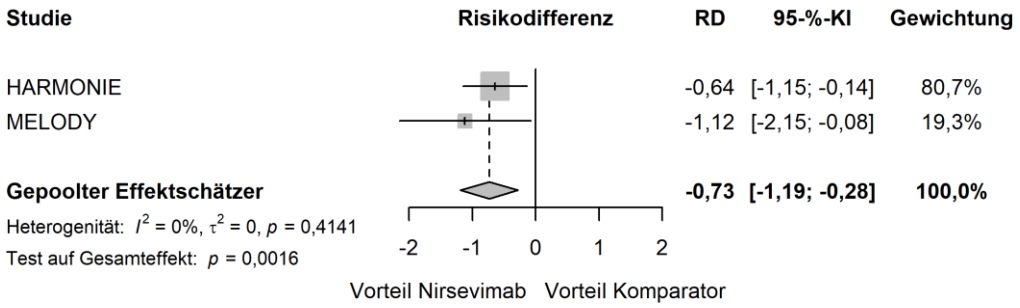




Körpergewicht an Tag 1 – ≥ 5 kg

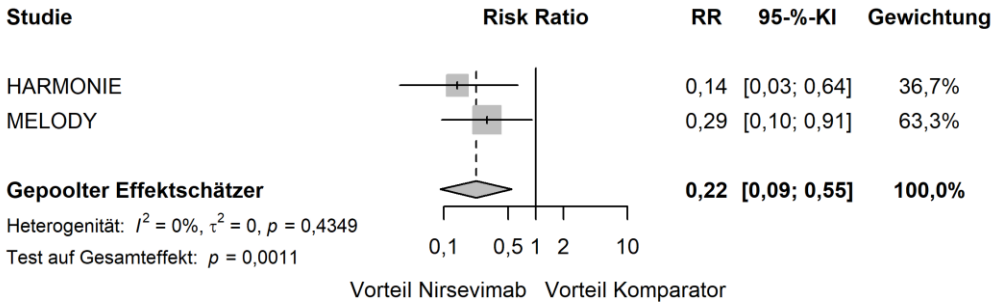


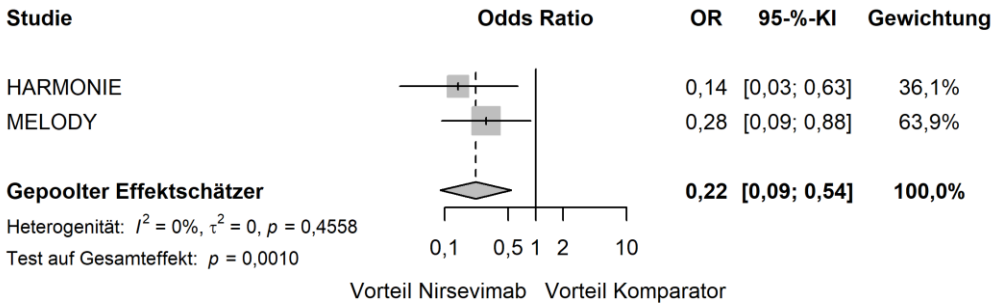


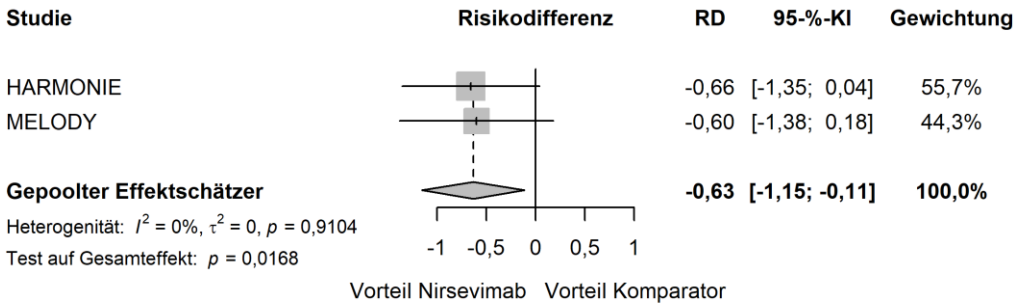


Morbidität: Sehr schwere Respiratorisches Synzytial-Virus-bedingte Infektion der unteren Atemwege

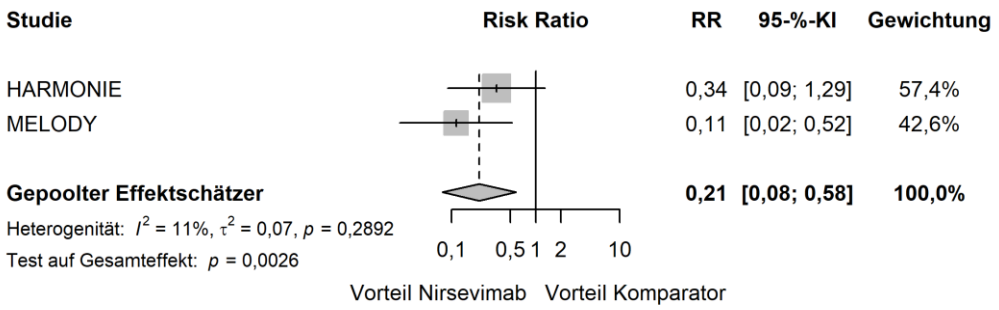
Geschlecht – männlich

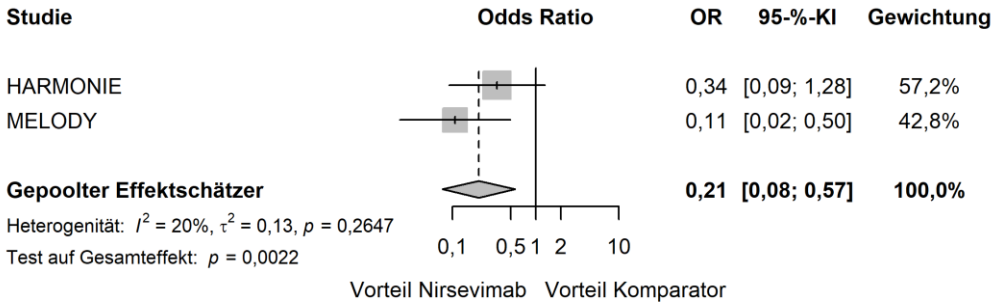


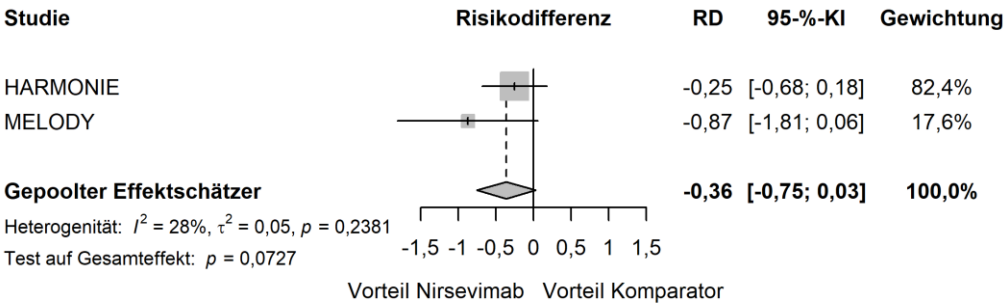




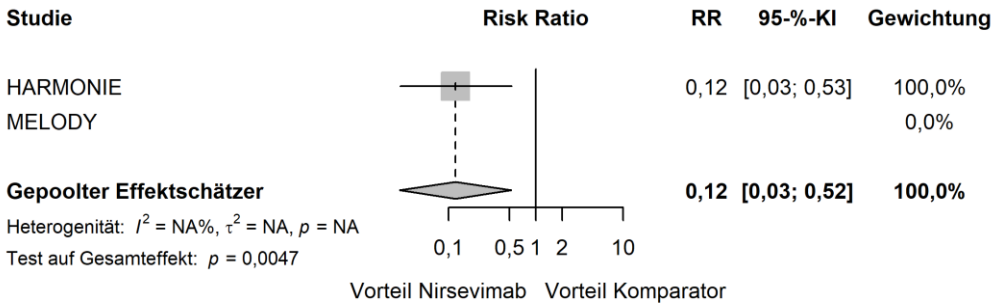
Geschlecht – weiblich

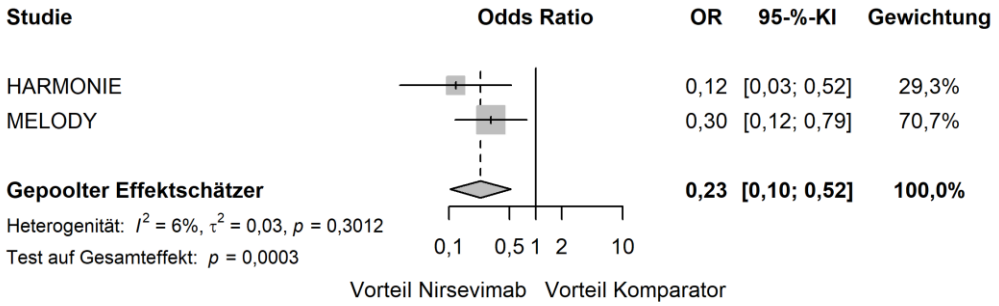


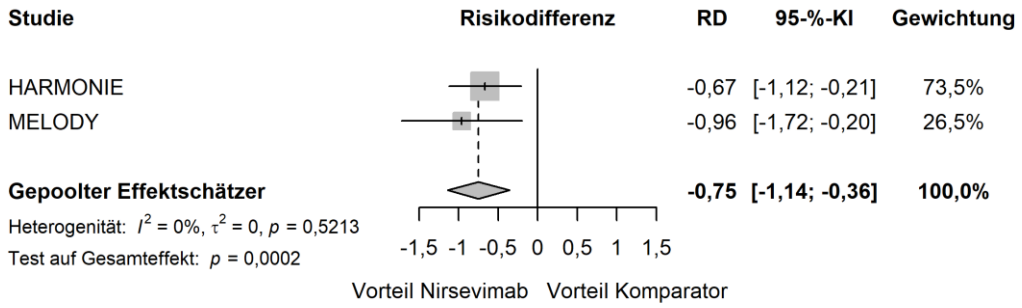




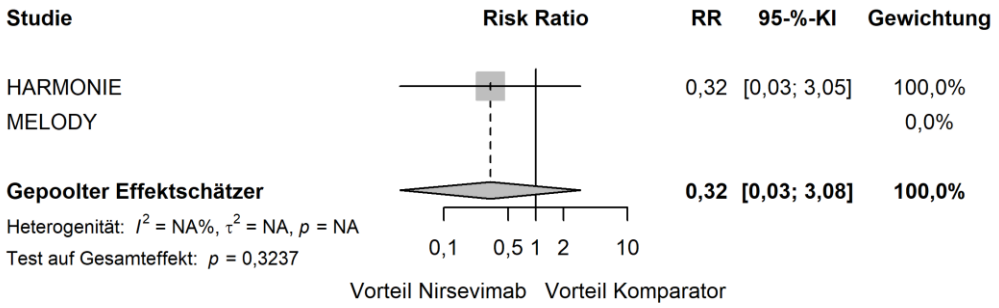
Alter bei Randomisierung – ≤ 3 Monate

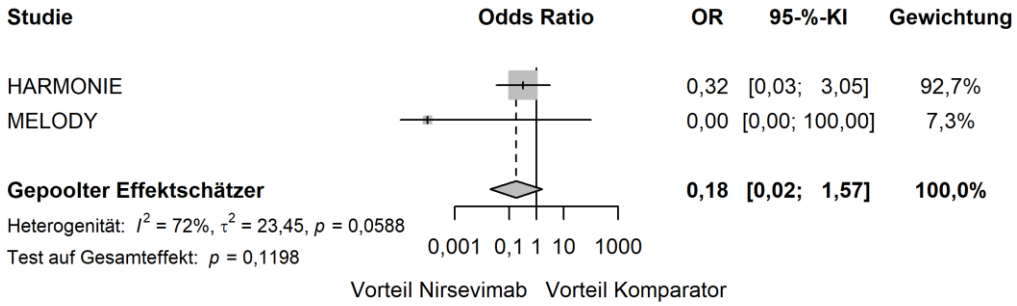


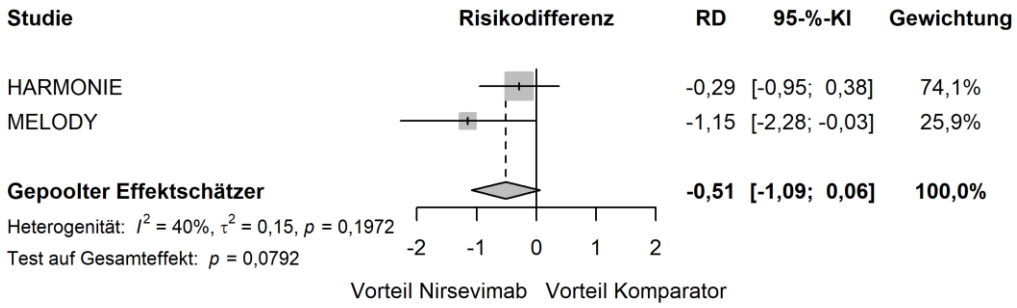




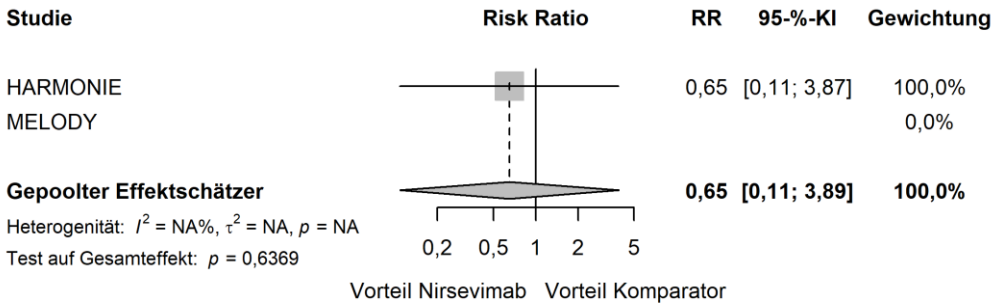
Alter bei Randomisierung – > 3 Monate bis ≤ 6 Monate

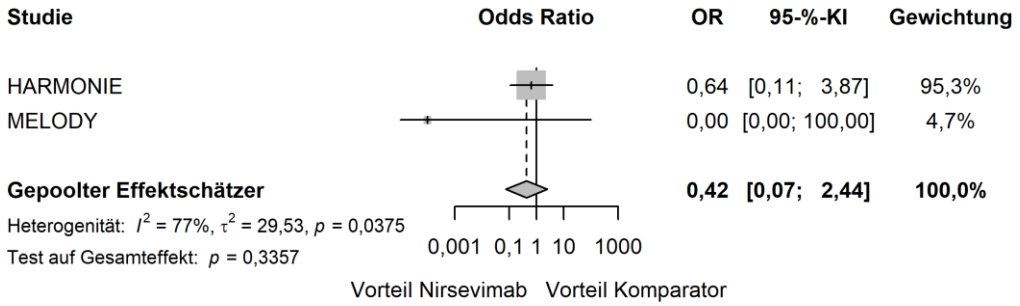


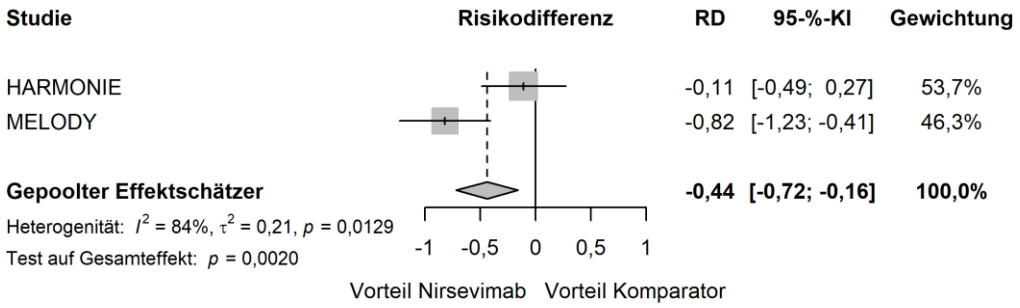




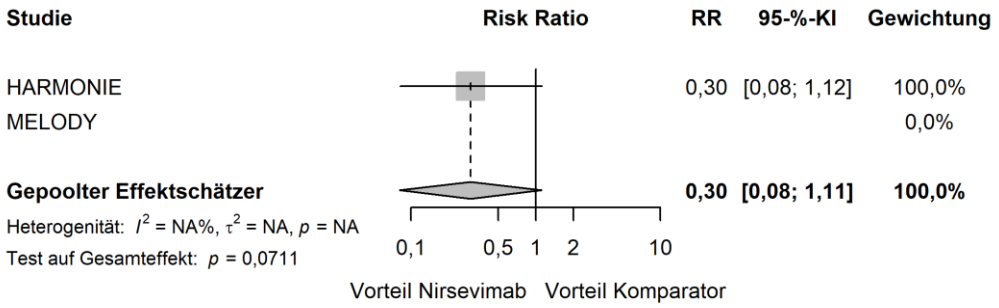
Alter bei Randomisierung – > 6 Monate

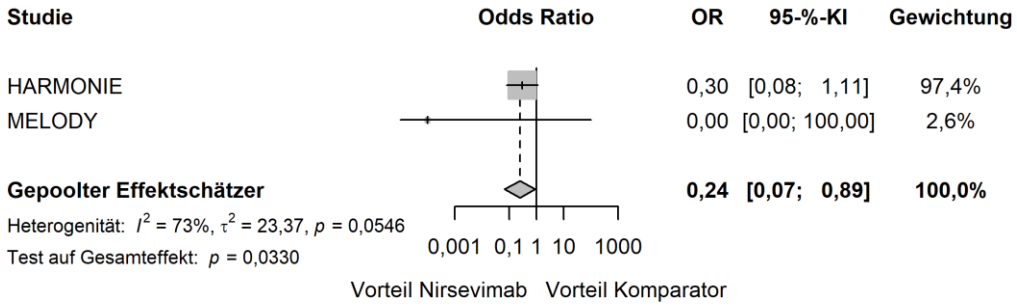


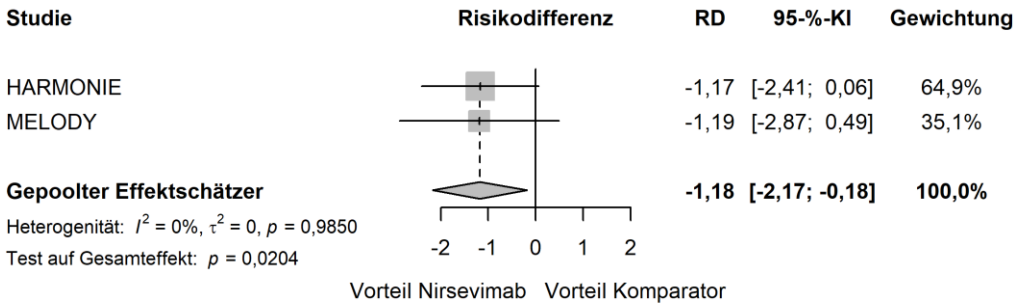




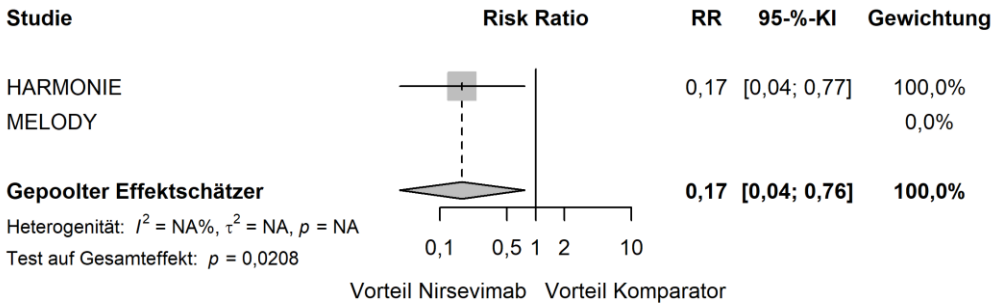
Gestationsalter – < 37 Wochen

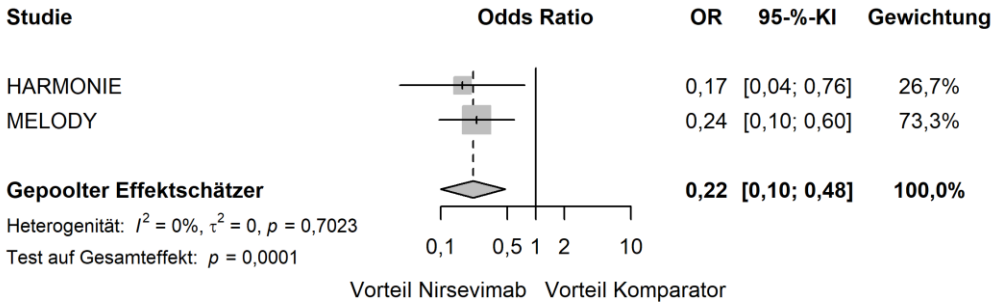


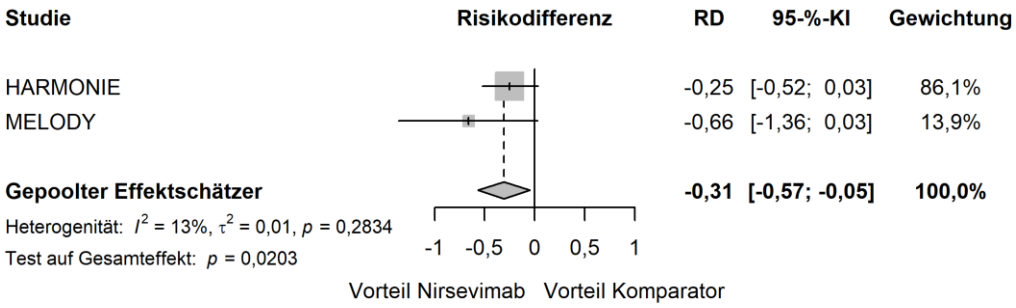




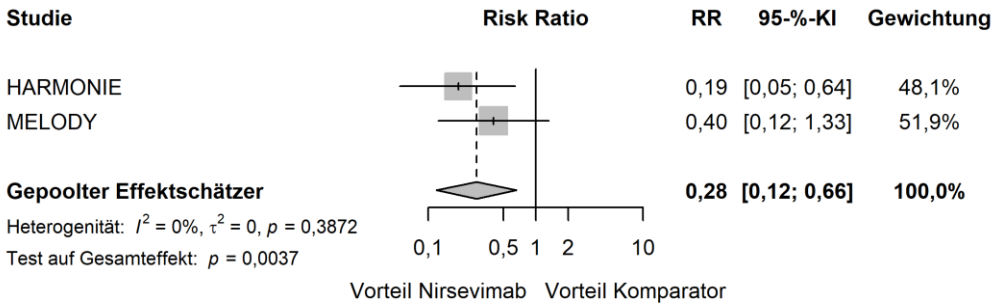
Gestationsalter – ≥ 37 Wochen

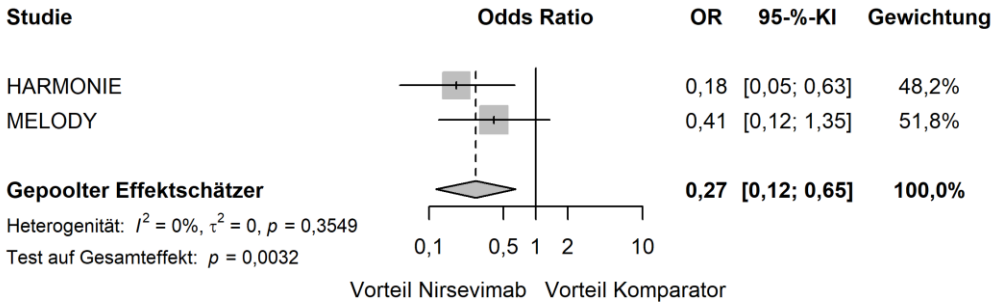


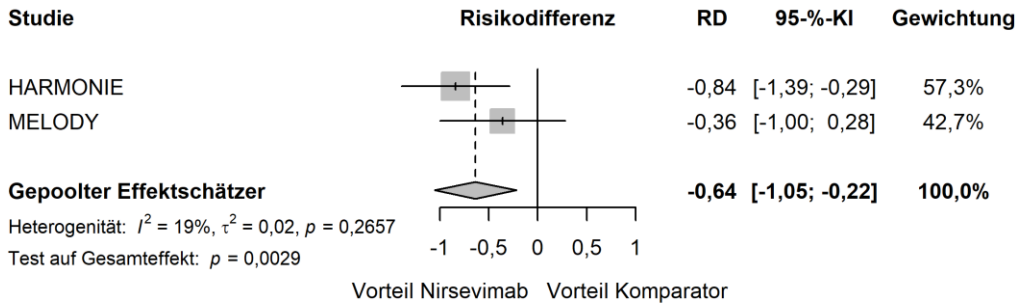




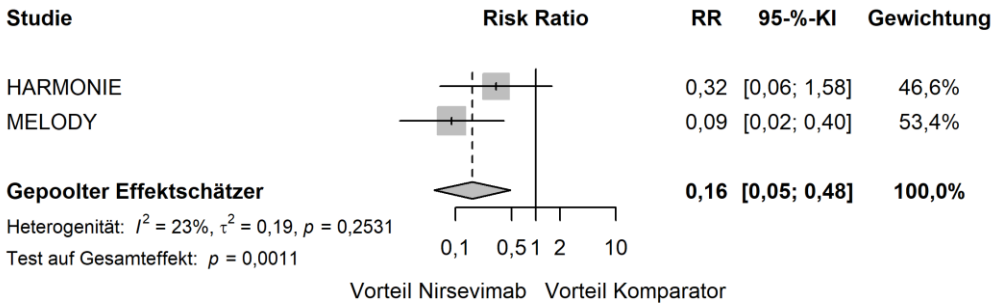
Körpergewicht an Tag 1 – < 5 kg

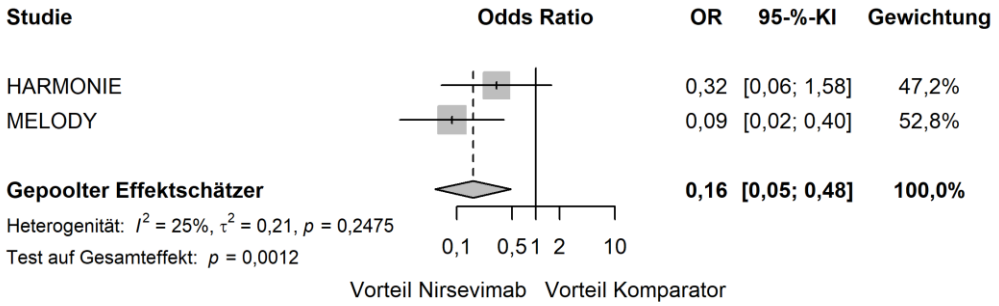


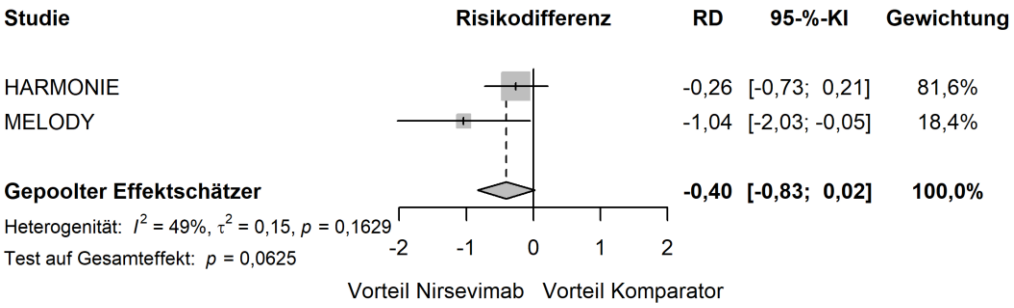




Körpergewicht an Tag 1 – ≥ 5 kg

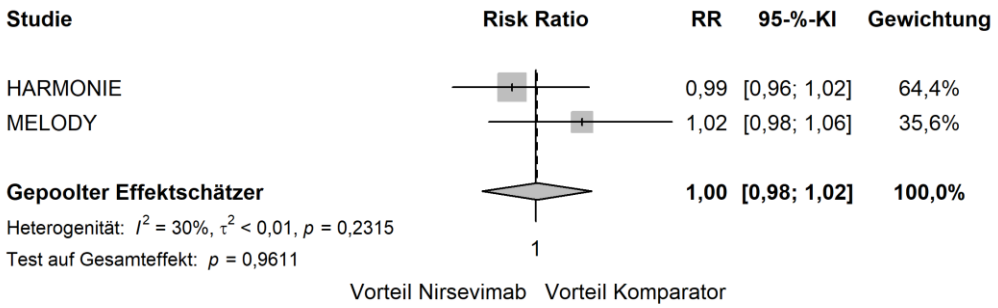


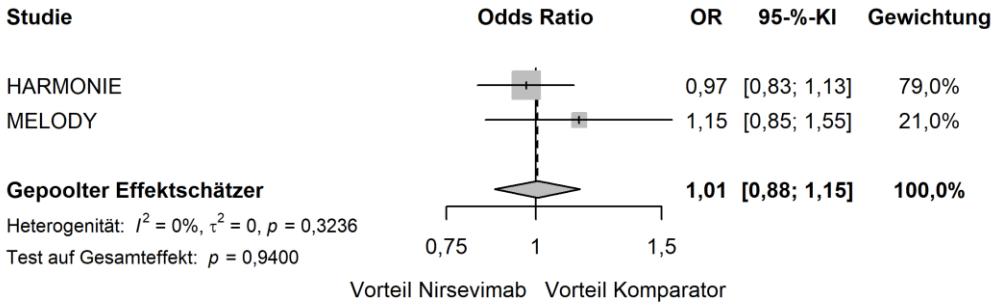


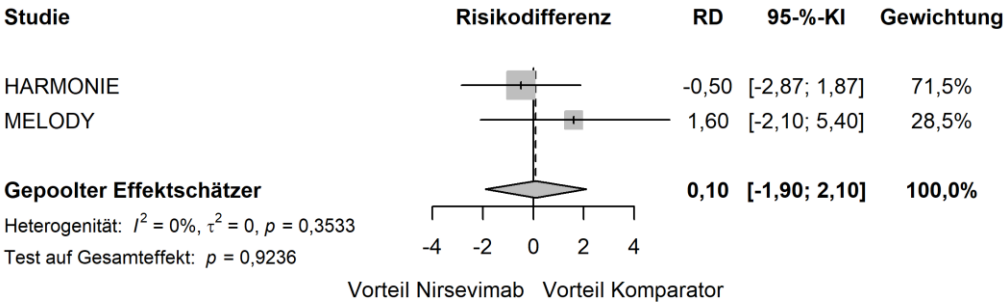


Sicherheit: Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

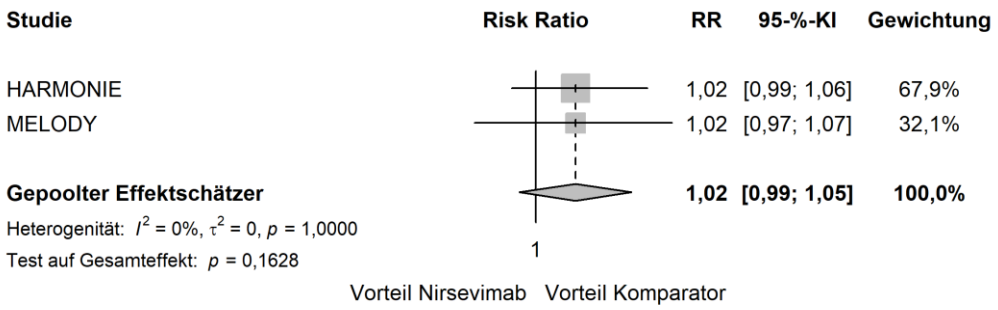
Geschlecht – männlich

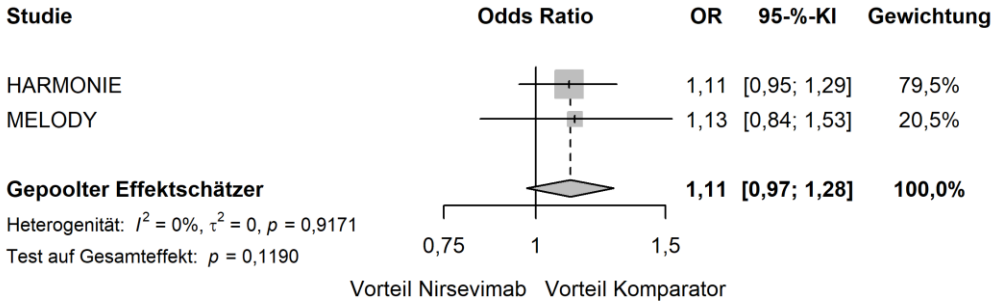


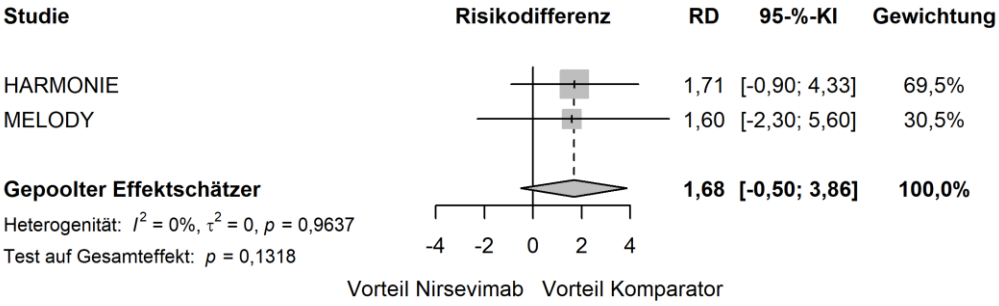




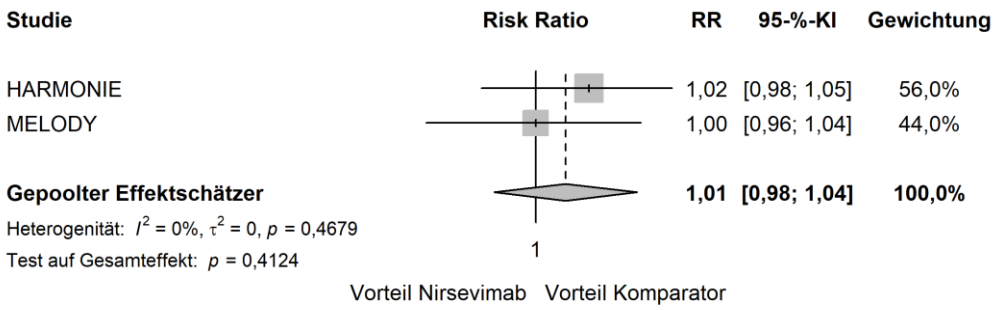
Geschlecht – weiblich

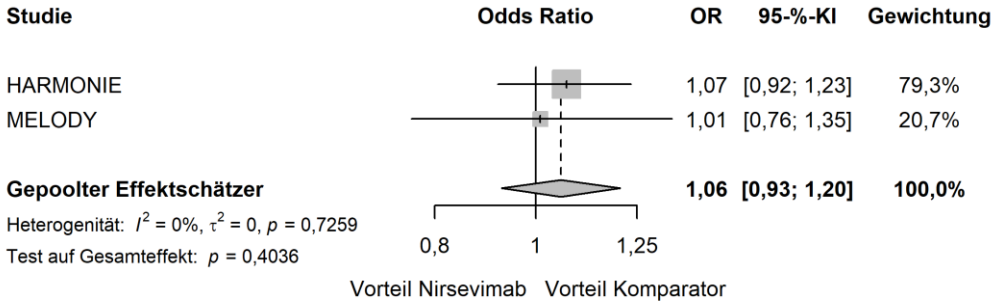


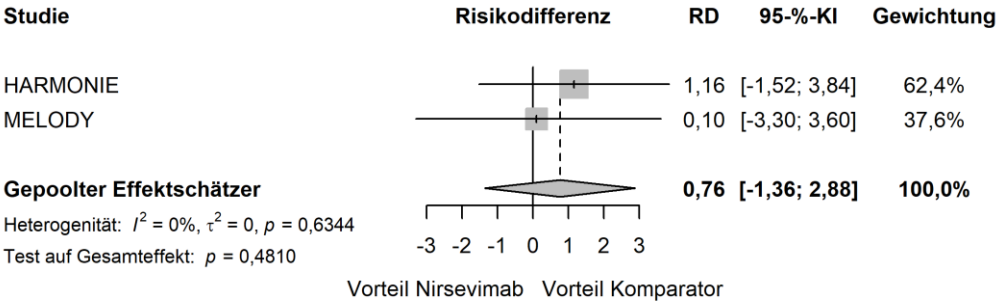




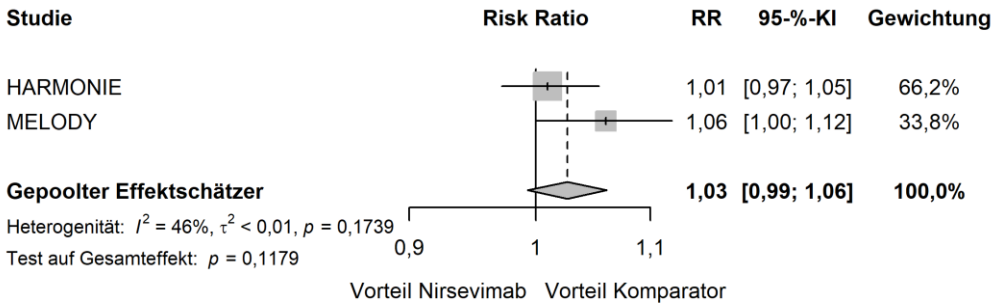
Alter bei Randomisierung – ≤ 3 Monate

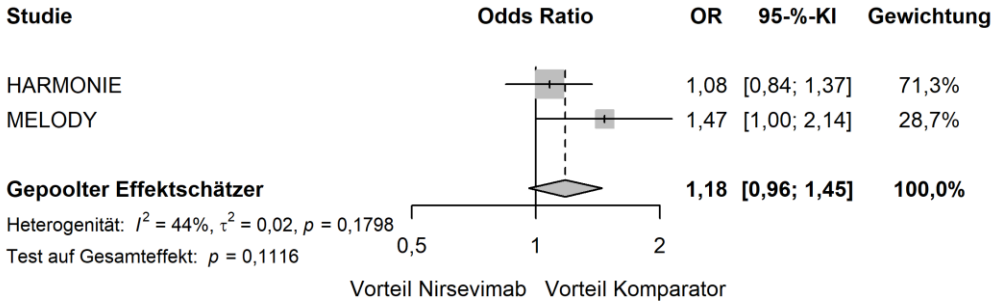


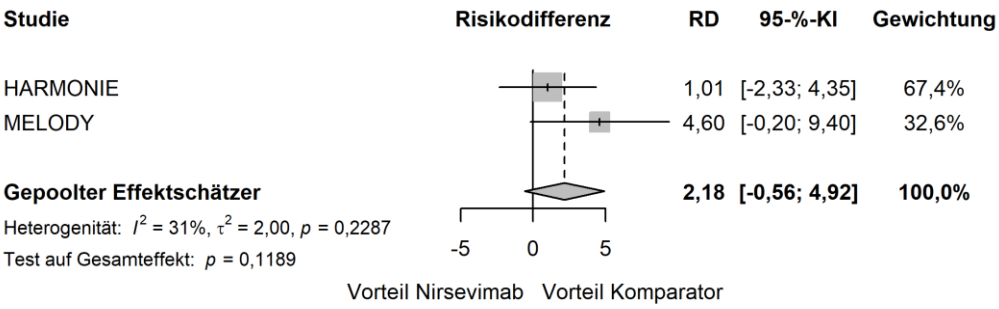




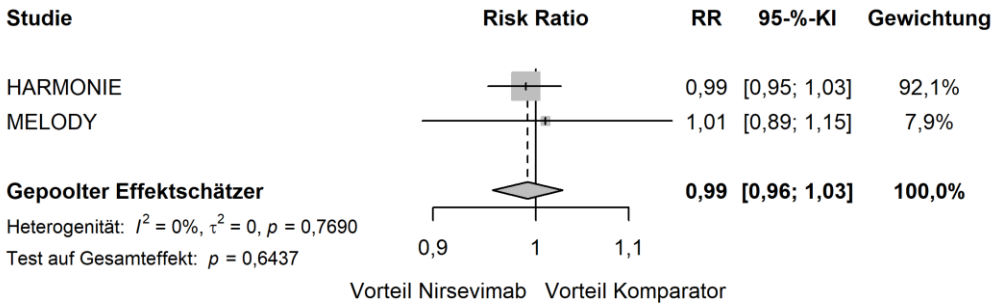
Alter bei Randomisierung – > 3 Monate bis ≤ 6 Monate

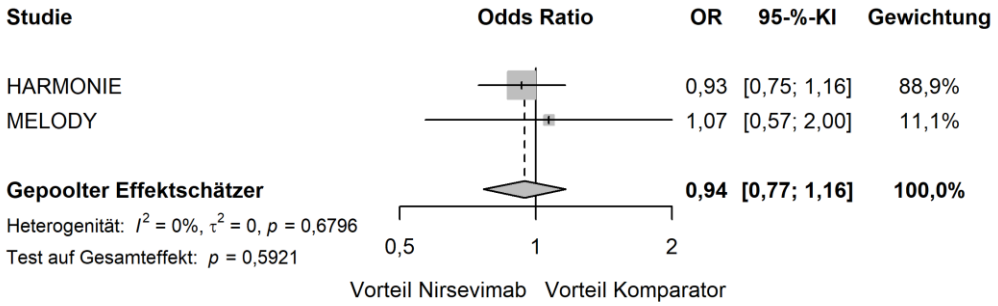


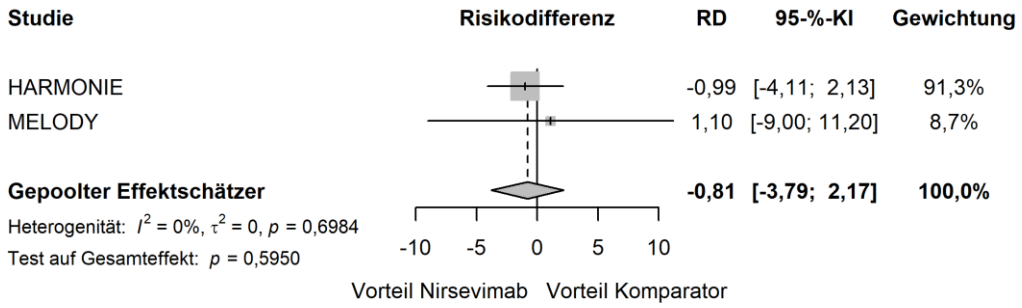




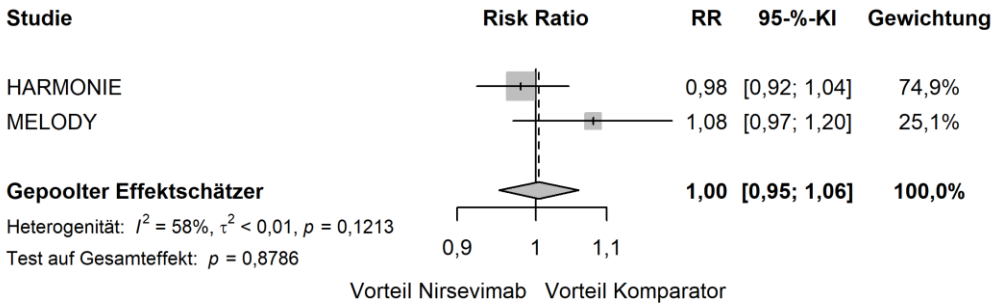
Alter bei Randomisierung – > 6 Monate

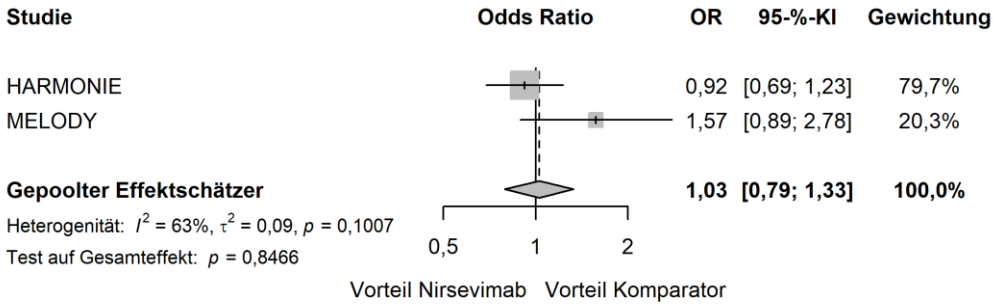


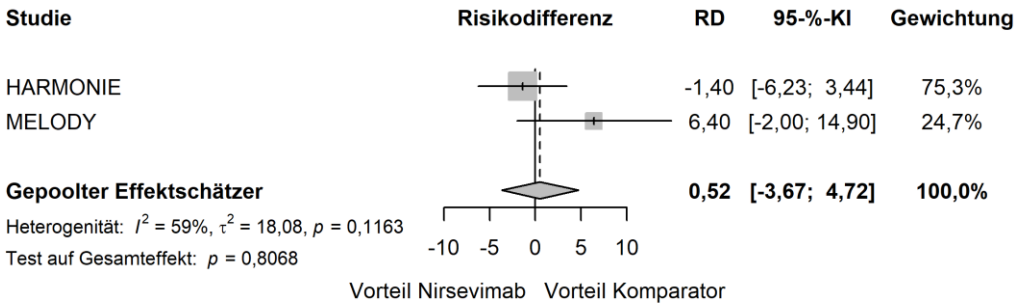




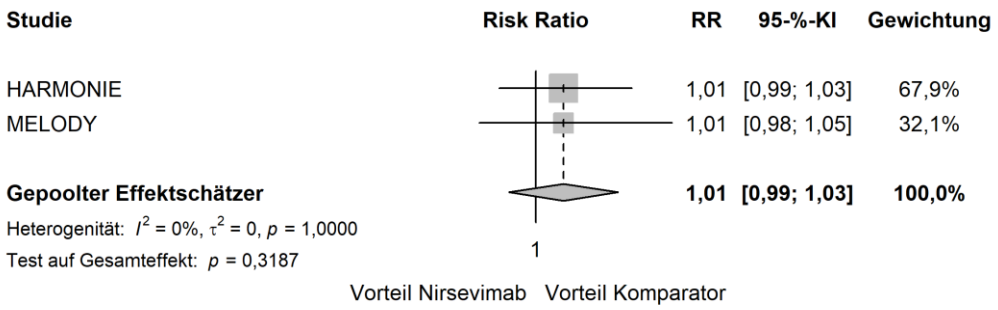
Gestationsalter – < 37 Wochen

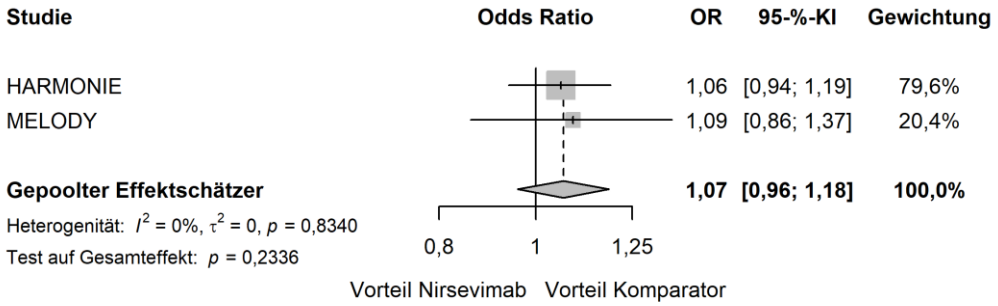


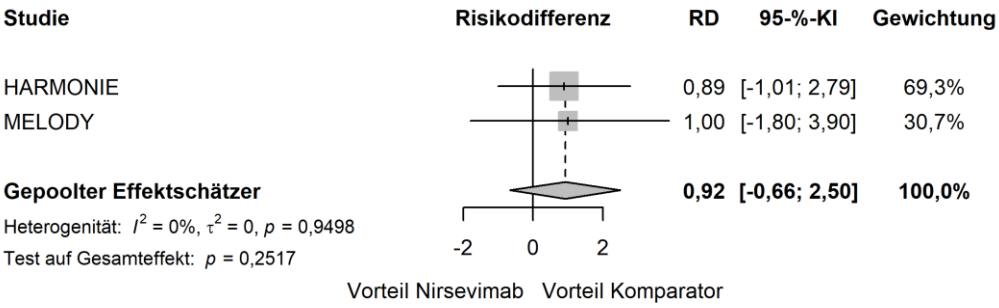




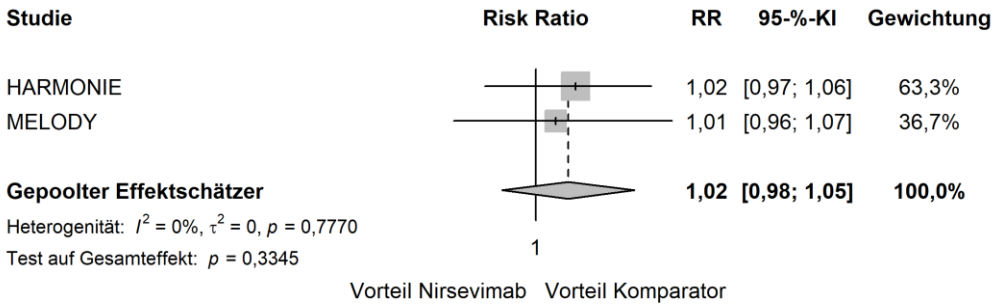
Gestationsalter – ≥ 37 Wochen

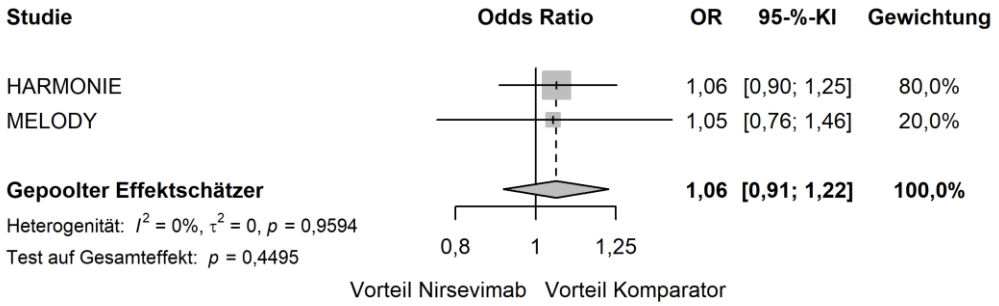


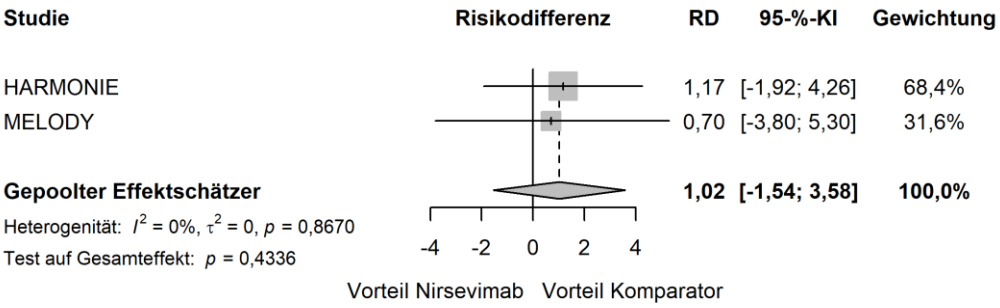




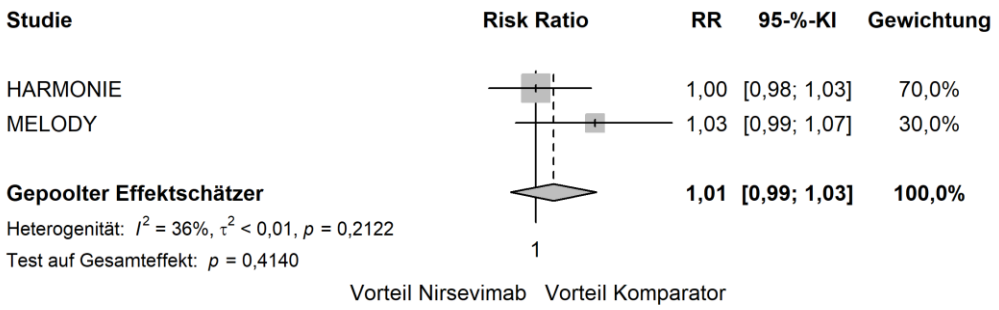
Körpergewicht an Tag 1 – < 5 kg

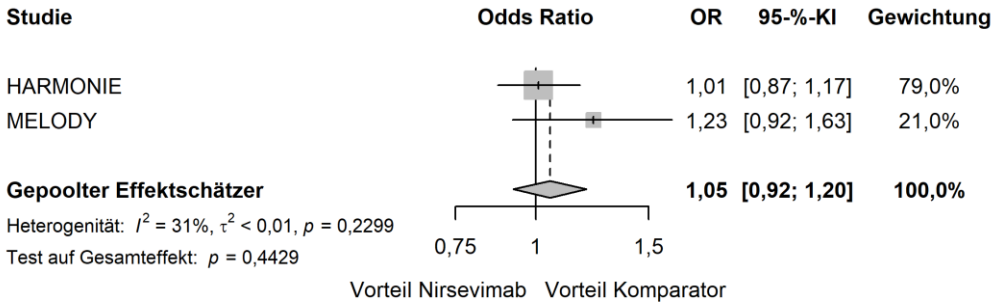


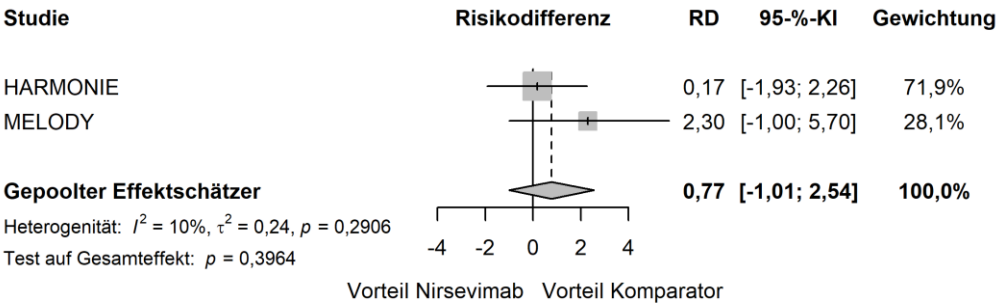




Körpergewicht an Tag 1 – ≥ 5 kg

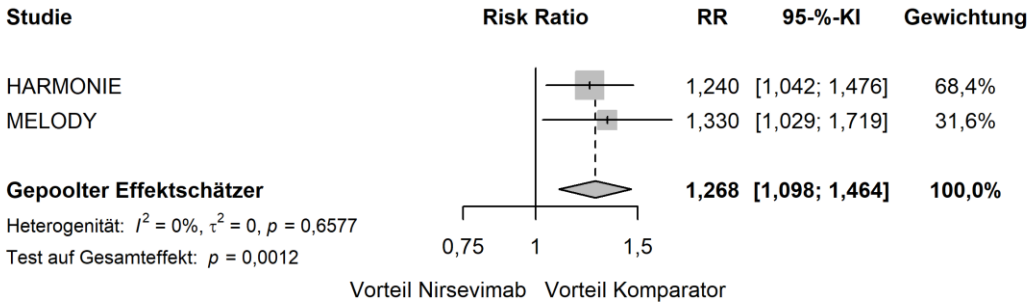


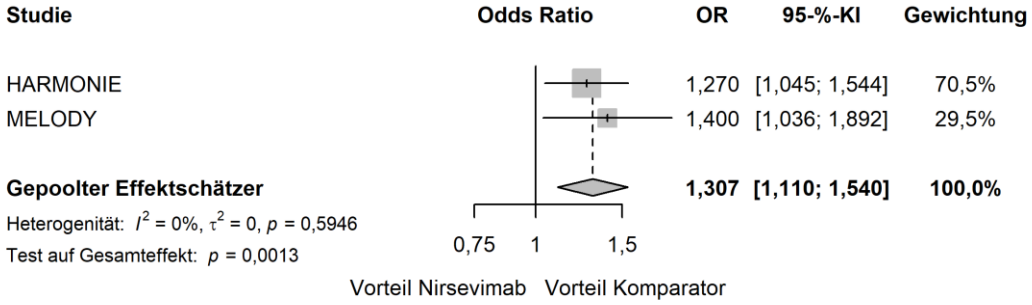


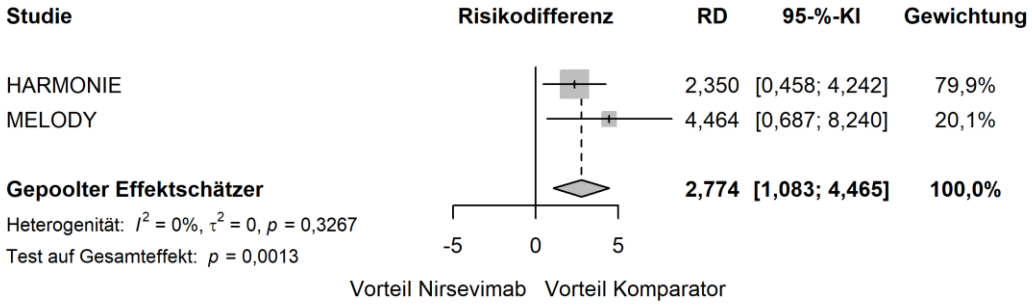


Sicherheit: Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC („Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“) und PT (jeglicher)

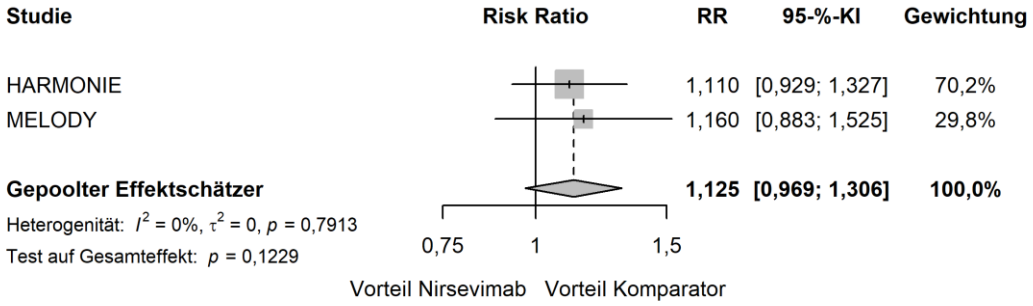
Geschlecht – männlich

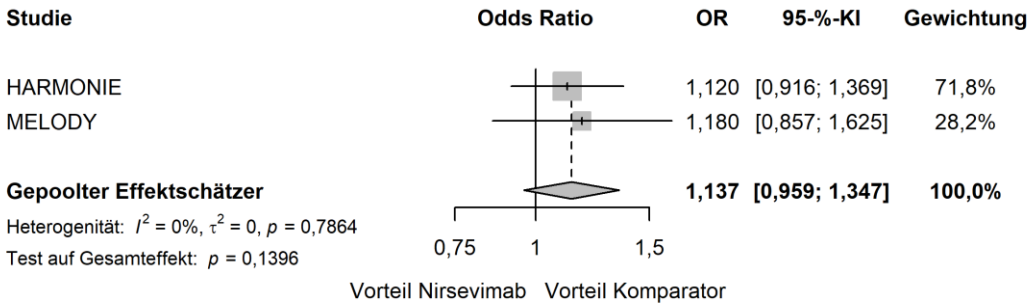


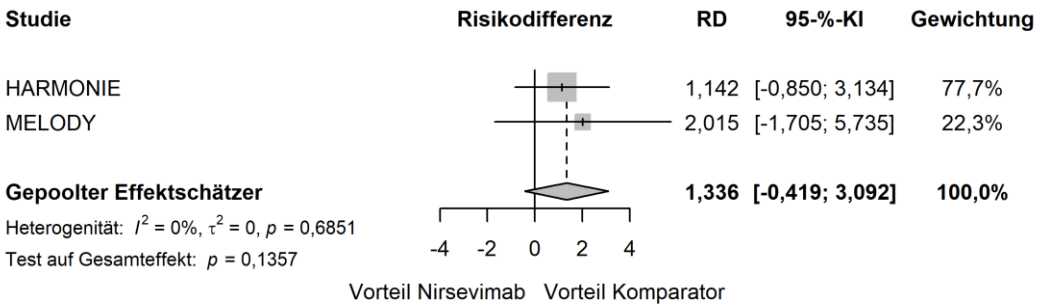




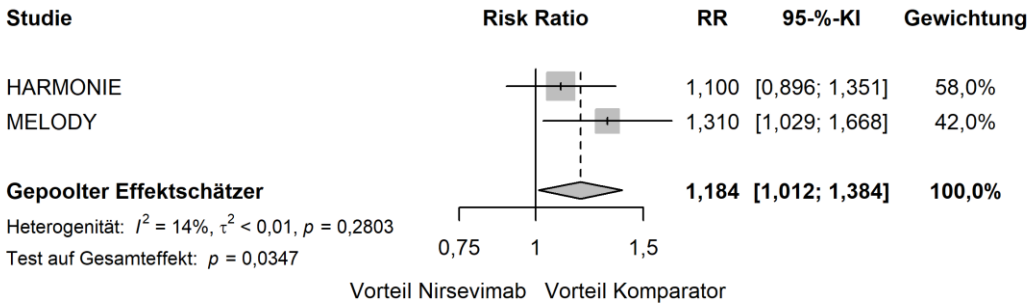
Geschlecht – weiblich

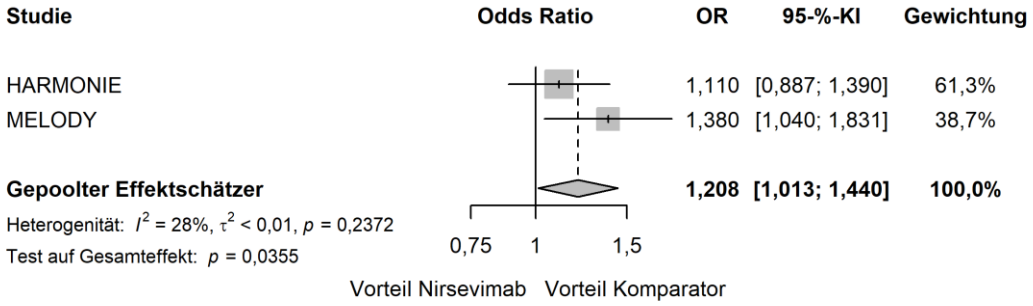


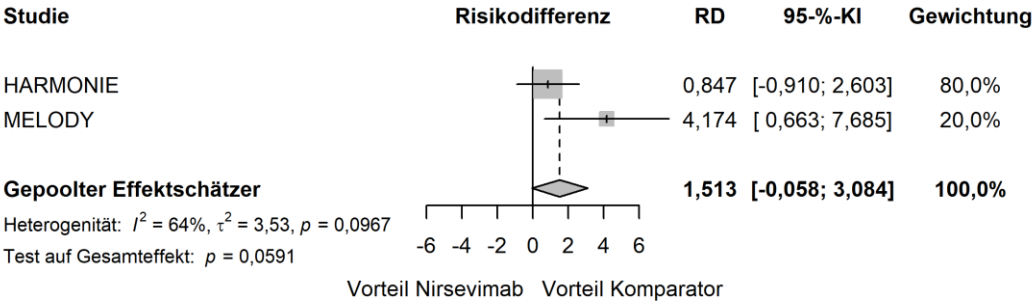




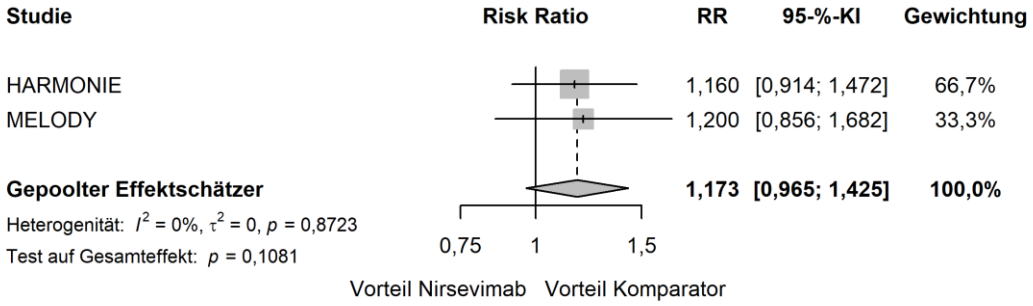
Alter bei Randomisierung – ≤ 3 Monate

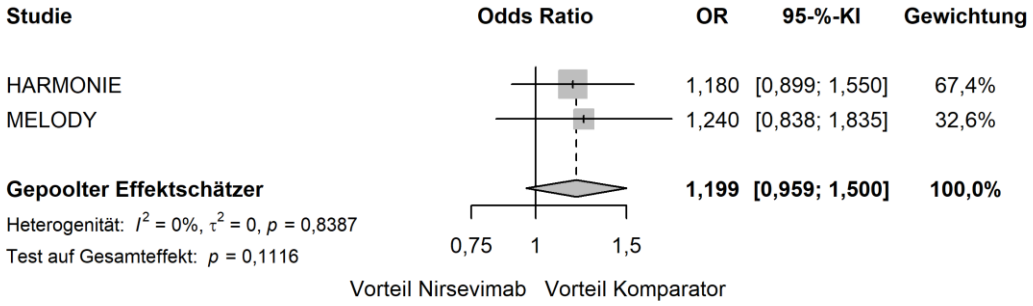


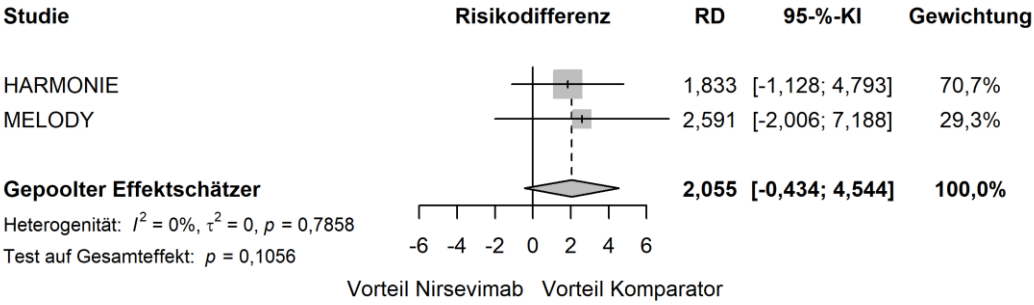




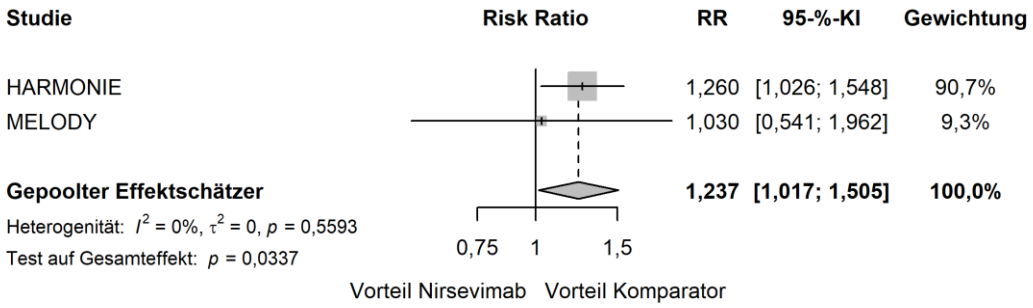
Alter bei Randomisierung – > 3 Monate bis ≤ 6 Monate

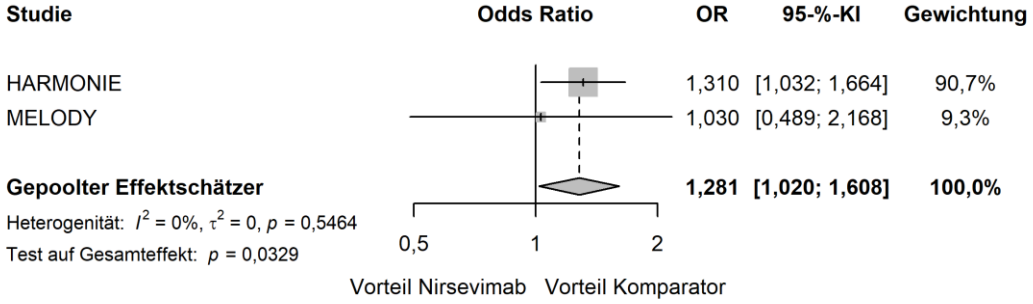


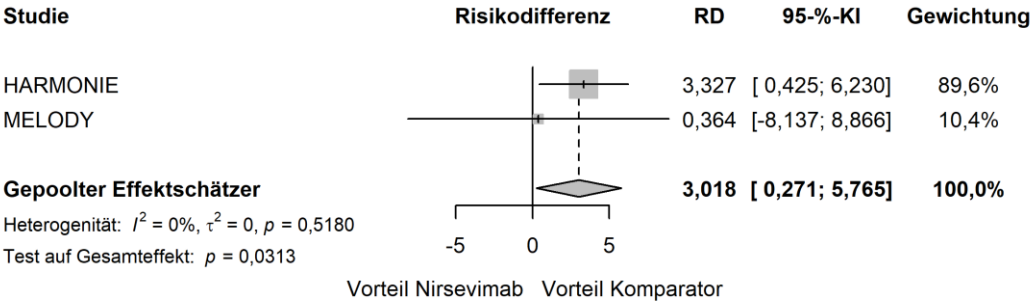




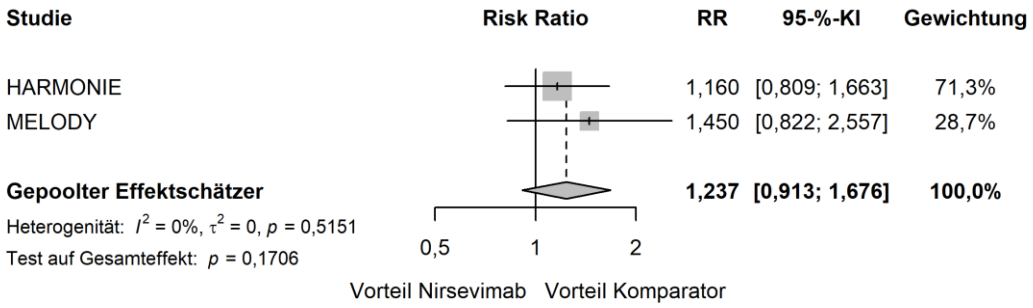
Alter bei Randomisierung – > 6 Monate

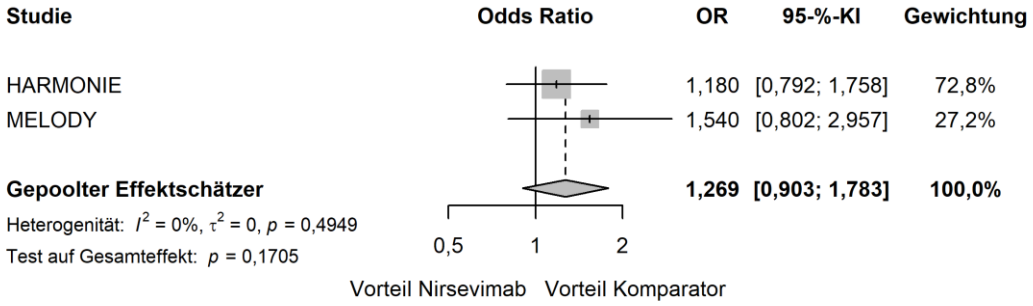


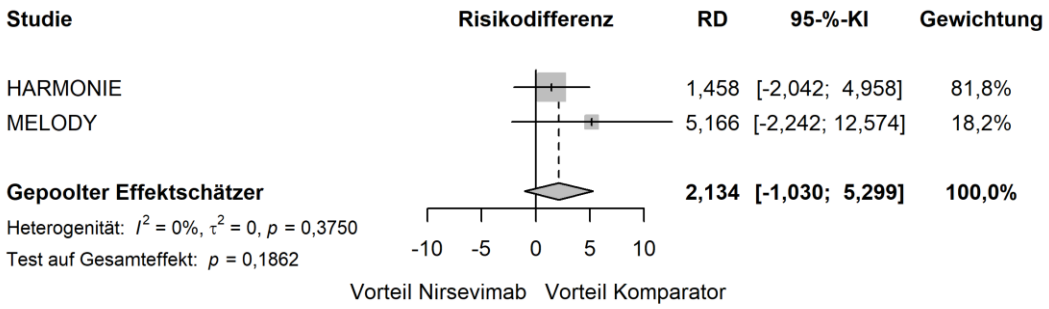




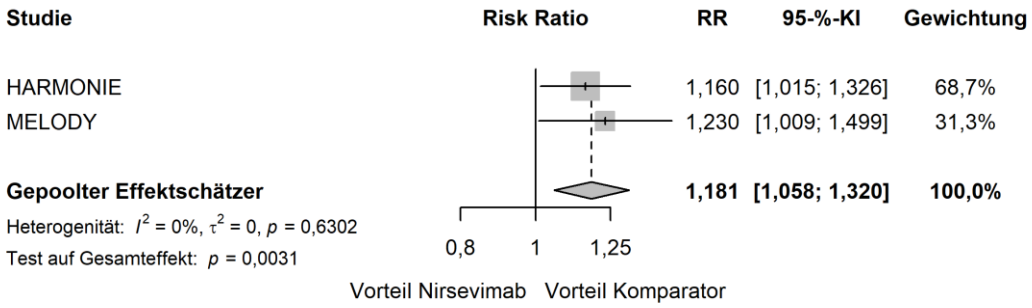
Gestationsalter – < 37 Wochen

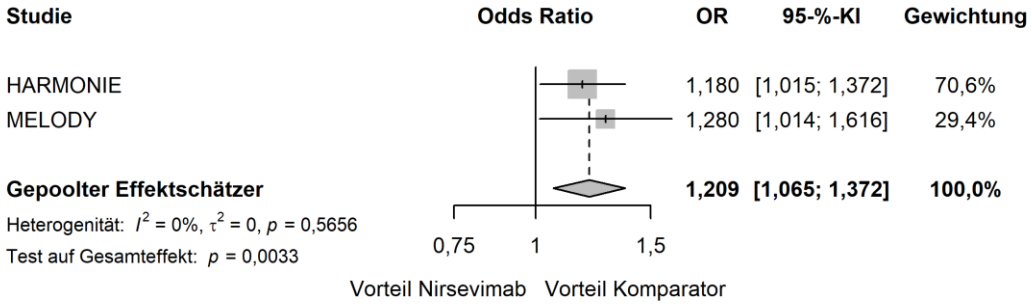


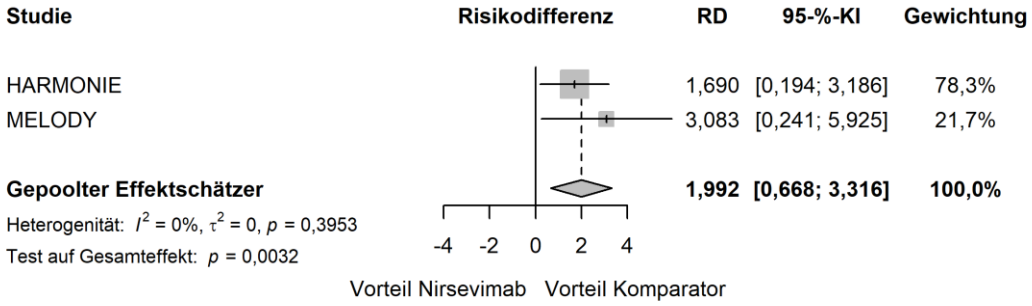




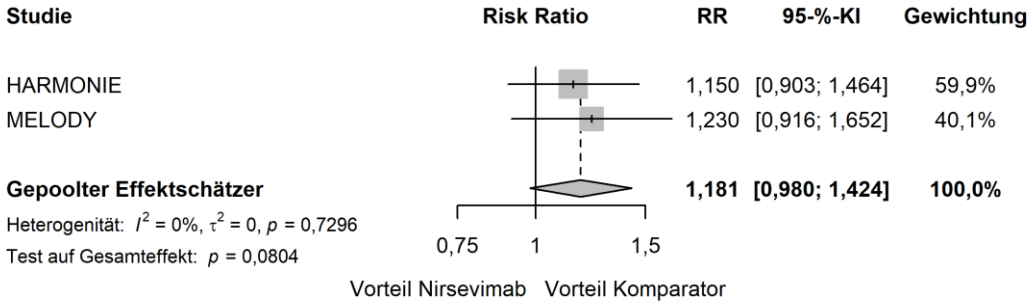
Gestationsalter – ≥ 37 Wochen

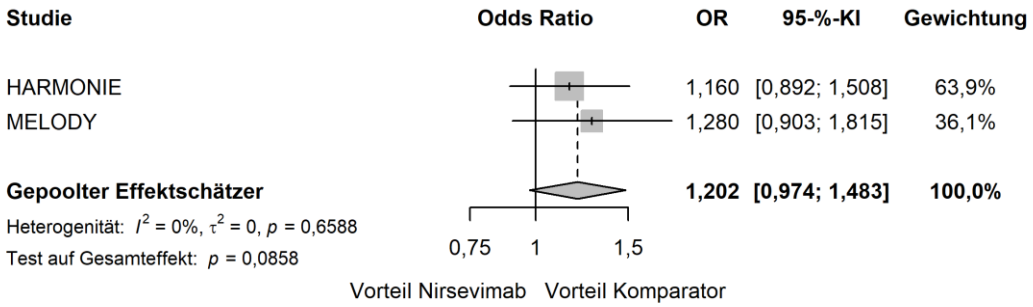


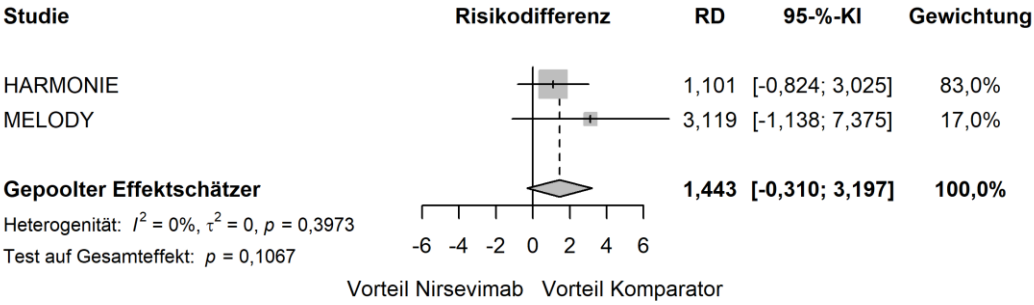




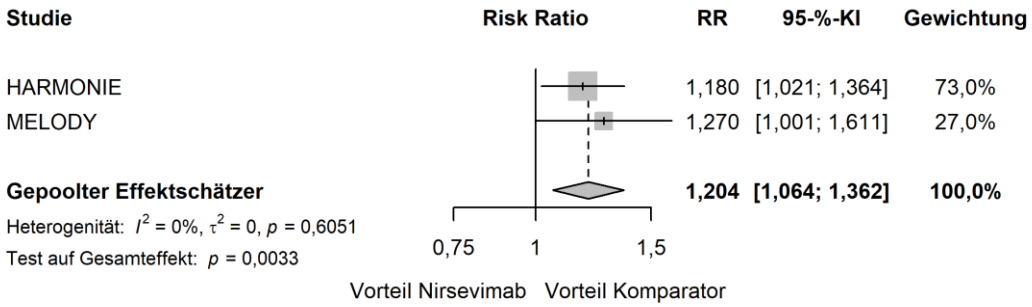
Körpergewicht an Tag 1 – < 5 kg

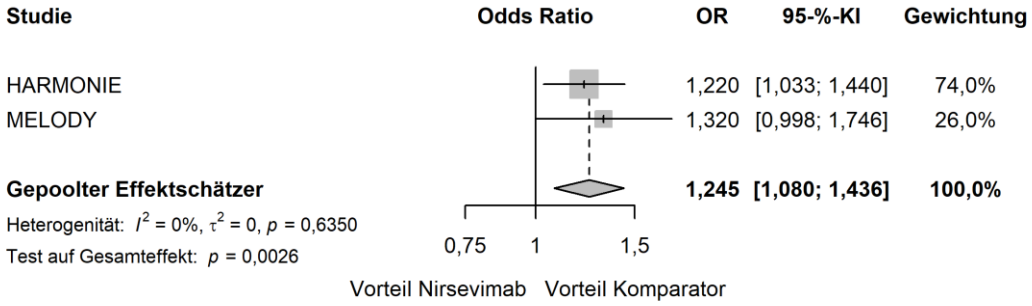


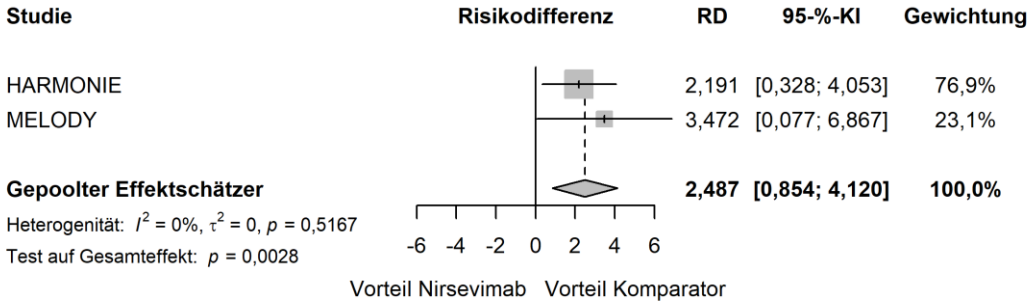




Körpergewicht an Tag 1 – ≥ 5 kg

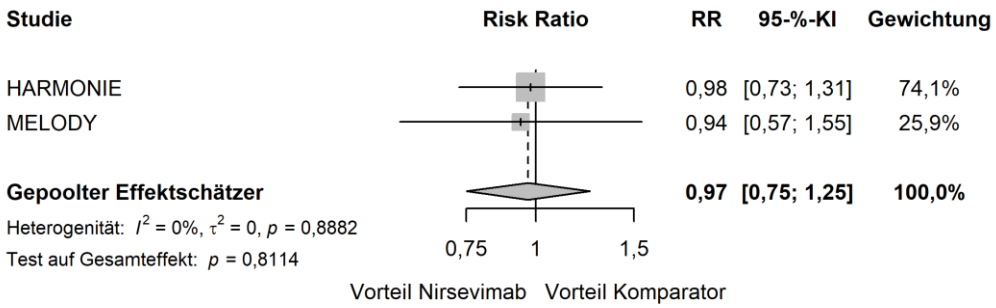


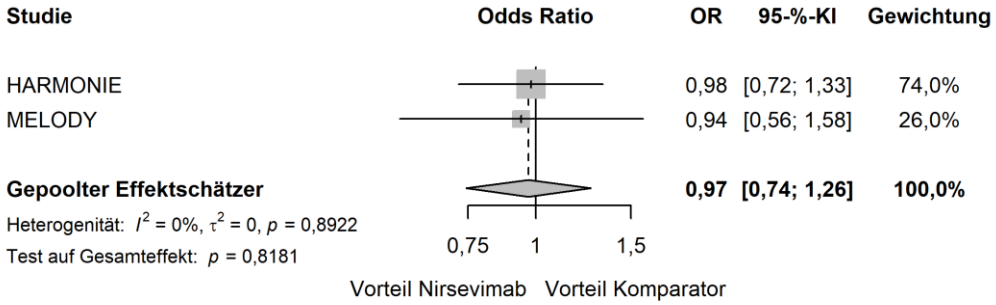


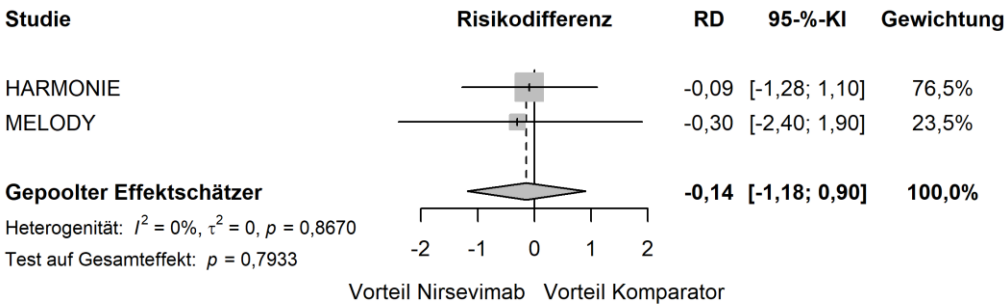


Sicherheit: Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse

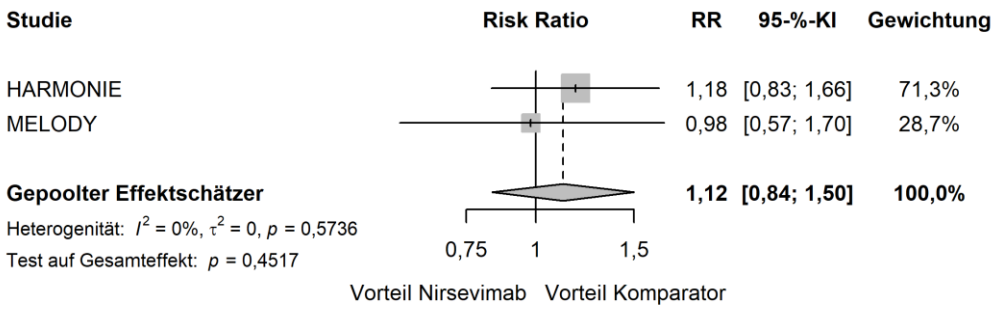
Geschlecht – männlich

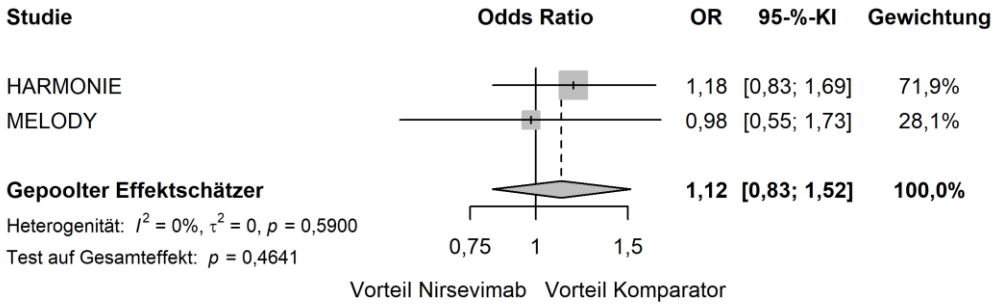


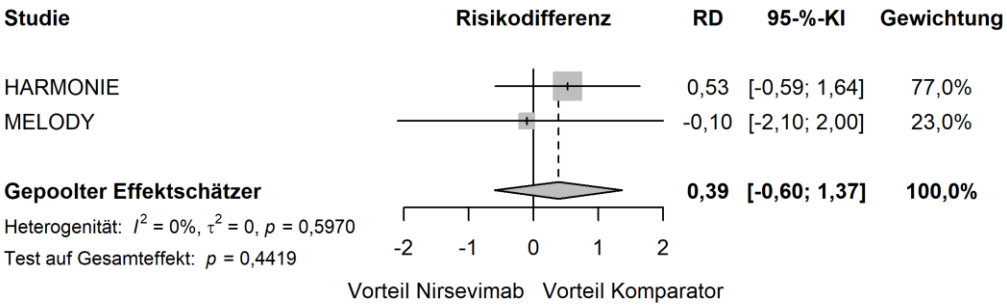




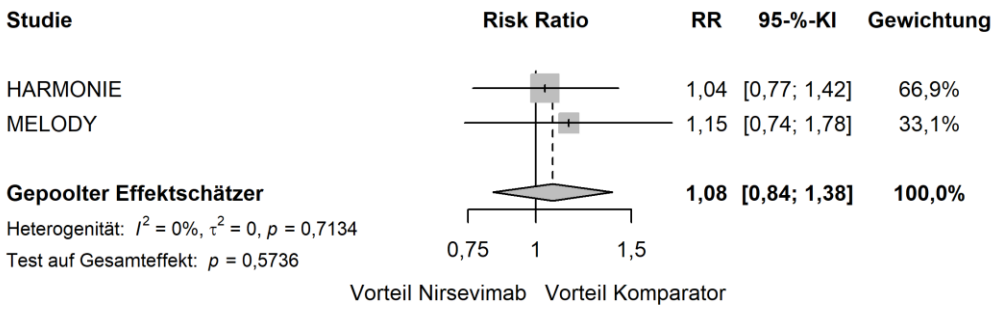
Geschlecht – weiblich

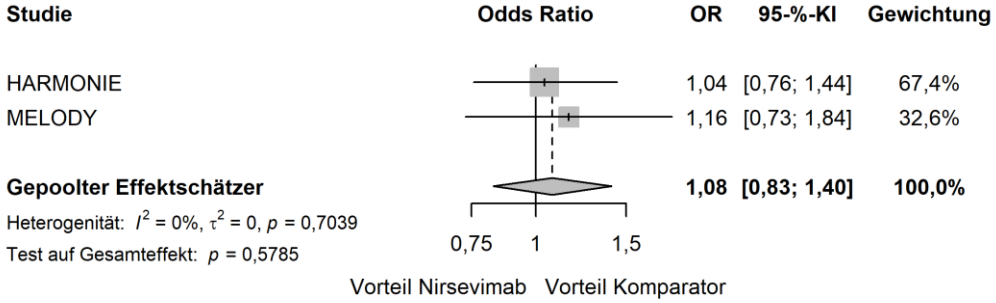


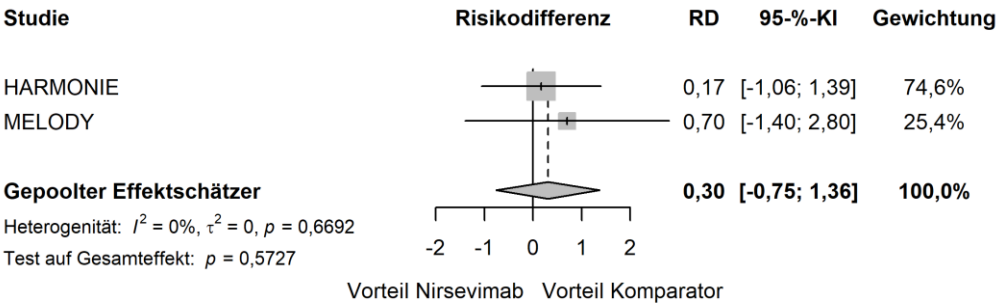




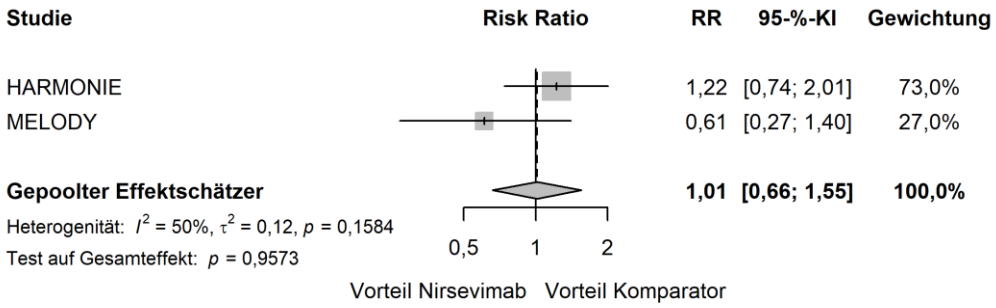
Alter bei Randomisierung – ≤ 3 Monate

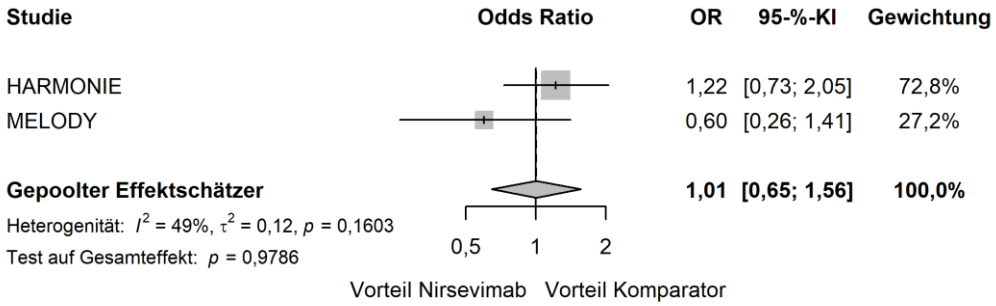


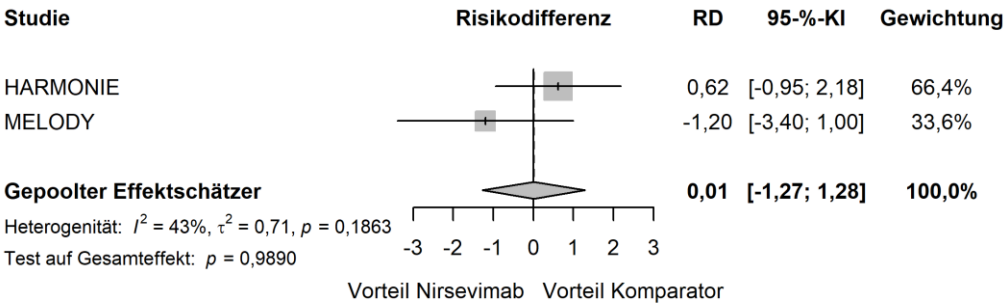




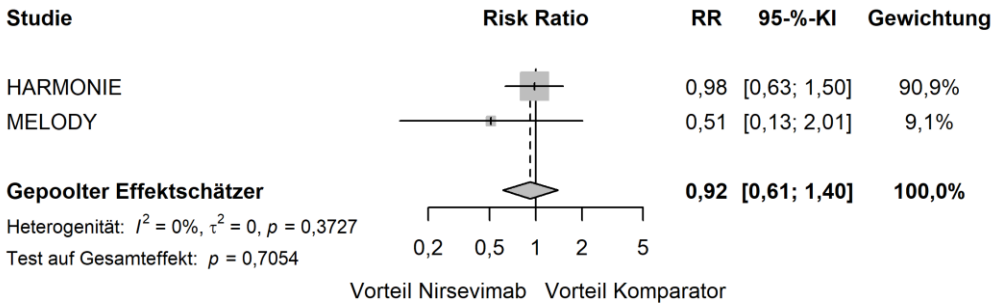
Alter bei Randomisierung – > 3 Monate bis ≤ 6 Monate

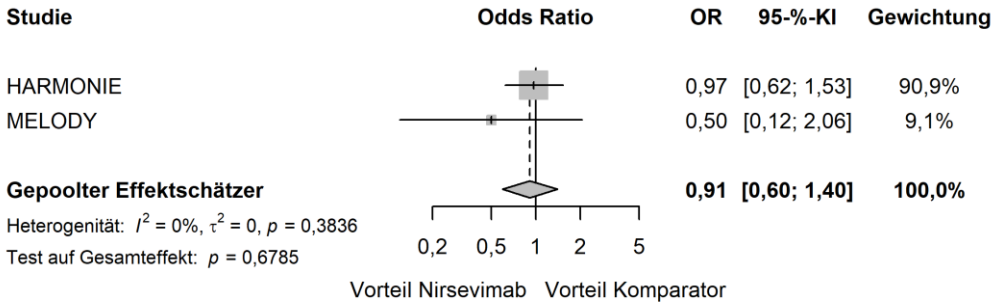


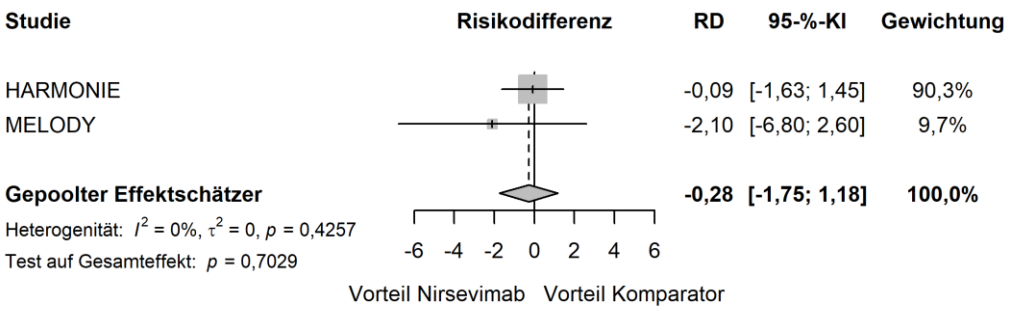




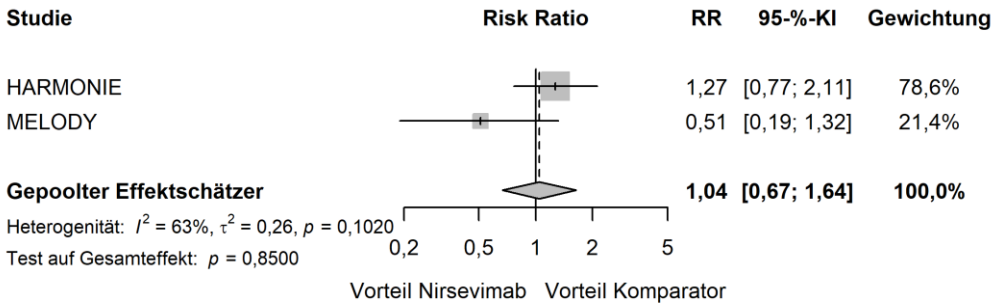
Alter bei Randomisierung – > 6 Monate

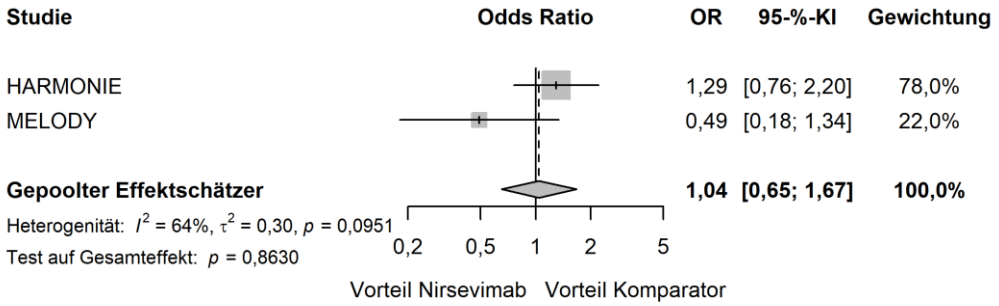


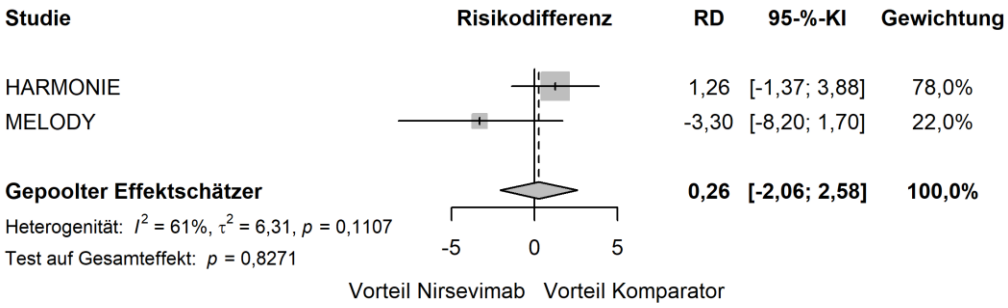




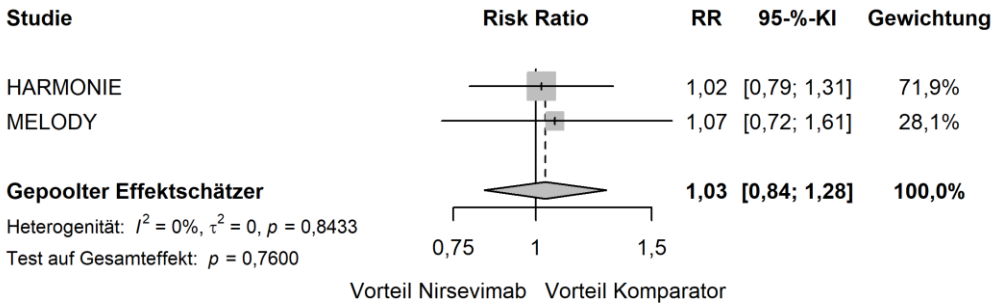
Gestationsalter – < 37 Wochen

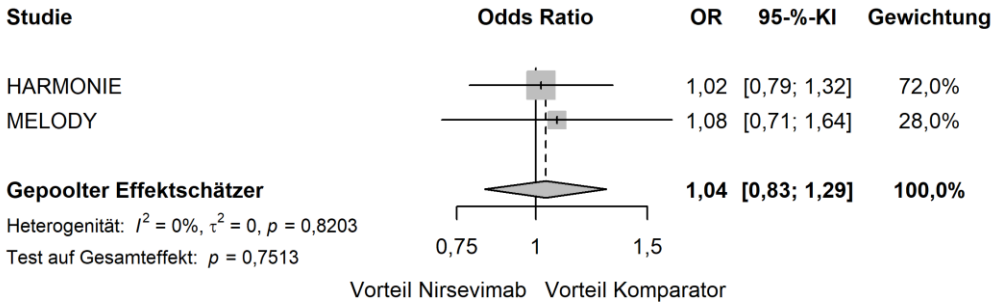


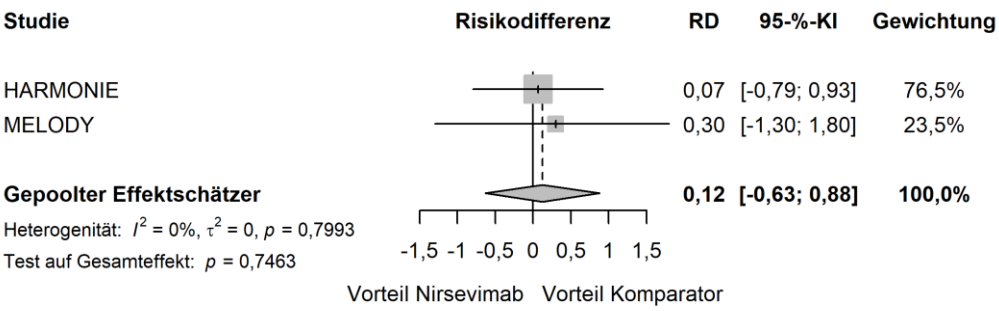




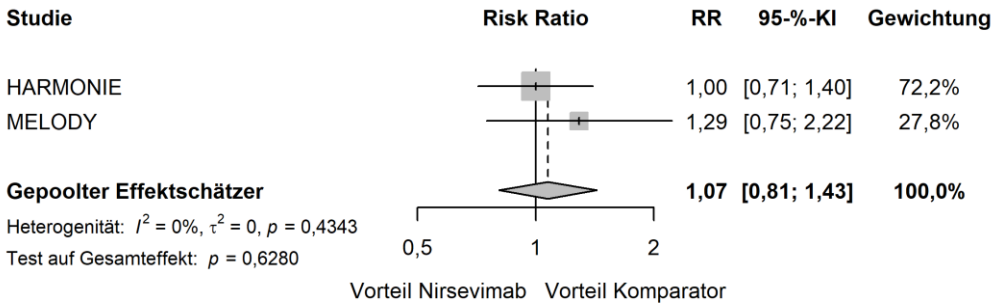
Gestationsalter – ≥ 37 Wochen

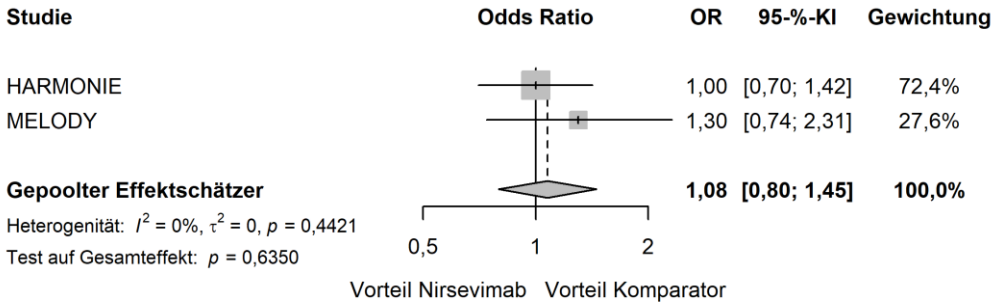


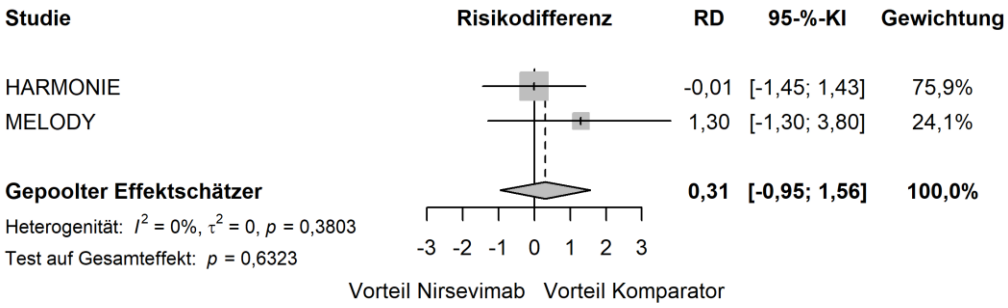




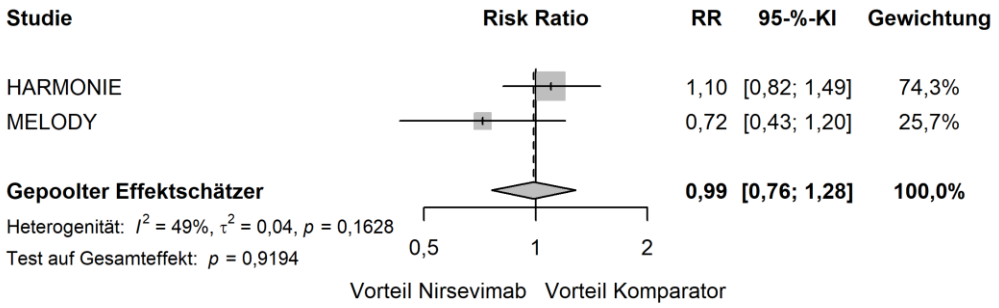
Körpergewicht an Tag 1 – < 5 kg

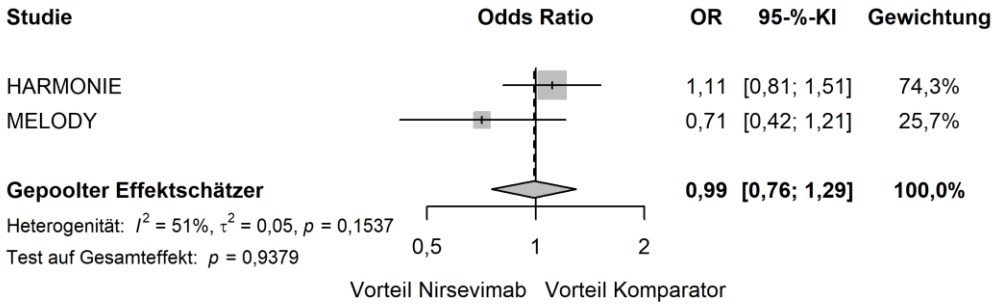


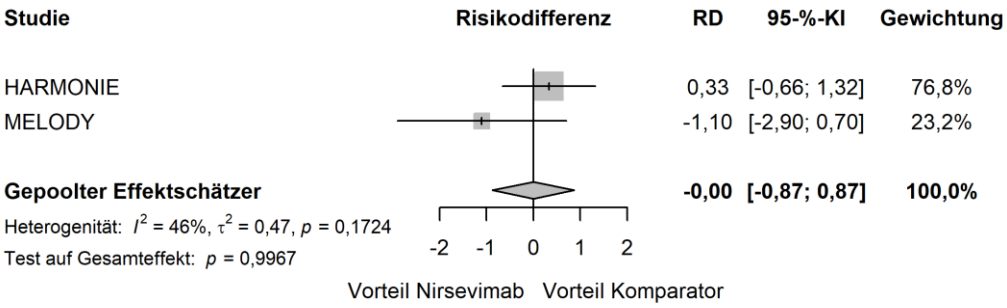




Körpergewicht an Tag 1 – ≥ 5 kg

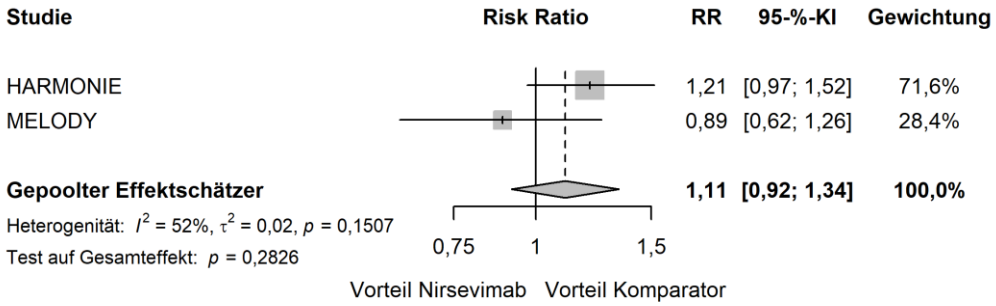


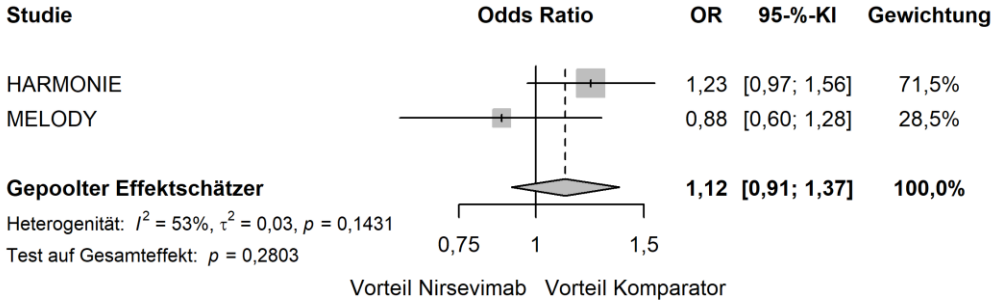


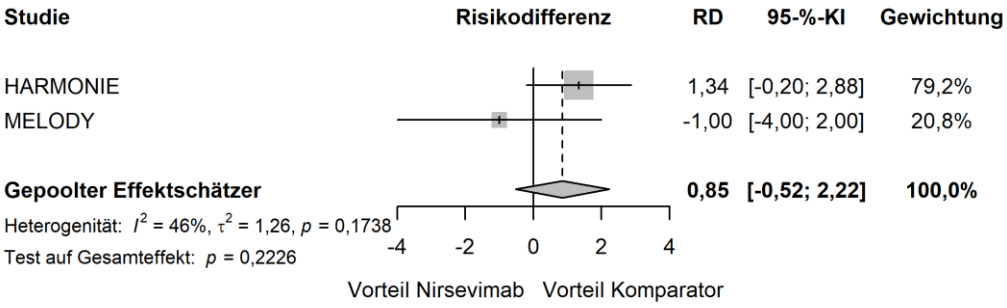


Sicherheit: Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

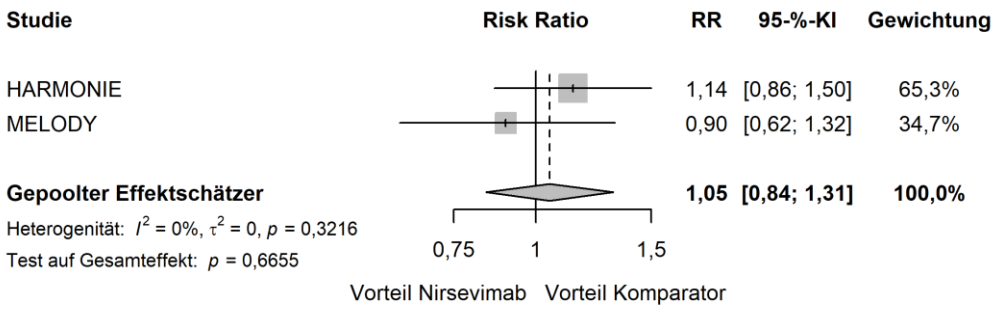
Geschlecht – männlich

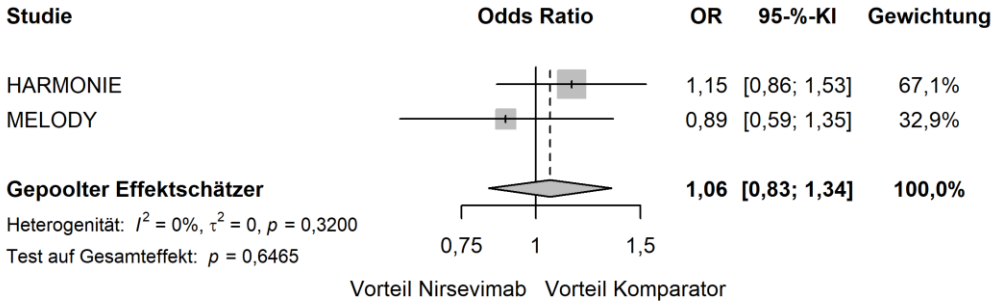


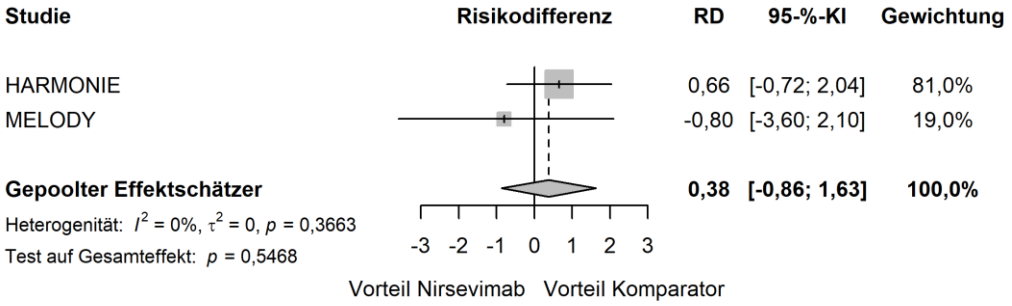




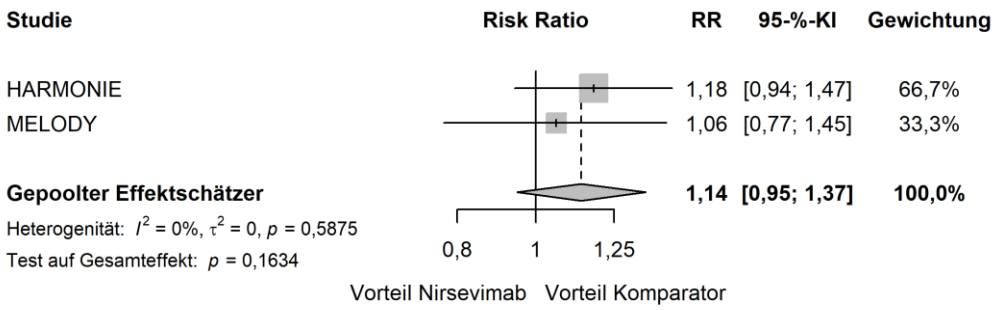
Geschlecht – weiblich

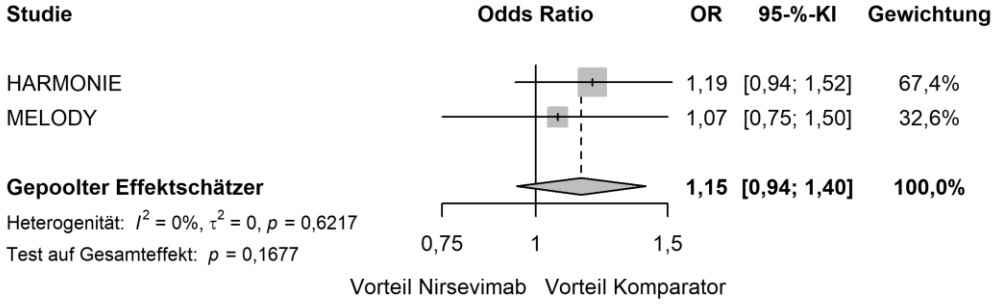


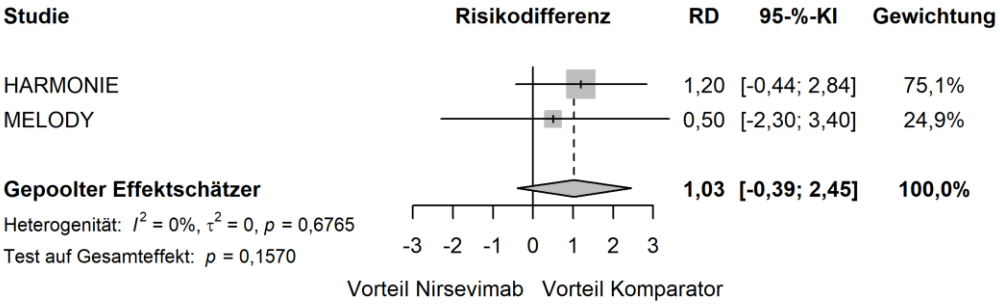




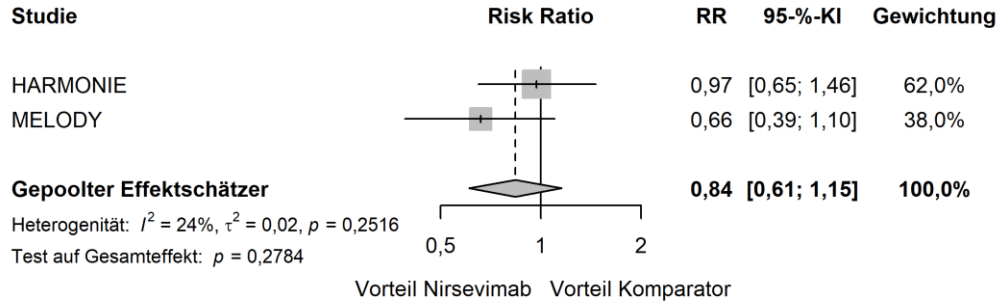
Alter bei Randomisierung – ≤ 3 Monate

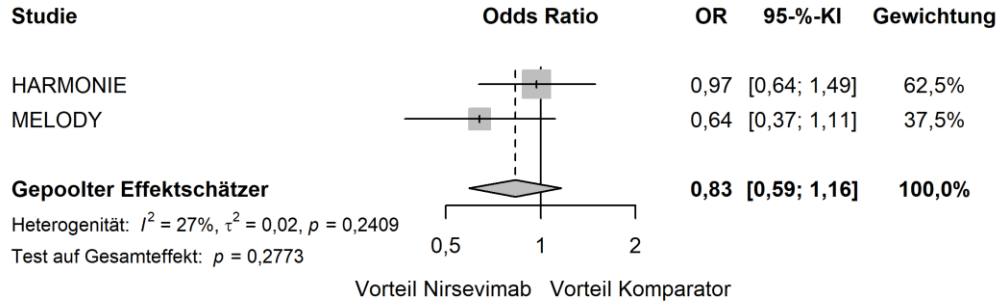


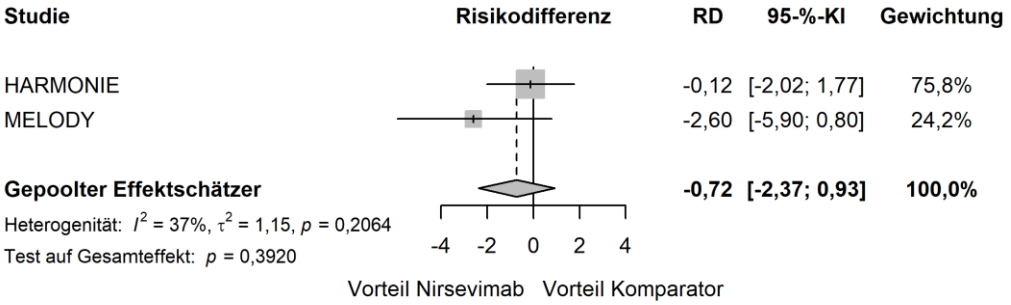




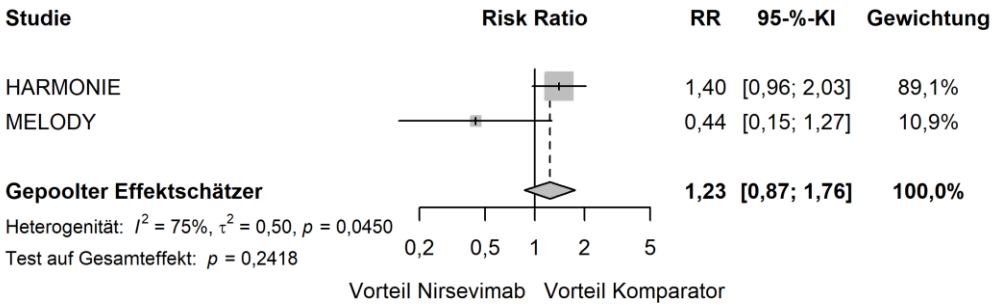
Alter bei Randomisierung – > 3 Monate bis ≤ 6 Monate

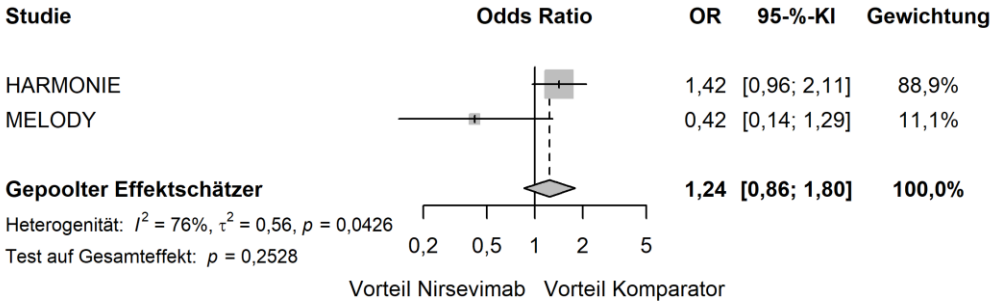


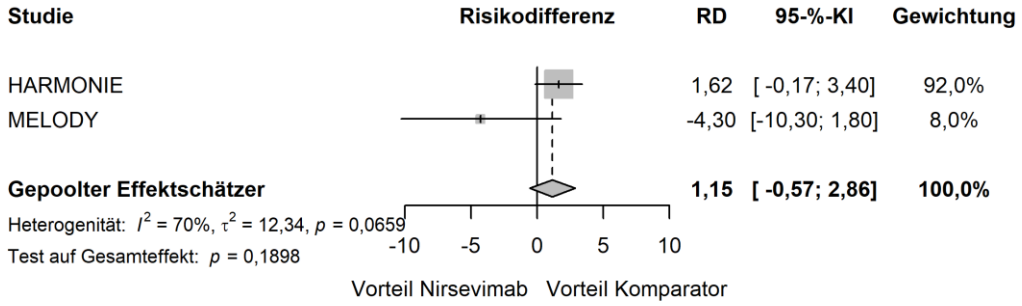




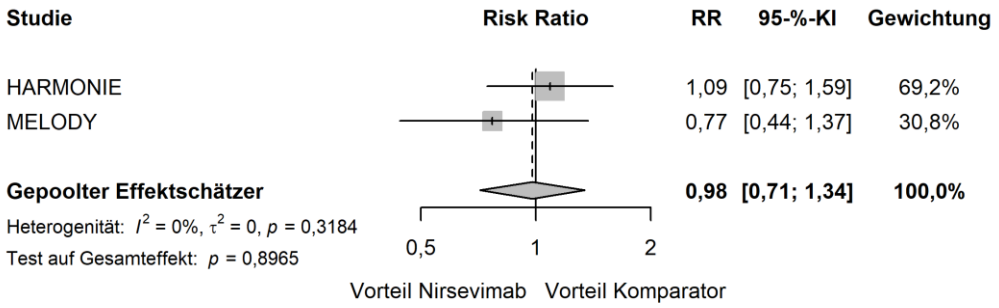
Alter bei Randomisierung – > 6 Monate

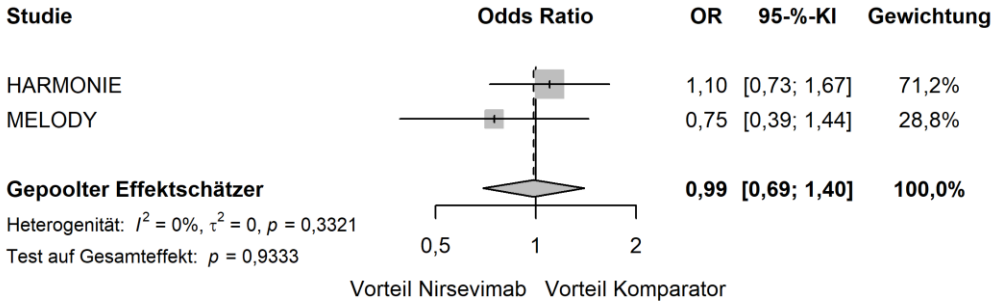


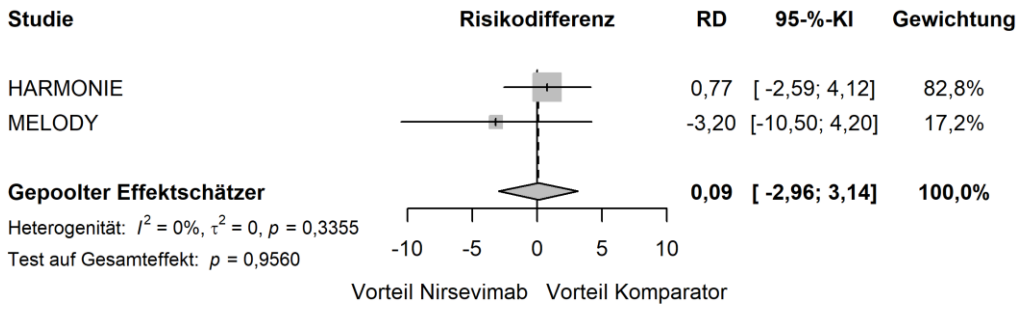




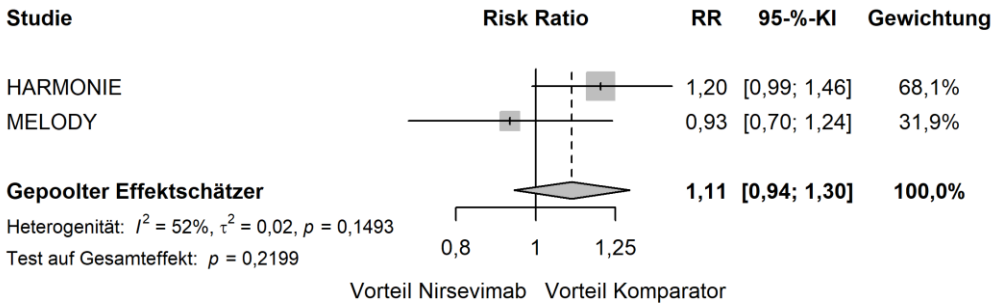
Gestationsalter – < 37 Wochen

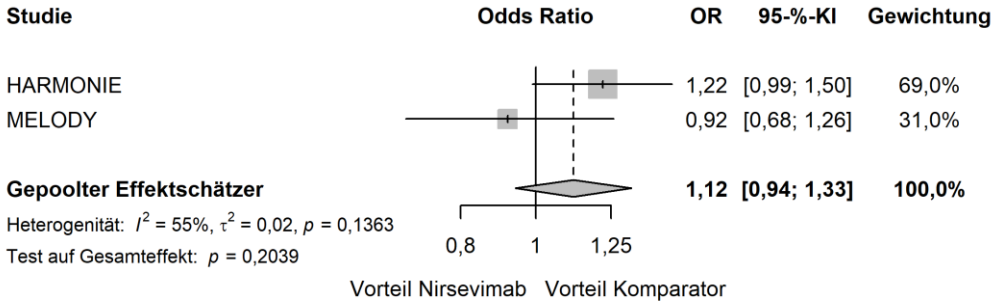


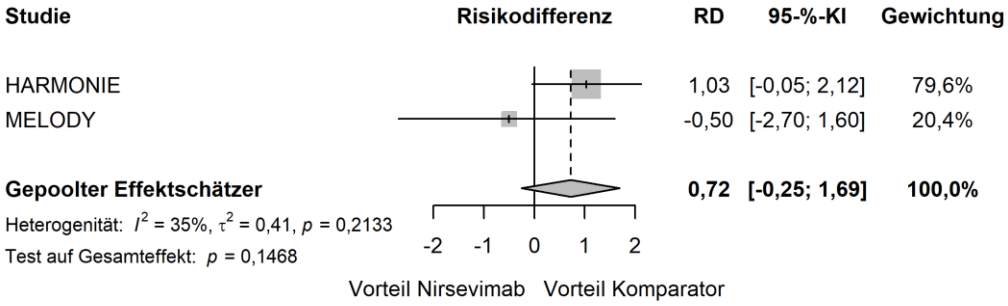




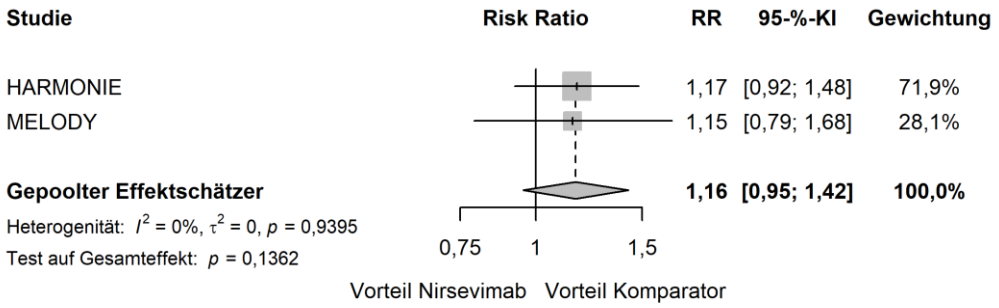
Gestationsalter – ≥ 37 Wochen

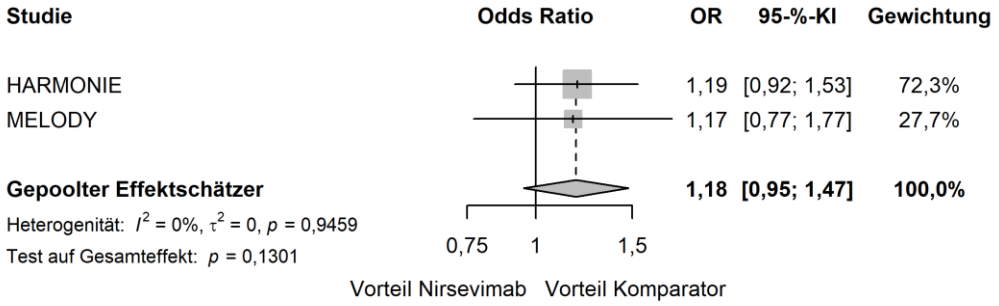


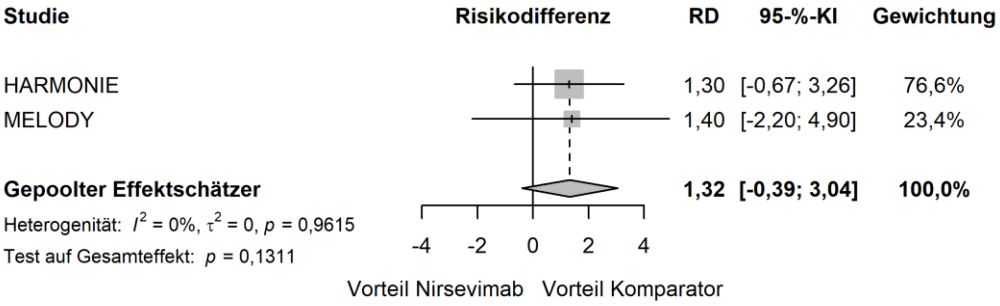




Körpergewicht an Tag 1 – < 5 kg







Körpergewicht an Tag 1 – ≥ 5 kg