Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Clesrovimab (ENFLONSIA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Erkrankungen der unteren Atemwege verursacht durch RSV, während ihrer ersten RSV-Saison

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.05.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **8**
Abkürzungsverzeichnis ... **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 13
4.2 Methodik ... 20
4.2.1 Fragestellung ... 20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 22
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 24
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 31
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 32
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte ... 32
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden ... 35
4.2.5.3 Metaanalysen ... 38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 55
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 65

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 66
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 67
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 70
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 71
4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen – RCT ... 88
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 112
4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen ... 115
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) ... 119
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 123
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 123
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 123
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 124
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 124
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 124
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 128
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 128
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 128
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 129
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 130
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 130
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 132
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 132
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 132
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 133
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 134
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 134
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 135
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 135
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 135
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 136
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 138
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 138
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 138
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 139
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 139
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 139
4.6 Referenzliste ... 141
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 145

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 148
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)..... 150
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)..... 151
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 153
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 170
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse 185

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 14
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität der Studie MK-1654-007 16
Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Mortalität und Nebenwirkungen der Studie MK-1654-007 17
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 23
Tabelle 4-5: Übersicht zu den Endpunktkategorien 33
Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) 38
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 8.0 43
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für MK-1654-007 64
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) 71

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse) 74
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 180) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse 1) 75
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre schwere MALRI (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse 2) 76
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Post-hoc Analyse 1) 77
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 180) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Post-hoc Analyse 2) 78
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) 80
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse) 82
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 180) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 83
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) 85
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten 88
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse) 92
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Tag 42 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergänzende Analyse) 93
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) 95
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 102
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach Tag 42 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergänzende Analyse).... 104
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) nach Tag 42 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergänzende Analyse) 110
Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 114
Tabelle 4-46: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI und RSV-assoziierte Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-47: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 118
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 120
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 124
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 125
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 125
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 126
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 127
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 129
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 130

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 130
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 131
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 134
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 134
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 138
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-1654-007 154
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-1654-007..... 171

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Beobachtungszeiten für Nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 37

Abbildung 2: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung] 43

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53

Abbildung 4: Flow-Chart der Studie MK-1654-007 169

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Adverse Events of Special Interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
CHD	Congenital Heart Disease
CLD	Chronic Lung Disease
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DBL	Data Base Lock
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MALRI	Ärztlich behandelte Infektion der unteren Atemwege (Medically Attended Lower Respiratory Infection)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Boten-RNA)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl Patient:innen
n.a.	Not applicable (nicht zutreffend/nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
n.p.	Not performed (nicht durchgeführt
NP	Nasopharyngeal
n.s.	Nicht signifikant
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
sBLA	Supplemental Biologics License Application
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUR	Safety Update Report
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Clesrovimab für Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Palivizumab für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Clesrovimab gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Clesrovimab gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Absatz (Abs.) 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, im Clinical Trials Information System (CTIS) und im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA sowie das Suchportal der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medical Agency,

EMA) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie MK-1654-007 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Clesrovimab gemäß Fachinformation	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E5
E6 Studiendauer	Eine RSV-Saison	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des Consolidated

Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für das vorliegende Dossier wurden für die Effektschätzer nominale p-Werte errechnet und dargestellt. Die Interpretation dieser p-Werte unterliegt Unsicherheiten. Die Analysemethode der einzelnen Endpunkte unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Clesrovimab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie MK-1654-007 zur Verfügung. Die Studie MK-1654-007 ist eine multizentrische, randomisierte, teilweise verblindete (bis Tag 60 nach Dosis 1) und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Clesrovimab gegenüber der Therapie mit Palivizumab bei Neugeborenen und Säuglingen mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison. Die Studie besteht aus zwei Teilen, für die erste RSV-Saison (RCT) sowie für die zweite RSV-Saison (nicht-kontrolliert). In der vorliegenden Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) wird ausschließlich die erste RSV-Saison betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (nördliche und südliche Hemisphäre) sowie Gesundheitszustand (Chronic Lung Disease [CLD], Congenital Heart Disease [CHD], weder CLD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen und weder CLD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen) in die zwei Studienarme.

Die Studie MK-1654-007 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von vier Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 05.02.2024, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 26.09.2024, Food and Drug Administration [FDA] geforderter Safety Update Report [SUR] – post-hoc; dritter Datenschnitt 11.04.2025 Interimsanalyse 2 – post-hoc, vierter Datenschnitt 01.08.2025 finale Analyse). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die finale Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefern Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität der Studie MK-1654-007

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs. Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer [95 % KI][f]	p-Wert[g]
RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI	495	15	2375,0	0,032	485	16	2336,3	0,034	6,7 [-89,1; 54,0]	0,846
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	7	2396,4	0,015	485	12	2344,4	0,026	42,9 [-45,2; 77,6]	
RSV B	495	8	2393,1	0,017	485	4	2378,3	0,008	-98,8 [-559,8; 40,1]	
RSV-assoziierte Hospitalisierungen	495	5	2398,5	0,010	485	8	2364,6	0,017	38,4 [-88,6; 79,9]	0,396
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	2	2409,4	0,004	485	5	2369,5	0,011	60,7 [-102,9; 92,4]	
RSV B	495	3	2403,7	0,006	485	3	2381,5	0,006	0,9 [-391,0; 80,0]	
Jede Hospitalisierung	494	96	2112,2	0,227	485	93	2081,8	0,223	-1,7 [-36,6; 24.2]	0,909

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population

c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt

d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert

e: Fünf Monate sind definiert als 150 Tage

f: Schätzer und 95 %-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode geschätzt. Für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI enthält das Modell die folgenden Kovariaten: Region bei Randomisierung und Gesundheitszustand. Für die Analysen nach RSV-Typ enthält das Modell nur den Term der Zuteilung zur Behandlungsgruppe

g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

KI: Konfidenzintervall; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte in der Endpunktkategorie Mortalität und Nebenwirkungen der Studie MK-1654-007

Studie: MK-1654-007[a]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Clesrovimab vs. Palivizumab	
	Clesrovimab (N[b] = 497)	Palivizumab (N[b] = 499)	Relatives Risko [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
Mortalität				
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	8 (1,6)	4 (0,8)	2,01 [0,61; 6,63]	0,243
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	374 (75,3)	397 (79,6)	0,95 [0,88; 1,01]	0,104
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	122 (24,5)	137 (27,5)	0,89 [0,72; 1,10]	0,296
Schwere unerwünschte Ereignissee	94 (18,9)	117 (23,4)	0,81 [0,63; 1,03]	0,080
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet

d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Clesrovimab für Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, werden im Abschnitt Nebenwirkungen dargestellt.

Morbidität

RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150)

Für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 6,7 [-89,1; 54,0]; p = 0,846; RSV A: 42,9 [-45,2; 77,6]; RSV B: -98,8; [-559,8; 40,1]). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,032 (RSV A: 0,015; RSV B: 0,017) und im Kontrollarm 0,034 (RSV A: 0,026; RSV B: 0,008).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) ist als niedrig zu bewerten.

RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150)

Für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 38,4 [-88,6; 79,9]; p = 0,396; RSV A: 60,7 [-102,9; 92,4]; RSV B: 0,9; [-391,0; 80,0]). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,010 (RSV A: 0,004; RSV B: 0,006) und im Kontrollarm 0,017 (RSV A: 0,011; RSV B: 0,006).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) ist als niedrig zu bewerten.

Jede Hospitalisierung

Für den Endpunkt Jede Hospitalisierung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: -1,7 [-36,6; 24,2]; p = 0,909). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,227 und im Kontrollarm 0,223.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) ist als niedrig anzusehen.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,88; 1,01]; p = 0,104), aber ein numerischer Vorteil zugunsten von Clesrovimab. Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,89 [0,72; 1,10]; p = 0,296), aber ein numerischer Vorteil zugunsten von Clesrovimab. Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,63; 1,03]; p = 0,080), aber ein numerischer Vorteil zugunsten von Clesrovimab. Für den Endpunkt Unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 2,01 [0,61; 6,63]; p = 0,243). Aufgetretene Todesfälle standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurde kein Effektschätzer berechnet, da in keinem der beiden Studienarme ein Ereignis aufgetreten ist.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ist als hoch anzusehen. Für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, ist das Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen.

Gesamtfazit

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Dabei entspricht das

Sicherheitsprofil von Clesrovimab dem vergleichbarer monoklonaler Antikörper. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist vergleichbar mit derjenigen der gewählten zVT.

Die gewichtsunabhängige Einmalapplikation von Clesrovimab vermeidet wiederholte Injektionszyklen wie dies laut Fachinformation bei der gewählten zVT erforderlich ist und reduziert damit die Zahl notwendiger Arztbesuche. Dieser patientenrelevante Vorteil von Clesrovimab gegenüber der zVT kann im Kontext einer klinischen Studie nicht abgebildet werden. Im Praxisalltag kann es bei Mehrfachapplikationen jedoch aufgrund einer verspäteten bzw. verpassten Gabe vermehrt zu Durchbruchinfektionen mit ggf. schweren Krankheitsverläufen kommen, die eine Hospitalisierung erforderlich machen. Dies ist im Praxisalltag bei der Prophylaxe mit Clesrovimab nicht zu erwarten, da die gewichtsunabhängige Einmaldosis einen wirksamen Schutz vor einem schweren Verlauf der RSV-Infektion über die gesamte RSV-Saison bietet.

Grundsätzlich ist die Verfügbarkeit verschiedener Optionen zur passiven Immunisierung gegen RSV von essenzieller Bedeutung für die Versorgungssicherheit in Deutschland. Eine gewichtsunabhängige Einmaldosis zu verwenden, verringert potenzielle Fehlerquellen bei der Dosierungsberechnung und vereinfacht die Logistik, da lediglich eine Dosierungsstärke vorrätig gehalten werden muss. Zudem werden durch den Wegfall mehrfacher Verabreichungen, im Vergleich zur gewählten zVT, Praxis- und Personalressourcen geschont. Gerade im deutschen Versorgungsalltag, der durch eine hohe Belastung und begrenzte Ressourcen geprägt ist, stellt Clesrovimab damit einen besonders relevanten Mehrwert dar, der zur Optimierung der Patientenversorgung sowie zur Versorgungssicherheit beiträgt.

Insgesamt ergibt sich somit aufgrund der patienten- und versorgungsrelevanten Vorteile für Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison, ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Clesrovimab im Vergleich zur zVT.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Vorbemerkung

Zur Wahrung der Konsistenz mit der Dossiervorlage werden im Folgenden die Begriffe *Patient:innen* und *zVT* verwendet, obwohl es sich gemäß zugrundeliegendem Anwendungsgebiet um eine Sekundärprophylaxe und somit zum Zeitpunkt der Anwendung weder um Erkrankte noch um eine Therapie handelt.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Clesrovimab im Vergleich zur zVT bei Neugeborenen und Säuglingen mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Erstzulassung von Clesrovimab für Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison.

Intervention

Die empfohlene Dosis von Clesrovimab für Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison beträgt 105 mg einmalig als intramuskuläre Injektion (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2024-B-178 die zVT für „Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), die während oder zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison geboren werden […]“, wie folgt fest (2):

- „Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)“

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Palivizumab für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (2). Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Clesrovimab gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden

werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison.

Die Prüfintervention ist Clesrovimab (ENFLONSIA®) als Sekundärprophylaxe, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 105 mg einmalig als intramuskuläre Injektion angewendet werden muss (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2024-B-178 die zVT für „Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), die während oder zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison geboren werden […]“ wie folgt fest (2):

- „Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)“

Die Bewertung des Zusatznutzens von Clesrovimab gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Der für dieses Nutzenbewertungsverfahren relevante Betrachtungszeitraum ist auf die erste RSV-Saison begrenzt.

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird eine Suche nach dem Studientyp RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Clesrovimab gemäß Fachinformation	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Nirsevimab oder Palivizumab (jeweils für Kinder mit Risikofaktoren entsprechend der Zulassung)	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E5
E6 Studiendauer	Eine RSV-Saison	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbank MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (5). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov

- EU-CTR
- Clinical Trials Information System (CTIS)

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

[1] 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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials (EudraCT)-Nummer, National Clinical Trial (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren werden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt

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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen

zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst, und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst, und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten und/oder Studienprotokollen, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte aus Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

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 (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-15 dargestellt. Die Krankengeschichte der Patient:innen, Begleitmedikationen und Koadministrationen werden im Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden

werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktion und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (3).

Die folgende Tabelle 4-5 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-5: Übersicht zu den Endpunktkategorien

Endpunktkategorie	Endpunkte
Morbidität	• RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) – Hauptanalyse (Tag 1 bis 150) – Sensitivitätsanalyse 1: Tag 1 bis 180 – Sensitivitätsanalyse 2: RSV-assoziierte ambulante und stationäre schwere MALRI (Tag 1 bis 150) – Post-hoc RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 150)[a] – Post-hoc RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 180)[a] • RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) – Hauptanalyse (Tag 1 bis 150) – Sensitivitätsanalyse 1: RSV-assoziierte Hospitalisierungen Tag 1 bis 180 • Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150)
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen • Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – Unerwünschte Ereignisse gesamt[a] – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

a: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Morbidität

RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI

Charakteristisch für eine RSV-Erkrankung ist zunächst eine Infektion der oberen Atemwege mit klassischen Erkältungssymptomen (u. a. Schnupfen, nichtproduktiver Husten). Wenn sich die Erkrankung weiter ausprägt, kommt es darüber hinaus zu einer Infektion der unteren Atem-

wege, welche in der Folge zu schweren Verläufen wie Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobroncholitis oder einem keuchhustenähnlichen Krankheitsbild führen kann. Der Allgemeinzustand der Patient:innen ist geschwächt und kann sich schnell verschlechtern, wodurch eine beträchtliche Krankheitslast für die betroffenen Kinder entsteht. Im schlimmsten Fall können RSV-assoziierte ärztlich behandelte Infektionen der unteren Atemwege (Medically Attended Lower Respiratory Infection; MALRI) zum Tod führen (6-8). Ambulant oder stationär behandelte Infektionen der unteren Atemwege werden vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt angesehen (2, 9).

RSV-assoziierte Hospitalisierungen

Mehr als die Hälfte aller Hospitalisierungen wegen Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern ist auf eine RSV-Erkrankung zurückzuführen. Durch vermehrt benötigte Flüssigkeitssubstitutionen (intravenös oder enteral) sowie häufiger auftretende Hypoxämien ist der Behandlungsbedarf dieser Patient:innen besonders hoch. Bei schweren Verläufen können eine intensivmedizinische Betreuung und zusätzliche Sauerstoffzufuhr oder Intubation erforderlich sein (6, 10). Hospitalisierungen stellen eine erhebliche Belastung für die Kinder und ihre Angehörigen dar. Kinder mit Risikofaktoren haben darüber hinaus eine höhere Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierungen und längere Krankenhausaufenthalte (6, 11-13). Hospitalisierungen, die mit einer RSV-Erkrankung assoziiert sind, werden vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt angesehen (9).

Jede Hospitalisierung

Eine Hospitalisierung belastet Patient:innen erheblich und beeinträchtigt die Lebensqualität sowie alltägliche Aktivitäten. Eine Hospitalisierung erfolgt, wenn Krankheitssymptome so schwer sind, dass die ambulante Versorgung der Patient:innen nicht mehr möglich ist. Somit sind Hospitalisierungen per se patientenrelevant. Dies trifft insbesondere auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Population der Neugeborenen und Säuglingen zu, für die der Aufenthalt in einer fremden Umgebung und die Betreuung durch für sie unbekannte Personen und vor allem die Trennung von Familie und gewohntem Umfeld sehr belastend sein kann.

Der Endpunkt Jede Hospitalisierung wurde bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren durch G-BA und IQWiG akzeptiert (14-16).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Eine Infektion mit RSV ist im schlimmsten Fall tödlich. Weltweit starben im Jahr 2019 über 45.000 Kinder im Alter von bis zu 6 Monaten im Zusammenhang mit einer RSV-Infektion und über 13.000 der Kinder im ersten halben Lebensjahr, die aufgrund einer Infektion der unteren Atemwege hospitalisiert wurden (7).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, sind als Operationalisierung der Mortalität uneingeschränkt patientenrelevant.

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Die Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [SOC] und Preferred Terms [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-6 genannten Kriterien.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem Intention-To-Treat (ITT)-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wird für die Analyse sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der finale Datenschnitt (01. August 2025). Insgesamt erstreckt sich die Studiendauer der MK-1654-007 über zwei RSV-Saisonen, für die Nutzenbewertung des vorliegenden Anwendungsgebietes ist nur die erste Saison relevant. Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie MK-1654-007 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-16.

Auswertungsmethoden

Für alle Auswertungen werden adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) und p-Werten geeigneter zweiseitiger statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode der einzelnen Endpunkte unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analysemethode analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethode zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenausprägungen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Inzidenzraten

Die Endpunkte RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI und RSV-assoziierte Hospitalisierungen werden mit einer Poisson-Regression mit robuster Varianz ausgewertet. Es wird die prozentuale Änderung des Inzidenzratenverhältnisses geschätzt und mit 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.

In dem Modell wird für alle Wirksamkeitsendpunkte der jeweilige Behandlungsarm als Kovariate berücksichtigt.

Für die Analyse des Endpunkts RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) werden zusätzlich zum Behandlungsarm die Stratifizierungsfaktoren Region (nördliche und südliche Hemisphäre) sowie Gesundheitszustand (CLD, CHD, weder CLD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen und weder CLD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen) als Kovariaten in das Modell inkludiert.

Bei einer zu geringen Anzahl von Patient:innen innerhalb eines Stratums, dem Fehlen von Ereignissen in einem der Behandlungsarme oder Konvergenzproblemen werden die Stratifizierungsfaktoren als Kovariablen entfernt und die exakte binomiale Methode nach Chan und Bohidar verwendet. Die zweiseitigen p-Werte werden aus dem Modell mit einem Wald-Test mit robuster Varianz berechnet.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

In der Studie MK-1654-007 werden unerwünschte Ereignisse der ersten Saison in beiden Behandlungsarmen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach der zweiten Dosis beobachtet. Dies entspricht Tag 42 nach Randomisierung. An Tag 60 wurden Prüfärzt:innen und die Studienteilnehmenden entblindet, da ab diesem Zeitpunkt das Behandlungsschema für die Behandlungsgruppen unterschiedlich war und daher die Verblindung nicht aufrechterhalten werden konnte. Damit ist der Zeitraum abgedeckt, in dem Patient:innen in beiden Behandlungsarmen Dosen des jeweiligen Wirkstoffs erhalten. Darüber hinaus werden nach jeder weiteren Dosis von Palivizumab im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse für 14 Tage beobachtet. Im Interventionsarm sind keine weiteren Dosen notwendig, daher findet keine Erhebung der unerwünschten Ereignisse statt. Das Beobachtungsschema ist in Abbildung 1 dargestellt.

Darüber hinaus ist jedwedes Schwerwiegende unerwünschte Ereignis, von dem Prüfärzt:innen erfahren, zu dokumentieren.

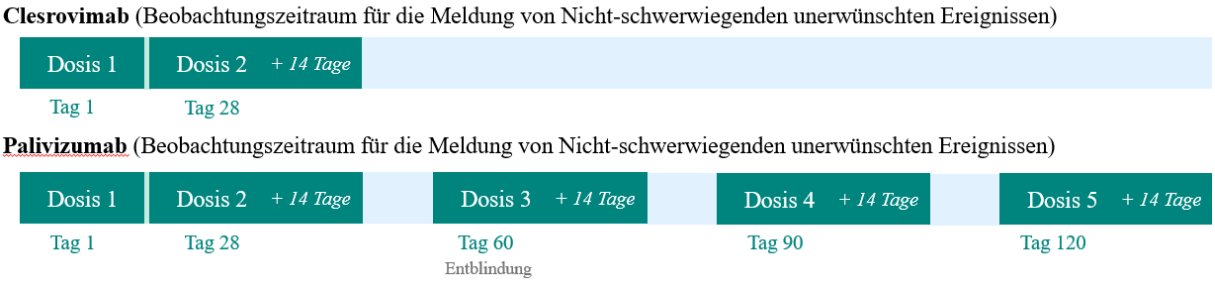

Abbildung 1: Beobachtungszeiten für Nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gemäß dem Beobachtungsschema unterscheiden sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen. Da im Interventionsarm nach Ende der Beobachtungszeit kein Wirkstoff mehr verabreicht wird, sind Nebenwirkungen hier nicht zu erwarten. Im Kontrollarm sind drei weitere Dosen vorgesehen bei denen Nebenwirkungen auftreten können. Daher ist ein Vergleich der Raten an unerwünschten Ereignissen nach 42 Tagen systematisch zuungunsten des Interventionsarms verzerrt. Eine Time-To-Event (TTE)-Analyse ist aufgrund der Unterbrechungen im Beobachtungszeitraum und der informativen Zensierung im Interventionsarm nicht möglich.

Die vorgelegten Analysen des gesamten Beobachtungszeitraums könnten aufgrund des Fehlens von nicht-nebenwirkungsbedingten unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm geringfügig zugunsten des Interventionsarms verzerrt sein. Daher werden ergänzend Analysen für die Zeit bis Tag 42 vorgelegt, die eine äußerst konservative Abschätzung der unerwünschten Ereignisse darstellen, da sie den Kontrollarm regelhaft bevorzugen.

Da Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in beiden Behandlungsarmen über den gesamten Studienverlauf gemeldet wurden, ist die Beobachtungsdauer als vergleichbar anzunehmen.

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-6 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, wird mittels einer Vierfeldertafel das Relative Risiko (RR) als Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (Wald-Statistik) und p-Werten (Mantel-Haenszel Chi-Quadrat Test) zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt.

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (bis Tag 42), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, werden auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) *und* Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

[5] 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.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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[8] 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] 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.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der Auswertung der Studie MK-1654-007 werden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte RSV-assoziierte MALRI und RSV-assoziierte Hospitalisierungen durchgeführt. Die Hauptanalysen dieser Endpunkte bilden mit einer Beobachtungsdauer von 5 Monaten (150 Tage) nach der ersten Dosis bereits die gesamte Dauer einer RSV-Saison ab.

Folgende Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt:

- RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 180)
- RSV-assoziierte ambulante und stationäre schwere MALRI (Tag 1 bis 150)
- RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 180)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden nach der jeweiligen Hauptanalyse des Endpunkts in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2.1 und 4.3.1.3.1.2.2 berichtet.

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 (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörige Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.

2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikatoren.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppen

Für die jeweils in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt sowie Subgruppen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifizierungsfaktoren.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein statistisch signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
  [Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm]
  ODER
  [Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm]

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
  [Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm]
  ODER
  [Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm]

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppen analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (4). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 2).

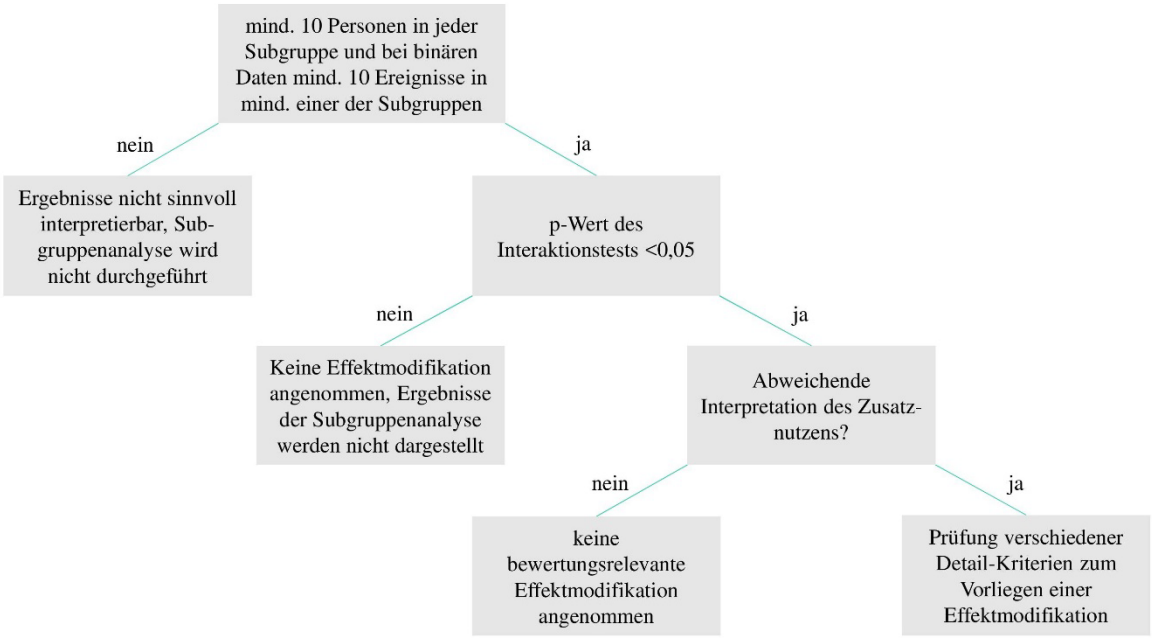

Abbildung 2: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 8.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-7 genannten Kriterien erfüllt sind (4). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 8.0

Kriterien

- Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: $N1 + N2 \geq 10$ und $N3 + N4 \geq 10$.
- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n1 + n2 \geq 10$ oder $n3 + n4 \geq 10$.

Erläuterung der Kategorien

	Clesrovimab		**Palivizumab**	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis[a]	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis[a]
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4

a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen werden Interaktionstests durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird für die Wirksamkeitsendpunkte hierfür das jeweilige modifizierte Poisson-Modell nach der Entfernung gegebenenfalls vorhandener Stratifikationsfaktoren um den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe erweitert und somit der Interaktions-p-Wert berechnet. Falls sich hierbei Konvergenzprobleme ergeben, wird für die entsprechenden Subgruppen der Interaktions-p-Wert mittels Cochranes Q für die Heterogenität geschätzt. Für Sicherheitsendpunkte werden die Interaktions-p-Werte anhand des Breslow-Day Tests ermittelt.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigefügt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Gesamtstudienpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (17, 18):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC / PT werden entsprechend der VerfO des G-BA (3) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Gesundheitszustand (CLD, CHD, weder CLD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen und weder CLD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen)
- Region (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre)

dargestellt. Bei Gesundheitszustand und Region handelt es sich um die Stratifizierungsfaktoren der Studie MK-1654-007.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

[10] 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.
[11] 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.

Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

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 gegebenenfalls 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*

[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[16] 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.
[17] 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
[18] 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.

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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Clesrovimab zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen verursacht durch RSV, während ihrer ersten RSV-Saison gegenüber Palivizumab identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
MK-1654-002	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 48 Monate	Interventionsarm: Clesrovimab in unterschiedlichen Dosierungen (20 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg) intramuskulär Kontrollarm: Placebo intramuskulär
MK-1654-004	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 39 Monate	Interventionsarm: Clesrovimab 105 mg intramuskulär an Tag 1 Kontrollarm: Placebo intramuskulär an Tag 1
MK-1654-007	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 44 Monate Datenschnitte: Interimsanalyse 1: 05. Februar 2024 SUR: 26. September 2024 Post-hoc Interimsanalyse 2: 11. April 2025 Finale Analyse: 01. August 2025	Interventionsarm: Clesrovimab 105 mg intramuskulär an Tag 1 + Placebo an Tag 28 (+ 4) Kontrollarm: Palivizumab 15 mg/kg Körpergewicht 3-5 monatliche Dosen[a] beginnend an Tag 1

Anmerkung: Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Clesrovimab wurde die Phase-I-Studie MK-1654-008 durchgeführt, die frühgeborene Kinder einschloss. Da es sich bei der Studie MK-1654-008 nicht um eine RCT handelt, wird diese hier nicht aufgeführt.

a: Anzahl der Dosen abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt das Kind in/vor der RSV-Saison in die Studie eingeschlossen wurde. Die weiteren Dosen Palivizumab werden an Tag 28 (+ 4) (Dosis 2), Tag 60 (Dosis 3), Tag 90 (Dosis 4) und Tag 120 (Dosis 5) gegeben

kg: Kilogramm; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUR: Safety Update Report

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-8 ist der 20. April 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MK-1654-002	Nicht E3
MK-1654-004	Nicht E3

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 23. März 2026 in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Clesrovimab ergab insgesamt 31 Treffer. Nach automatisiertem Ausschluss der Duplikate (n = 4) wurden die verbliebenen 27 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und − soweit vorhanden − Abstracts wurden alle Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben.

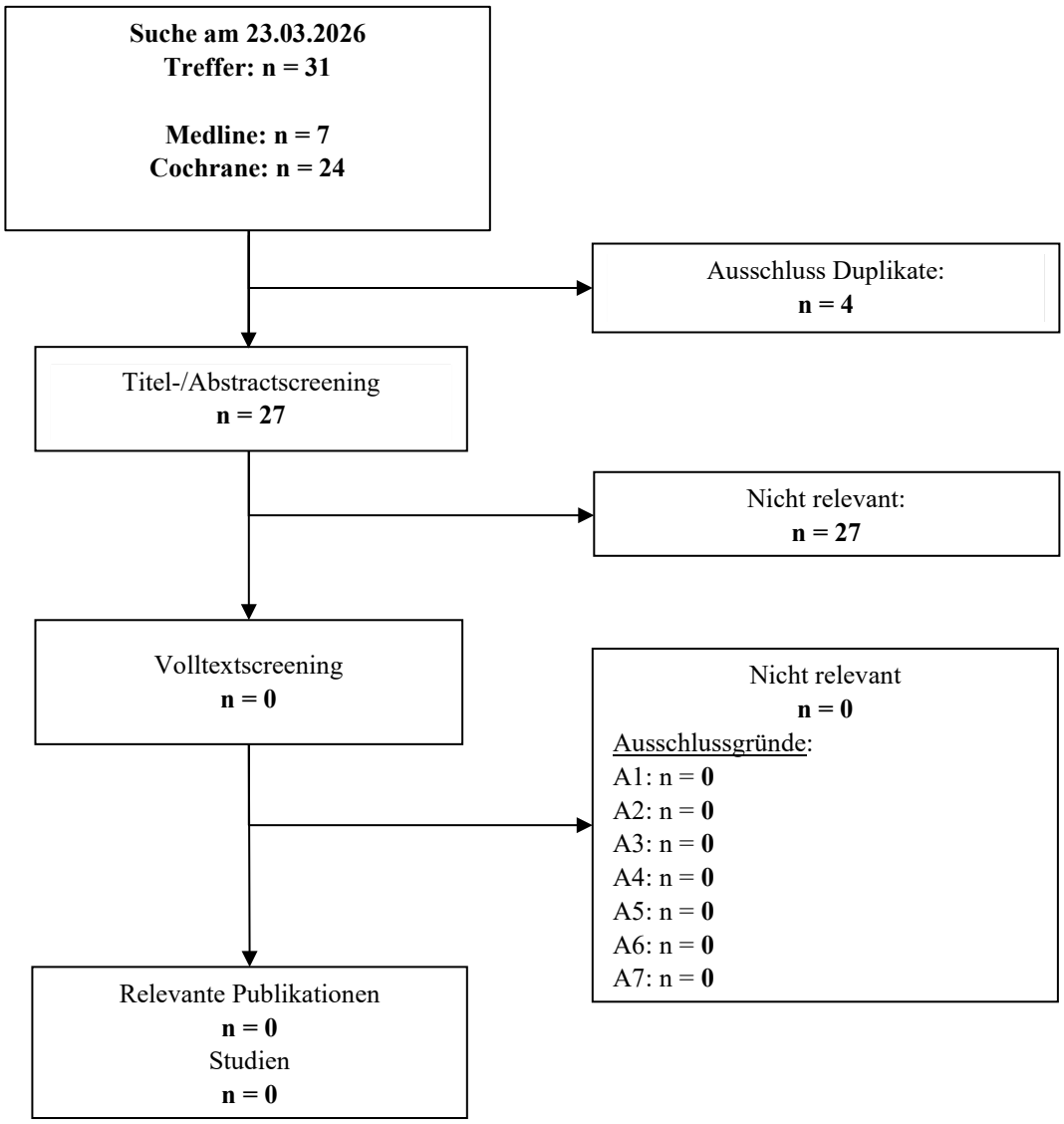

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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.

Die Suche erfolgte am 23. März 2026 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4 auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Über das Suchportal der EMA konnten bei der Suche am 24. März 2026 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
MK-1654-007	ClinicalTrials.gov: NCT04938830 (19) CTIS: 2022-500752-39-00 (20) EU-CTR: 2020-005996-11 (21)	ja	nein[b]	abgeschlossen

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.

b: Im New England Journal of Medicine wurde eine ‘Correspondence to the Editor’ zur Studie veröffentlicht, die in der systematischen Recherche nicht identifiziert wurde: Zar et al: Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. N Engl J Med. 2025 Sep 17. doi: 10.1056/NEJMc2506107 (22)

EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulation Authorities Clinical Trials; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 23. März 2026 (Studienregister/ Studienregisterdatenbanken) bzw. der 24. März 2026 (EMA).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

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

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

Für die in der Studienregistersuche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie MK-1654-007 erfolgte am 24. März 2026 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- MK-1654-007
- 1654-007
- PN007
- SMART
- 2020-005996-11 (EudraCT-Nummer)
- NCT04938830 (NCT-Nummer)
- 2022-500752-39-00 (EU CT)
- jRCT2031210664 (Japan Registry for Clinical Trials)
- U1111-1278-0093 (Universal Trial Number)

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie MK-1654-007 (siehe Tabelle 4-11).

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

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschluss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 24. März 2026.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
MK-1654-007, Phase III	ja	ja	nein	ja (23)	ja (19-21)	ja[e] (22)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

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

e: Im New England Journal of Medicine wurde eine ‘Correspondence to the Editor’ zur Studie veröffentlicht, die in der systematischen Recherche nicht identifiziert wurde: Zar et al: Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. N Engl J Med. 2025 Sep 17. doi: 10.1056/NEJMc2506107 (22)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MK-1654-007	RCT, teilweise verblindet[a], parallel	Neugeborene und Säuglinge in ihrer 1. RSV-Saison; hohes Risiko für schwere RSV-Erkrankungen	Clesrovimab (n = 502) Palivizumab (n = 501)	Studiendauer: Screening: Bis zu 7 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Clesrovimab: 28 (+ 4) Tage (eine Interventionsgabe und eine Placebogabe) Palivizumab: 120 Tage (fünf Dosen) Nachbeobachtung: Bis Tag 365 nach Dosis 1 Datenschnitte: 05. Februar 2024 (Interimsanalyse 1) 26. September 2024 (SUR) 11. April 2025[b] (Post-hoc Interimsanalyse 2) 01. August 2025 (Finale Analyse)	109 Studienzentren in 27 Ländern: Australien (2) Chile (3) Deutschland (4) Finnland (1) Frankreich (3) Griechenland (4) Großbritannien (6) Hongkong (2) Italien (4) Japan (7) Kanada (2) Kolumbien (4) Malaysia (6) Mexiko (5) Neuseeland (1) Norwegen (1) Peru (2) Puerto Rico (1) Singapur (1) Spanien (8) Südafrika (6) Taiwan (4)	Primärer Endpunkt: Nebenwirkungen Sekundäre Endpunkte: RSV-assoziierte MALRI RSV-assoziierte Hospitalisierungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Thailand (3) Tschechische Republik (2) Türkei (5) Ungarn (8) USA (14) <u>Studienperiode</u>: 11/2021 – 08/2025	

a: Die Studie MK-1654-007 wird in der ersten RSV-Saison während der gesamten Behandlungsdauer im Interventionsarm doppelblind durchgeführt. Eine Entblindung findet an Tag 60 nach der ersten Dosis zum Zeitpunkt der dritten Dosis im Kontrollarm statt. Die weitere Behandlungsdauer im Kontrollarm (Dosis 3-5) und die gesamte zweite RSV-Saison wird in einem offenen Studiendesign durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die erste RSV-Saison relevant; nur diese wird im vorliegenden Dossier dargestellt

b: Die Post-hoc Interimsanalyse 2 war nicht präspezifiziert und wurde von keiner regulatorischen Behörden gefordert

MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUR: Safety Update Report

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

Studie	**Clesrovimab**	**Palivizumab**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
MK-1654-007	Clesrovimab105 mg intramuskulär an Tag 1 + Placebo intramuskulär an Tag 28 (+ 4)	Palivizumab 15 mg/kg Körpergewicht 3-5 monatliche Dosen[a] beginnend an Tag 1	Erlaubte Koadministration: Alle empfohlenen Impfungen im Einklang mit lokalen/nationalen Leitlinien Zugelassene Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Impfungen, solange es mRNA-Impfstoffe, adenovirale Vektorimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe sind. Prüfpräparate dürfen nicht verwendet werden. Geeignete unterstützende Behandlungsmaßnahmen

a: Anzahl der Dosen abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt das Kind in/vor der RSV-Saison in die Studie eingeschlossen wurde. Die weiteren Dosen Palivizumab werden an Tag 28 (+ 4) (Dosis 2), Tag 60 (Dosis 3), Tag 90 (Dosis 4) und Tag 120 (Dosis 5) gegeben

COVID-19: Coronavirus Disease 2019; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mRNA: Messenger Ribonucleic Acid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Charakteristikum	**Studie: MK-1654-007[a]**	
	Clesrovimab N[b]= 498	**Palivizumab** N[b]= 499
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	246 (49,4)	251 (50,3)
Männlich	252 (50,6)	248 (49,7)
Alter bei Randomisierung (Monate)		
Mittelwert (SD)	3,0 (2,0)	3,1 (2,4)
Median (Q1; Q3)	2,7 (1,5; 4,0)	2,4 (1,3; 4,1)
Min, Max	0,2; 11,4	0,0; 12,0
Altersgruppe bei Randomisierung (Monate), n (%)		
<6	455 (91,4)	429 (86,0)
≥6 bis < 9	35 (7,0)	57 (11,4)
≥9	8 (1,6)	13 (2,6)
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	5 (1,0)	9 (1,8)
Asiatisch	90 (18,1)	86 (17,2)
Schwarz oder Afroamerikaner	81 (16,3)	85 (17,0)
Mehrere	66 (13,3)	62 (12,4)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	5 (1,0)	2 (0,4)
Weiß	250 (50,2)	255 (51,1)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	152 (30,5)	157 (31,5)
Nicht Hispanisch oder Latino	334 (67,1)	334 (66,9)

Charakteristikum	Studie: MK-1654-007[a]	
	Clesrovimab N[b]= 498	Palivizumab N[b]= 499
Nicht berichtet	7 (1,4)	5 (1,0)
Unbekannt	5 (1,0)	3 (0,6)
Gesundheitszustand, n (%)		
CHD	54 (10,8)	52 (10,4)
CLD	138 (27,7)	142 (28,5)
Weder CLD noch CHD <29 Schwangerschaftswochen	41 (8,2)	38 (7,6)
Weder CLD noch CHD ≥29 Schwangerschaftswochen	265 (53,2)	267 (53,5)
Region bei Randomisierung, n (%)		
Nördliche Hemisphäre	351 (70,5)	352 (70,5)
Südliche Hemisphäre	147 (29,5)	147 (29,5)
Klima bei Randomisierung, n (%)		
Tropisch/ Subtropisch	86 (17,3)	84 (16,8)
Gemäßigt	412 (82,7)	415 (83,2)
Körpergewicht bei Randomisierung (kg)		
Mittelwert (SD)	3,7 (1,4)	3,7 (1,5)
Median (Q1; Q3)	3,4 (2,6; 4,7)	3,2 (2,5; 4,7)
Min, Max	1,0; 9,6	1,5; 9,1
Körpergröße bei Randomisierung (cm)		
Patient:innen, fuer die Daten vorliegen	495	499
Mittelwert (SD)	51,1 (6,3)	51,1 (6,9)
Median (Q1; Q3)	50,0 (46,0; 56,0)	49,5 (46,0; 55,2)
Min, Max	35,0; 71,0	35,0; 78,5

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Anzahl der Patient:innen: alle Patient:innen, die Clesrovimab oder Palivizumab erhalten haben
CHD: Congenital Heart Disease; CLD: Chronic Lung Disease; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RSV: Respiratorisches Synzytial Virus; SD: Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie MK-1654-007 identifiziert.

Bei der Studie MK-1654-007 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, teilweise verblindete Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Clesrovimab gegenüber Palivizumab bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege sowie der Pharmakokinetik von Clesrovimab. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf den erstattungsfähigen Einsatz von Clesrovimab bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Gesundheitszustand (CLD, CHD, weder CLD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen und weder CLD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen) und Region (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre) in zwei Studienarme.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studiendauer umfasst eine Screeningphase (bis zu 7 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von 28 (+ 4) Tagen im Interventionsarm und bis zu 120 Tagen im Kontrollarm, je nach Anzahl der erhaltenen Dosen. Clesrovimab wird als Einmaldosis verabreicht, gefolgt von einer Placebogabe ca. vier Wochen nach der ersten Dosis. Palivizumab wird für drei bis fünf Dosen, abhängig von dem Zeitpunkt, an dem die Behandlung begonnen hat, relativ zur RSV-Saison, in einem Abstand von jeweils 28 (+ 4) Tagen gegeben.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 150) betrug 5,0 Monate im Interventionsarm und im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) betrug 5,0 Monate im Interventionsarm und im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt betrug 1,4 Monate im Interventionsarm und 2,7 Monate im Kontrollarm. Im verblindeten Studienzeitraum betrug die mediane Beobachtungsdauer 1,4 Monate in beiden Studienarmen.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug 25,8 Monate im Interventionsarm und 25,7 Monate im Kontrollarm.

Eine Übersicht über die Beobachtungsdauer auf Endpunktebene befindet sich in Anhang 4-G.

Von einer Darstellung der Folgetherapien wird aufgrund des Prophylaxe-Settings abgesehen. Durch die Gabe von Clesrovimab als Sekundärprophylaxe können keine Folgetherapien ermittelt werden.

Datenschnitte

Für die Studie MK-1654-007 wurden insgesamt vier Datenschnitte durchgeführt.

Erster Datenschnitt vom 05. Februar 2024 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Interimsanalyse für die erste RSV-Saison.

Zweiter Datenschnitt vom 26. September 2024 (SUR – nicht präspezifiziert)

Dieser Datenschnitt wurde von der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens für den Safety Update Report (SUR) angefordert.

Dritter Datenschnitt vom 11. April 2025 (Interimsanalyse 2 – nicht präspezifiziert)

Bei der Interimsanalyse 2 handelt es sich um einen post-hoc Datenschnitt, der nach Abschluss der ersten RSV-Saison durchgeführt wurde und die finale Analyse zu allen Endpunkten für die erste RSV-Saison enthält. Der Datenschnitt erfolgte nicht auf Anforderung einer regulatorischen Behörde.

Vierter Datenschnitt vom 01. August 2025 (Finaler Datenschnitt – präspezifiziert)

Der präspezifizierte finale Datenschnitt wurde im Zuge der Supplemental Biologics License Application (sBLA) für die zweite RSV-Saison von der EMA gefordert. Da dieser Datenschnitt die vollständigen Daten der ersten Saison beinhaltet, wird er als Grundlage für das vorliegende Dossier gewählt.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Übersicht zu den Datenschnitten für MK-1654-007

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts[a]	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse 1 (präspezifiziert)	05. Februar 2024	RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI RSV-assoziierte Hospitalisierungen Nebenwirkungen	Wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Zweiter Datenschnitt SUR (nicht präspezifiziert)	26. September 2024	RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI RSV-assoziierte Hospitalisierungen Nebenwirkungen	Anforderung der FDA. Wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Dritter Datenschnitt Interimsanalyse 2 (nicht präspezifiziert)	11. April 2025	RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI RSV-assoziierte Hospitalisierungen Nebenwirkungen	Wird nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
Finaler Datenschnitt (präspezifiziert)	01. August 2025	RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI RSV-assoziierte Hospitalisierungen Nebenwirkungen	Wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen

a: Database Cutoff Date

DBL: Data Base Lock; FDA: Food and Drug Administration; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUR: Safety Update Report

Patientencharakteristika

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie MK-1654-007 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Palivizumab im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patient:innen betrug im Interventionsarm 3,0 Monate und im Kontrollarm 3,1 Monate. Das spiegelt auch die Zuordnung zur Altersgruppe bei Randomisierung wider. Dort ergaben sich geringe Unterschiede (< 6 Monate: 91,4 % im Interventionsarm und 86,0 % im Kontrollarm; ≥ 6 bis < 9 Monate: 7,0 % im Interventionsarm und 11,4 % im Kontrollarm; ≥ 9 Monate: 1,6 % im Interventionsarm und 2,6 % im Kontrollarm). Im Hinblick auf das Geschlecht waren beide Behandlungsgruppen vergleichbar (männlich: 50,6 % im Interventionsarm und 49,7 % im Kontrollarm; weiblich: 49,4 % im Interventionsarm und 50,3 % im Kontrollarm). Auch in Bezug auf den Stratifizierungsfaktor Region bei Randomisierung zeigten sich keine Unterschiede (Nördliche Hemisphäre: 70,5 %

im Interventionsarm und im Kontrollarm; Südliche Hemisphäre: 29,5 % im Interventionsarm und im Kontrollarm). Das Klima bei Randomisierung zeigte entsprechende Anteile (gemäßigt: 82,7 % im Interventionsarm und 83,2 % im Kontrollarm; tropisch/sub-tropisch: 17,3 % im Interventionsarm und 16,8 % im Kontrollarm). Der Anteil der Patient:innen mit weißer Hautfarbe betrug 50,2 % im Interventionsarm und 51,1 % im Kontrollarm. Hinsichtlich der Ethnizität waren 67,1 % der Teilnehmenden im Interventionsarm und 66,9 % im Kontrollarm der Kategorie Nicht Hispanisch oder Latino zuzuordnen. Beim Stratifizierungsfaktor Gesundheitszustand waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (CHD: 10,8 % im Interventionsarm und 10,4 % im Kontrollarm; CLD: 27,7 % im Interventionsarm und 28,5 % im Kontrollarm; Weder CLD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen: 8,2 % im Interventionsarm und 7,6 % im Kontrollarm; Weder CLD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen: 53,2 % im Interventionsarm und 53,5 % im Kontrollarm). Das Körpergewicht bei Randomisierung sowie die Körpergröße bei Randomisierung zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-15). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Eine Übersicht über die Disposition der Studienpopulation befindet sich in Anhang 4-G.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie MK-1654-007 handelt es sich um eine multizentrische Studie, die unter anderem Studienzentren in Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Italien, Spanien und Griechenland umfasst. Die Studie weist eine robuste Methodik, eine große Stichprobe sowie klinisch relevante Endpunkte (RSV-assoziierte Hospitalisierungen, RSV-assoziierte MALRI) auf. Diese Endpunkte korrelieren direkt mit Versorgungsindikatoren im deutschen Gesundheitssystem, insbesondere Hospitalisierungsraten und Belastung von pädiatrischen Intensivkapazitäten. Auch die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienteilnehmer:innen bilden die in Deutschland zu schützende Zielpopulation ab. So wurde die Mehrheit der Patient:innen in der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen. Die Ergebnisse der Studie MK-1654-007 lassen sich daher aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Clesrovimab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-17: 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			
MK-1654-007	ja	ja	ja	ja	nein	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie MK-1654-007 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie MK-1654-007 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verblindet statt. In dieser teilweise verblindeten Studie waren die Patient:innen und die behandelnde Person bis Tag 60 und damit über den gesamten Behandlungszeitraum im Interventionsarm verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie MK-1654-007 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität[a]	Morbidität[b]	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen[c]
MK-1654-007	ja	ja	nein	ja

a: Mortalität wird als Teil der Unerwünschte Ereignisse erhoben und unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, dargestellt

b: Morbidität: RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 150) , RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150), Jede Hospitalisierung

c: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150)

Studie	Operationalisierung
MK-1654-007	**Hauptanalyse** Die RSV-assoziierten ambulanten und stationären MALRI (Tag 1 bis 150) sind definiert als das Vorliegen der folgenden Symptome: Husten oder Atembeschwerden UND eines oder mehrere der folgenden Symptome: Giemen, Einziehen der Brustwand, Rasselgeräusche, Hypoxämie, Tachypnoe oder Dehydrierung aufgrund von Atemwegssymptomen. Alle Kriterien müssen am selben Tag eingetreten sein. Zusätzlich muss ein RSV-positiver Nachweis mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aus einer nasopharyngealen (NP)-Probe vorliegen. **Sensitivitätsanalysen** Sensitivitätsanalyse 1: RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 180) sind hinsichtlich der Definition mit dem Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) identisch, unterscheiden sich jedoch im Auswertungszeitraum, der bis einschließlich Tag 180 verlängert wurde. Sensitivitätsanalyse 2: Schwere RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) sind definiert als das Vorliegen der folgenden Symptome: Husten oder Atembeschwerden UND schwere Hypoxämie oder der Bedarf an einer high-flow-Nasenkanüle, Sauerstoffmaske oder mechanischer Beatmungsunterstützung. Zusätzlich muss ein RSV-positiver Nachweis mittels RT-PCR aus einer NP-Probe vorliegen. **Post-hoc Analysen** Post-hoc Analyse 1: RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) sind definiert als das Vorliegen der folgenden Symptome: Husten oder Atembeschwerden UND mindestens zwei der folgenden Symptome. Dabei muss mindestens ein Symptom Giemen, Pfeifen oder Rasselgeräusche sein und mindestens ein Symptom Einziehen der Brustwand, Hypoxämie, Tachypnoe oder Dehydrierung aufgrund von Atemwegssymptomen sein. Alle Kriterien müssen am selben Tag eingetreten sein. Zusätzlich muss ein RSV-positiver Nachweis mittels RT-PCR aus einer NP-Probe vorliegen.

Studie	Operationalisierung
	Post-hoc Analyse 2: RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 180) sind hinsichtlich der Definition mit dem Endpunkt Post-hoc Analyse 1 RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) identisch, unterscheiden sich jedoch im Auswertungszeitraum, der bis einschließlich Tag 180 verlängert wurde. Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (01. August 2025) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
FAS: Full-Analysis-Set; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; NP: Nasopharyngeal; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion	

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber[a]	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-1654-007						
RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie MK-1654-007 wird in der ersten RSV-Saison während der gesamten Behandlungsdauer im Interventionsarm doppelblind durchgeführt. Eine Entblindung findet an Tag 60 nach der ersten Dosis zum Zeitpunkt der dritten Dosis im Kontrollarm statt ITT: Intention-To-Treat; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-1654-007 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 150) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Hauptanalyse

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI	495	15	2375,0	0,032	485	16	2336,3	0,034	6,7 (-89,1, 54,0)	0,846
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	7	2396,4	0,015	485	12	2344,4	0,026	42,9 (-45,2, 77,6)	
RSV B	495	8	2393,1	0,017	485	4	2378,3	0,008	-98,8 (-559,8, 40,1)	

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population

c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt

d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert

e: Fünf Monate sind definiert als 150 Tage

f: Schätzer und 95%-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode geschätzt. Für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI enthält das Modell die folgenden Kovariaten: Region bei Randomisierung und Gesundheitszustand. Für die Analysen nach RSV-Typ enthält das Modell nur den Term der Zuteilung zur Behandlungsgruppe.

g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

KI: Konfidenzintervall; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 6,7 [-89,1; 54,0]; p = 0,846; RSV A: 42,9 [-45,2; 77,6]; RSV B: -98,8; [-559,8; 40,1]). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,032 (RSV A: 0,015; RSV B: 0,017) und im Kontrollarm 0,034 (RSV A: 0,026; RSV B: 0,008) (Tabelle 4-21).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 180) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse 1)

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 6 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 6 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI	495	16	2835,7	0,034	485	16	2791,8	0,034	1,5 (-97,4, 50,9)	0,965
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	7	2865,4	0,015	485	12	2803,9	0,026	42,9 (-45,4, 77,6)	
RSV B	495	9	2860,8	0,019	485	5	2845,1	0,011	-79,0 (-434,0, 40,0)	

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population
c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt
d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert
e: Sechs Monate sind definiert als 180 Tage
f: Schätzer und 95%-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode unter ausschließlicher Verwendung der Behandlungsgruppenzuordnung geschätzt
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
KI: Konfidenzintervall; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

In der Sensitivitätsanalyse 1 für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 180) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 1,5 [-97,4; 50,9];

p = 0,965; RSV A: 42,9 [-45,4; 77,6]; RSV B: -79,0; [-434,0; 40,0]). Die Inzidenzrate über 6 Monate beträgt im Interventionsarm 0,034 (RSV A: 0,015; RSV B: 0,019) und im Kontrollarm 0,034 (RSV A: 0,026; RSV B: 0,011) (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte ambulante und stationäre schwere MALRI (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse 2)

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
RSV-assoziierte ambulante und stationäre schwere MALRI	495	4	2403,1	0,008	485	7	2367,3	0,015	43,7 (-92,4, 83,5)	0,360
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	1	2414,0	0,002	485	5	2369,7	0,011	80,4 (-67,9, 97,7)	
RSV B	495	3	2403,6	0,006	485	2	2384,0	0,004	-48,8 (-790,2, 75,1)	

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population
c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt
d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert
e: Fünf Monate sind definiert als 150 Tage
f: Schätzer und 95%-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode unter ausschließlicher Verwendung der Behandlungsgruppenzuordnung geschätzt
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
KI: Konfidenzintervall; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

In der Sensitivitätsanalyse 2 für den Endpunkt Schwere RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 43,7

[-92,4; 83,5]; p = 0,360; RSV A: 80,4 [-67,9; 97,7]; RSV B: -48,8; [-790,2; 75,1]). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,008 (RSV A: 0,002; RSV B: 0,006) und im Kontrollarm 0,015 (RSV A: 0,011; RSV B: 0,004) (Tabelle 4-23).

Die beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalyse.

Post-hoc Analysen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Post-hoc Analyse 1)

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
Post-hoc RSV-assoziierte MALRI[h]	495	8	2397,8	0,017	485	9	2362,7	0,019	11,4 (-130,5, 65,9)	0,804
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	4	2407,9	0,008	485	6	2367,9	0,013	34,4 (-132,2, 81,5)	
RSV B	495	4	2404,4	0,008	485	3	2381,3	0,006	-32,1 (-489,5, 70,4)	

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population

c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt

d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert

e: Fünf Monate sind definiert als 150 Tage

f: Schätzer und 95 %-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode geschätzt. Für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI enthält das Modell die folgenden Kovariaten: Region bei Randomisierung und Gesundheitszustand. Für die Analysen nach RSV-Typ enthält das Modell nur den Term der Zuteilung zur Behandlungsgruppe.

g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test

h: Post-hoc RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI, die ≥ 2 Indikatoren für LRI/ Schweregrad erfordern

KI: Konfidenzintervall; LRI: Lower Respiratory Infection; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

In der Post-hoc Analyse 1 für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 150) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 11,4 [-130,5; 65,9]; p = 0,804; RSV A: 34,4 [-132,2; 81,5]; RSV B: -32,1; [-489,5; 70,4]). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,017 (RSV A: 0,008; RSV B: 0,008) und im Kontrollarm 0,019 (RSV A: 0,013; RSV B: 0,006) (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 180) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Post-hoc Analyse 2)

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 6 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 6 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
Post-hoc RSV-assoziierte MALRI[h]	495	9	2865,5	0,019	485	9	2825,2	0,019	1,4 (-148,5, 60,9)	0,976
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	4	2879,9	0,008	485	6	2833,4	0,013	34,4 (-132,6, 81,5)	
RSV B	495	5	2876,1	0,010	485	4	2849,4	0,008	-23,8 (-360,7, 66,7)	

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population
c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt
d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert
e: Sechs Monate sind definiert als 180 Tage
f: Schätzer und 95%-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode unter ausschließlicher Verwendung der Behandlungsgruppenzuordnung geschätzt
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
h: Post-hoc RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI, die ≥ 2 Indikatoren für LRI/ Schweregrad erfordern
KI: Konfidenzintervall; LRI: Lower Respiratory Infection; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

In der Post-hoc Analyse 2 für den Endpunkt RSV-assoziierte MALRI (Tag 1 bis 180) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 1,4 [-148,5; 60,9]; p = 0,976; RSV A: 34,4

[-132,6; 81,5]; RSV B: -23,8; [-360,7; 66,7]). Die Inzidenzrate über 6 Monate beträgt im Interventionsarm 0,019 (RSV A: 0,008; RSV B: 0,010) und im Kontrollarm 0,019 (RSV A: 0,013; RSV B: 0,008) (Tabelle 4-25).

Die beiden durchgeführten Post-hoc Analysen bestätigen die Hauptanalyse.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150)

Studie	Operationalisierung
MK-1654-007	**Hauptanalyse** Die RSV-assoziierten Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) sind definiert als die Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Atemwegserkrankung und dem Vorliegen eines RSV-positiven Nachweises mittels RT-PCR aus einer NP-Probe. **Sensitivitätsanalyse** RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 180) sind hinsichtlich der Definition mit dem Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) identisch, unterscheiden sich jedoch im Auswertungszeitraum, der bis einschließlich Tag 180 verlängert wurde. Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (01. August 2025) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
FAS: Full-Analysis-Set; NP: Nasopharyngeal; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber[a]	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-1654-007						
RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Studie MK-1654-007 wird in der ersten RSV-Saison während der gesamten Behandlungsdauer im Interventionsarm doppelblind durchgeführt. Eine Entblindung findet an Tag 60 nach der ersten Dosis zum Zeitpunkt der dritten Dosis im Kontrollarm statt

ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-1654-007 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Hauptanalyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
RSV-assoziierte Hospitalisierungen	495	5	2398,5	0,010	485	8	2364,6	0,017	38,4 (-88,6, 79,9)	0,396
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	2	2409,4	0,004	485	5	2369,5	0,011	60,7 (-102,9, 92,4)	
RSV B	495	3	2403,7	0,006	485	3	2381,5	0,006	0,9 (-391,0, 80,0)	

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population
c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt
d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert
e: Fünf Monate sind definiert als 150 Tage
f: Schätzer und 95%-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode unter ausschließlicher Verwendung der Behandlungsgruppenzuordnung geschätzt
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
KI: Konfidenzintervall; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 38,4 [-88,6; 79,9]; p = 0,396; RSV A: 60,7 [-102,9; 92,4];

RSV B: 0,9; [-391,0; 80,0]). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,010 (RSV A: 0,004; RSV B: 0,006) und im Kontrollarm 0,017 (RSV A: 0,011; RSV B: 0,006) (Tabelle 4-28).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 180) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 6 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 6 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
RSV-assoziierte Hospitalisierungen	495	6	2869,3	0,013	485	8	2828,1	0,017	26,1 (-113,4, 74,4)	0,576
Nach RSV-Typ										
RSV A	495	2	2883,4	0,004	485	5	2836,0	0,011	60,7 (-103,1, 92,4)	
RSV B	495	4	2876,4	0,008	485	4	2849,6	0,008	0,9 (-295,9, 75,2)	

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population
c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt
d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert
e: Sechs Monate sind definiert als 180 Tage
f: Schätzer und 95 %-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode unter ausschließlicher Verwendung der Behandlungsgruppenzuordnung geschätzt
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
KI: Konfidenzintervall; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

In der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 180) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: 26,1 [-113,4; 74,4]; p = 0,576; RSV A: 60,7 [-103,1; 92,4]; RSV B: 0,9; [-295,9; 75,2]). Die Inzidenzrate über 6 Monate beträgt im Interventionsarm 0,013 (RSV A: 0,004; RSV B: 0,008) und im Kontrollarm 0,017 (RSV A: 0,011; RSV B: 0,008) (Tabelle 4-29).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.3 Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150)

Studie	Operationalisierung
MK-1654-007	Der Endpunkt Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) ist definiert als Krankenhauseinweisung jeglicher Ursache. Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (01. August 2025) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
FAS: Full-Analysis-Set	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber[a]	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-1654-007						
Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Studie MK-1654-007 wird in der ersten RSV-Saison während der gesamten Behandlungsdauer im Interventionsarm doppelblind durchgeführt. Eine Entblindung findet an Tag 60 nach der ersten Dosis zum Zeitpunkt der dritten Dosis im Kontrollarm statt

ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-31 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-1654-007 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) ist somit als niedrig anzusehen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Jede Hospitalisierung (Tag 1 bis 150) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab				Palivizumab				Clesrovimab vs Palivizumab	
	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	N[b]	Patient:innen mit Ereignis[c]	Gesamte Nachbeobachtungszeit (Monate)[d]	Inzidenzrate über 5 Monate[e]	Beobachtete Wirksamkeit (%) Schätzer (95 % KI)[f]	p-Wert[g]
Jede Hospitalisierung	494	96	2112,2	0,227	485	93	2081,8	0,223	-1,7 (-36,6, 24,2)	0,909

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Anzahl der Patient:innen: Full Analysis Set Population
c: Jede:r Patient:in wird für jede zutreffende Endpunktkategorie einmal gezählt. Ein:e Patient:in kann in mehreren Endpunktkategorien vorkommen. Für jede:n Patient:in wird nur das erste Event für jede Endpunktkategorie für die Analyse gezählt
d: Ein Monat wird für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit als 30 Tage definiert
e: Fünf Monate sind definiert als 150 Tage
f: Schätzer und 95 %-KI der Wirksamkeit wurden aus der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode unter ausschließlicher Verwendung der Behandlungsgruppenzuordnung geschätzt
g: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Jede Hospitalisierung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Beobachtete Wirksamkeit [%] Schätzer [95 %-KI]: -1,7 [-36,6; 24,2]; p = 0,909). Die Inzidenzrate über 5 Monate beträgt im Interventionsarm 0,227 und im Kontrollarm 0,223 (Tabelle 4-32).

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
MK-1654-007	**Hauptanalyse** Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einer/m Patient:in, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig

Studie	Operationalisierung
	von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis Schwere unerwünschte Ereignisse (National Cancer Institute [NCI] CTCAE-Grad 3-5) Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (adaptierte NCI CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0). Der Schweregrad wird gemäß einer Anpassung der NCI CTCAE Version 5.0 bewertet, soweit diese für pädiatrische Bewertungen anwendbar ist. Wo erforderlich, wurde die NCI CTCAE-Skala angepasst, um der Bewertung für Neugeborene und Säuglinge zu entsprechen. Der Schweregrad von speziellen unerwünschten Ereignissen an der Injektionsstelle, wie Schmerz bzw. Schmerzempfindlichkeit, Hautrötung oder Schwellung, spezielle systemische unerwünschte Ereignisse, wie Reizbarkeit, Schläfrigkeit oder Appetitverlust und erhöhter Temperatur wird im Anhang 4-G im Detail erklärt. Der Schweregrad für alle anderen Arten von unerwünschten Ereignissen, die nicht in der angepassten NCI CTCAE enthalten sind, wird vom Prüfarzt basierend auf klinischem Urteil und unter Verwendung der folgenden Schweregrad-Bewertungskriterien (für Grad 1 bis Grad 4) bestimmt: Grad 1: Mild; milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert; Bewusstsein für Symptome, aber leicht toleriert. Grad 2: Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert. Der Säugling verhält sich definitiv so, als ob etwas nicht stimmt. Grad 3: Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; intensive Intervention indiziert; behindernd. Der Säugling ist extrem reizbar oder unfähig, gewöhnliche Aktivitäten auszuführen. Grad 4: Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention indiziert. Grad 5: Jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tod führt Nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden fortlaufend für 42 Tage nach der ersten Dosis nachbeobachtet und danach jeweils für 14 Tage nach jeder weiteren Dosis (Dosis 3-5 sowie nach jeder zusätzlichen postoperativen Dosis im Kontrollarm; postoperative Zusatzdosis möglich nach extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder CHD-Operation mit kardiopulmonalem Bypass). Nach einer zusätzlichen postoperativen Dosis im Interventionsarm, beträgt die Nachbeobachtungsdauer 42 Tage. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden durchgehend über die gesamte

Studie	Operationalisierung
	erste RSV-Saison nachbeobachtet. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) werden ebenfalls durchgehend über die gesamte erste RSV-Saison nachbeobachtet, wenn sie gleichzeitig die Kriterien für ein schwerwiegendes Ereignis erfüllen; andernfalls unterliegen sie denselben Nachbeobachtungszeiträumen wie die nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Da 91,6 % der schweren unerwünschten Ereignisse zugleich die Kriterien für ein schwerwiegendes Ereignis erfüllen, kann von einer nahezu vollständigen Nachbeobachtung der schweren unerwünschten Ereignisse ausgegangen werden. Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Tod führt, ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod. Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einer Patientin oder einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. **Ergänzende Analysen** Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen wird zusätzlich zur Hauptanalyse eine Analyse der aufgetretenen Ereignisse bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 42 Tagen für die Unerwünschten Ereignisse gesamt und die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) dargestellt. Die Hauptanalyse umfasst den Zeitraum über zwei Dosierungen im Interventionsarm und bis zu fünf Dosierungen im Vergleichsarm. Bei der ergänzenden Analyse wird der Beobachtungzeitraum in beiden Studienarmen auf 42 Tage festgelegt. Alle Endpunkte der ergänzenden Analyse sind gleich operationalisiert wie in der Hauptanalyse und unterscheiden sich nur hinsichtlich der Beobachtungszeit von der Hauptanalyse. Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (01. August 2025) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population.
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; 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.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber[a]	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[b]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-1654-007						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	nein[c]	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	nein[c]	niedrig
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Studie MK-1654-007 wird in der ersten RSV-Saison während der gesamten Behandlungsdauer im Interventionsarm doppelblind durchgeführt. Eine Entblindung findet an Tag 60 nach der ersten Dosis zum Zeitpunkt der dritten Dosis im Kontrollarm statt

b: 6 Patient:innen haben nicht die korrekte Studienmedikation laut Randomisierung erhalten. Für die restlichen 997 Patient:innen wurde das ITT-Prinzip korrekt umgesetzt, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird

c: Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-34 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Aufgrund der unterschiedlich häufigen Applikation der Wirkstoffe in den Behandlungsarmen und der daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten für nicht-schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse besteht ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inklusive Unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führen) wurden über die gesamte

Studie nachverfolgt. Ein Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse kann nur unter Therapie auftreten, daher ist dies auch bei unterschiedlich häufiger Applikation unverzerrt messbar. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ist als hoch anzusehen. Für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, ist das Verzerrungspotenzial als niedrig anzusehen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Hauptanalyse)

Studie: MK-1654-007[a]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Clesrovimab vs. Palivizumab	
	Clesrovimab (N^b=497)	Palivizumab (N^b=499)	Relatives Risiko [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse	374 (75,3)	397 (79,6)	0,95 [0,88; 1,01]	0,104
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	122 (24,5)	137 (27,5)	0,89 [0,72; 1,10]	0,296
Schwere unerwünschte Ereignisse[e]	94 (18,9)	117 (23,4)	0,81 [0,63; 1,03]	0,080
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	8 (1,6)	4 (0,8)	2,01 [0,61; 6,63]	0,243
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0 (0,0)	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet

d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,95 [0,88; 1,01]; p = 0,104), aber ein numerischer Vorteil zugunsten von Clesrovimab (Tabelle 4-35).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,89 [0,72; 1,10]; p = 0,296), aber ein numerischer Vorteil zugunsten von Clesrovimab (Tabelle 4-35).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,81 [0,63; 1,03]; p = 0,080), aber ein numerischer Vorteil zugunsten von Clesrovimab (Tabelle 4-35).

Unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führen

Für den Endpunkt Unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 2,01 [0,61; 6,63]; p = 0,243) (Tabelle 4-35). Es zeigt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Clesrovimab. Aufgetretene Todesfälle standen jedoch nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurde kein Effektschätzer berechnet, da in keinem der beiden Studienarme ein Ereignis aufgetreten ist (Tabelle 4-35).

Ergänzende Analysen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Tag 42 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergänzende Analyse)

Studie: MK-1654-007[a]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Clesrovimab vs. Palivizumab	
	Clesrovimab (N^b=497)	Palivizumab (N^b=499)	Relatives Risiko [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
Unerwünschte Ereignisse	364 (73,2)	345 (69,1)	1,06 [0,98; 1,15]	0,153
Schwere unerwünschte Ereignisse[e]	47 (9,5)	48 (9,6)	0,98 [0,67; 1,44]	0,930

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet

d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Tag 42

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Tag 42 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,98; 1,15]; p = 0,153) (Tabelle 4-36).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Tag 42

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Tag 42 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,67; 1,44]; p = 0,930) (Tabelle 4-36).

Die beiden durchgeführten ergänzenden Analysen bestätigen die Hauptanalyse.

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
MK-1654-007	Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (SOC und PT) Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-33 beschriebenen Vorgehensweise. SOC und PT werden für die Inzidenzen für Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als "fehlend" dargestellt, falls sie keinem spezifischen Unerwünschten Ereignis zugeordnet wurden. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-6 aufgeschlüsselt. **Ergänzende Analysen** Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen wird zusätzlich zur Hauptanalyse eine Analyse der aufgetretenen Ereignisse bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 42 Tagen für die Unerwünschten Ereignisse gesamt und die Schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) dargestellt. Die Hauptanalyse umfasst den Zeitraum über zwei Dosierungen im Interventionsarm und bis zu fünf Dosierungen im Vergleichsarm. Bei der ergänzenden Analyse wird der Beobachtungzeitraum in beiden Studienarmen auf 42 Tage festgelegt. Alle Endpunkte der ergänzenden Analyse sind gleich operationalisiert wie in der Hauptanalyse und unterscheiden sich nur hinsichtlich der Beobachtungszeit von der Hauptanalyse. Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (01. August 2025) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß MedDRA, Version 27.0 kodiert.

APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber[a]	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips[b]	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MK-1654-007						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	nein[c]	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	nein[c]	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Studie MK-1654-007 wird in der ersten RSV-Saison während der gesamten Behandlungsdauer im Interventionsarm doppelblind durchgeführt. Eine Entblindung findet an Tag 60 nach der ersten Dosis zum Zeitpunkt der dritten Dosis im Kontrollarm statt

b: 6 Patient:innen haben nicht die korrekte Studienmedikation laut Randomisierung erhalten. Für die restlichen 997 Patient:innen wurde das ITT-Prinzip korrekt umgesetzt, weshalb von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird

c: Analog zu den Hauptanalysen der Unerwünschten Ereignisse Gesamtraten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie MK-1654-007 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (SOC und PT), ist somit als niedrig anzusehen. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ist aufgrund der Unterschiede bei der Beobachtungsdauer der Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-6 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Clesrovimab vs. Palivizumab		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	Clesrovimab (N[c]=497)	Palivizumab (N[c]=499)	Relatives Risiko [95 %-KI][d]	p-Wert[e]	Adjustierter p-Wert[f]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (2,0)	7 (1,4)	1,43 [0,55; 3,74]	0,458	0,550
Augenerkrankungen	10 (2,0)	16 (3,2)	0,63 [0,29; 1,37]	0,237	0,356
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (13,1)	67 (13,4)	0,97 [0,71; 1,34]	0,871	0,909

Studie: MK-1654-007[a]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Clesrovimab vs. Palivizumab		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	**Clesrovimab (N[c]=497)**	**Palivizumab (N[c]=499)**	**Relatives Risiko [95 %-KI][d]**	**p-Wert[e]**	**Adjustierter p-Wert[f]**
Verstopfung	10 (2,0)	17 (3,4)	0,59 [0,27; 1,28]	0,176	n.s.
Diarrhoe	9 (1,8)	10 (2,0)	0,90 [0,37; 2,20]	0,824	n.s.
Erbrechen	15 (3,0)	15 (3,0)	1,00 [0,50; 2,03]	0,991	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	91 (18,3)	101 (20,2)	0,90 [0,70; 1,17]	0,440	0,550
Erythem an der Injektionsstelle[g]	31 (6,2)	32 (6,4)	0,97 [0,60; 1,57]	0,910	n.s.
Schmerz an der Injektionsstelle[g]	39 (7,8)	54 (10,8)	0,73 [0,49; 1,07]	0,107	n.s.
Schwellung an der Injektionsstelle[g]	32 (6,4)	28 (5,6)	1,15 [0,70; 1,88]	0,583	n.s.
Fieber	4 (0,8)	12 (2,4)	0,33 [0,11; 1,03]	0,045	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178 (35,8)	261 (52,3)	0,68 [0,59; 0,79]	<0,001	<0,001
Bronchiolitis	36 (7,2)	40 (8,0)	0,90 [0,59; 1,39]	0,646	n.s.
COVID-19	13 (2,6)	14 (2,8)	0,93 [0,44; 1,96]	0,854	n.s.
Konjunktivitis	4 (0,8)	13 (2,6)	0,31 [0,10; 0,94]	0,028	n.s.
Gastroenteritis	12 (2,4)	20 (4,0)	0,60 [0,30; 1,22]	0,154	n.s.
Infektion der unteren Atemwege	10 (2,0)	15 (3,0)	0,67 [0,30; 1,48]	0,316	n.s.
Nasopharyngitis	13 (2,6)	34 (6,8)	0,38 [0,21; 0,72]	0,002	n.s.
Orale Candidose	4 (0,8)	11 (2,2)	0,37 [0,12; 1,14]	0,070	n.s.
Pneumonie	17 (3,4)	23 (4,6)	0,74 [0,40; 1,37]	0,340	n.s.
Atemwegsinfektion	17 (3,4)	28 (5,6)	0,61 [0,34; 1,10]	0,096	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	63 (12,7)	93 (18,6)	0,68 [0,51; 0,91]	0,010	n.s.
Harnwegsinfekt	3 (0,6)	10 (2,0)	0,30 [0,08; 1,09]	0,052	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (1,2)	14 (2,8)	0,43 [0,17; 1,11]	0,072	0,174
Untersuchungen	34 (6,8)	58 (11,6)	0,59 [0,39; 0,88]	0,009	0,055
Koerpertemperatur erhoeht	31 (6,2)	50 (10,0)	0,62 [0,40; 0,96]	0,029	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	77 (15,5)	76 (15,2)	1,02 [0,76; 1,36]	0,909	0,909
Appetit vermindert[g]	68 (13,7)	69 (13,8)	0,99 [0,72; 1,35]	0,947	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	101 (20,3)	119 (23,8)	0,85 [0,67; 1,08]	0,180	0,309
Somnolenz[g]	95 (19,1)	110 (22,0)	0,87 [0,68; 1,11]	0,253	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	148 (29,8)	173 (34,7)	0,86 [0,72; 1,03]	0,099	0,198
Reizbarkeit[g]	147 (29,6)	172 (34,5)	0,86 [0,72; 1,03]	0,098	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66 (13,3)	90 (18,0)	0,74 [0,55; 0,99]	0,039	0,123
Husten	9 (1,8)	22 (4,4)	0,41 [0,19; 0,88]	0,018	n.s.
Nasale Kongestion	22 (4,4)	26 (5,2)	0,85 [0,49; 1,48]	0,564	n.s.
Rhinorrhoe	15 (3,0)	29 (5,8)	0,52 [0,28; 0,96]	0,032	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (9,7)	69 (13,8)	0,70 [0,49; 0,99]	0,041	0,123
Windeldermatitis	7 (1,4)	22 (4,4)	0,32 [0,14; 0,74]	0,005	n.s.
Miliaria	11 (2,2)	7 (1,4)	1,58 [0,62; 4,04]	0,337	n.s.
Ausschlag	7 (1,4)	15 (3,0)	0,47 [0,19; 1,14]	0,086	n.s.

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet

e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

g: Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, verminderter Appetit, Reizbarkeit und Somnolenz wurden an den Tagen 1 bis 5 nach jeder Dosis in der ersten RSV-Saison aktiv erfragt, konnten jedoch auch nach Tag 5 spontan berichtet werden und sind in dieser Tabelle enthalten

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage

Studie: MK-1654-007[a]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Clesrovimab vs. Palivizumab		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	Clesrovimab (N[c]=497)	Palivizumab (N[c]=499)	Relatives Risiko [95 %-KI][d]	p-Wert[e]	Adjustierter p-Wert[f]
nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten					
dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse					

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-39):

- Fieber (RR [95 %-KI]: 0,33 [0,11; 1,03]; p = 0,046; p_{adj} = n.s.)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,59; 0,79]; p < 0,001; p_{adj} < 0,001). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-39):

- Konjunktivitis (RR [95 %-KI]: 0,31 [0,10; 0,94]; p = 0,028; p_{adj} = n.s.)
- Nasopharyngitis (RR [95 %-KI]: 0,38 [0,21; 0,72]; p = 0,002; p_{adj} = n.s.)
- Infektion der oberen Atemwege (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,51; 0,91]; p = 0,010; p_{adj} = n.s.)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,59 [0,39; 0,88]; p = 0,009; p_{adj} = 0,055). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-39):

- Körpertemperatur erhöht (RR [95 %-KI]: 0,62 [0,40; 0,96]; p = 0,029; p_{adj} = n.s.)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,74 [0,55; 0,99]; p = 0,039; p_{adj} = 0,123). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-39):

- Husten (RR [95 %-KI]: 0,41 [0,19; 0,88]; p = 0,018; p_{adj} = n.s.)
- Rhinorrhoe (RR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,96]; p = 0,032; p_{adj} = n.s.)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,70 [0,49; 0,99]; p = 0,041; p_{adj} = 0,123). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-39):

- Windeldermatitis (RR [95 %-KI]: 0,32 [0,14; 0,74]; p = 0,005; p_{adj} = n.s.)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	**Patient:innen mit Ereignis n (%)**		**Clesrovimab vs. Palivizumab**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)[b]	**Clesrovimab (N[c]=497)**	**Palivizumab (N[c]=499)**	**Relatives Risiko [95 %-KI][d]**	**p-Wert[e]**	**Adjustierter p-Wert[f]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (2,2)	13 (2,6)	0,85 [0,38; 1,88]	0,687	0,687
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	89 (17,9)	109 (21,8)	0,82 [0,64; 1,05]	0,120	0,309
Bronchiolitis	34 (6,8)	26 (5,2)	1,31 [0,80; 2,15]	0,280	n.s.
COVID-19	11 (2,2)	7 (1,4)	1,58 [0,62; 4,04]	0,337	n.s.
Gastroenteritis	10 (2,0)	13 (2,6)	0,77 [0,34; 1,74]	0,533	n.s.
Pneumonie	16 (3,2)	23 (4,6)	0,70 [0,37; 1,31]	0,258	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (2,4)	19 (3,8)	0,63 [0,31; 1,29]	0,206	0,309

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet

e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassen Ereignisse, die während der gesamten RSV_Saison 1 auftraten

dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-40).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	**Patient:innen mit Ereignis n (%)**		**Clesrovimab vs. Palivizumab**		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[b]	**Clesrovimab (N[c]=497)**	**Palivizumab (N[c]=499)**	**Relatives Risiko [95 %-KI][d]**	**p-Wert[e]**	**Adjustierter p-Wert[f]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,8)	10 (2,0)	0,40 [0,13; 1,27]	0,108	0,162
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	64 (12,9)	88 (17,6)	0,73 [0,54; 0,98]	0,037	0,111
Bronchiolitis	20 (4,0)	19 (3,8)	1,06 [0,57; 1,96]	0,860	n.s.
Gastroenteritis	7 (1,4)	11 (2,2)	0,64 [0,25; 1,63]	0,346	n.s.
Pneumonie	13 (2,6)	20 (4,0)	0,65 [0,33; 1,30]	0,220	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,8)	15 (3,0)	0,60 [0,27; 1,36]	0,219	0,219

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet

e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) zeigt sich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,73 [0,54; 0,98]; p = 0,037; p_{adj} = 0,111). Innerhalb der SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den darin eingeschlossenen PT (Tabelle 4-41).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (SOC und PT)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	**Patient:innen mit Ereignis n (%)**	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen (SOC und PT)[b]	**Clesrovimab (N[c]= 497)**	**Palivizumab (N[c]= 499)**
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	8 (1,6)	4 (0,8)
Herzerkrankungen	2 (0,4)	0 (0,0)
Kardiale Dysfunktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,2)	1 (0,2)
Todesfall	1 (0,2)	0 (0,0)
Ploetzlicher Kindstod	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Pneumonie	1 (0,2)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,4)	0 (0,0)
Shuntokklusion	1 (0,2)	0 (0,0)
Schaedelbruch	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	1 (0,2)
Hirnschaedigung	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (0,6)	2 (0,4)
Hypoxie	2 (0,4)	0 (0,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Pulmonale alveolaere Blutung	0 (0,0)	1 (0,2)
Lungenstauung	0 (0,0)	1 (0,2)
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Zyanose	0 (0,0)	1 (0,2)

a: Database cutoff date: 01. August 2025
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassen Ereignisse, die während der gesamten RSV_Saison 1 auftraten
PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Im Interventionsarm sind 8 Patient:innen (1,6 %) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verstorben, im Kontrollarm waren es 4 Patient:innen (0,8 %). Zugrundeliegende unerwünschte Ereignisse waren im Interventionsarm bei zwei Patient:innen in der SOC Herzerkrankungen (PT: Kardiale Dysfunktion, Myokardinfarkt), bei einem/einer Patient:in in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Tod), bei einem/einer Patient:in in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT: Pneumonie), bei zwei Patient:innen in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT: Shuntokklusion, Schädelbruch) und bei drei Patient:innen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT: Hypoxie, Interstitielle Lungenerkrankung). Im Kontrollarm lagen die zugrundeliegenden unerwünschten Ereignisse bei einem/einer Patient:in in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Plötzlicher Kindstod), bei einem/einer Patient:in in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT: Pneumonie), bei einem/einer Patient:in in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (PT: Hirnschädigung), bei zwei Patient:innen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT: Pulmonale alveoläre Blutung, Lungenstauung) und bei einem/einer Patient:in in der SOC Gefäßerkrankungen (PT: Zyanose) (Tabelle 4-42).

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wurde keine Analyse durchgeführt, da in keinem der Studienarme ein Ereignis aufgetreten ist (vgl. Tabelle 4-35).

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) nach Tag 42 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergänzende Analyse)

Studie: MK-1654-007a	**Patient:innen mit Ereignis n (%)**	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	**Clesrovimab (Nc= 497)**	**Palivizumab (Nc= 499)**
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	364 (73,2)	345 (69,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (2,0)	5 (1,0)
Anämie	6 (1,2)	1 (0,2)
Anaemie Neugeborenes	2 (0,4)	2 (0,4)
Hypochrome Anaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Anaemie mikrozytaer	0 (0,0)	1 (0,2)
Normozytaere Anaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Retikulozytose	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	2 (0,4)	4 (0,8)
Bradykardie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzversagen	0 (0,0)	2 (0,4)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Perikarderguss	0 (0,0)	1 (0,2)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	4 (0,8)	4 (0,8)
Kongenitale Zytomegalie-Virusinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Dakryostenose kongenital	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydrozele	1 (0,2)	1 (0,2)
Plagiozephalie	1 (0,2)	3 (0,6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypakusis	1 (0,2)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	2 (0,4)
Hypothyreose	0 (0,0)	2 (0,4)
Augenerkrankungen	10 (2,0)	12 (2,4)
Anisokorie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erworbene Stenosierung eines Traenenganges	0 (0,0)	3 (0,6)
Augenfluss	1 (0,2)	2 (0,4)
Erkrankung des Traenenapparats	1 (0,2)	0 (0,0)
Traenensekretion verstaerkt	2 (0,4)	0 (0,0)
Periorbitaloedem	0 (0,0)	2 (0,4)
Netzhautabloesung	1 (0,2)	0 (0,0)
Netzhauterkrankung bei Fruehgeburt	4 (0,8)	4 (0,8)
Strabismus	1 (0,2)	0 (0,0)
Schwellung des Augenlids	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63 (12,7)	49 (9,8)
Bauch aufgetrieben	3 (0,6)	1 (0,2)
Abdominalschmerz	4 (0,8)	2 (0,4)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	2 (0,4)
Verstopfung	10 (2,0)	14 (2,8)
Diarrhoe	8 (1,6)	2 (0,4)
Flatulenz	2 (0,4)	3 (0,6)
Magenblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	8 (1,6)	6 (1,2)
Haematemesis	1 (0,2)	0 (0,0)
Haematochezie	0 (0,0)	1 (0,2)

Studie: MK-1654-007a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	Clesrovimab (Nc= 497)	Palivizumab (Nc= 499)
Inkarzerierter Leistenbruch	1 (0,2)	0 (0,0)
Infantile Kolik	8 (1,6)	5 (1,0)
Saeuglingsspucken	1 (0,2)	0 (0,0)
Leistenbruch	2 (0,4)	6 (1,2)
Darmobstruktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Melaena	0 (0,0)	1 (0,2)
Mundschmerzen	0 (0,0)	1 (0,2)
Regurgitation	2 (0,4)	1 (0,2)
Zahnen	0 (0,0)	1 (0,2)
Nabelbruch	4 (0,8)	2 (0,4)
Erbrechen	14 (2,8)	9 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (17,9)	75 (15,0)
Weinen	0 (0,0)	1 (0,2)
Unbehagen	0 (0,0)	1 (0,2)
Arzneimittelunvertraeglichkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Arzneimittelentzugssyndrom	1 (0,2)	0 (0,0)
Erschöpfung	0 (0,0)	1 (0,2)
Gefuehl der Zerfahrenheit	1 (0,2)	0 (0,0)
Erythem an der Injektionsstelled	31 (6,2)	26 (5,2)
Entzuendung an der Injektionsstelle	1 (0,2)	0 (0,0)
Reizung an der Injektionsstelle	1 (0,2)	0 (0,0)
Schmerz an der Injektionsstelled	39 (7,8)	41 (8,2)
Schwellung an der Injektionsstelled	32 (6,4)	23 (4,6)
Waerme an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (0,2)
Reizbarkeit nach Impfung	1 (0,2)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	1 (0,2)	0 (0,0)
Schmerzen	6 (1,2)	3 (0,6)
Fieber	3 (0,6)	7 (1,4)
Ploetzlicher Kindstod	0 (0,0)	1 (0,2)
Schwellung	1 (0,2)	1 (0,2)
Druckschmerz	1 (0,2)	0 (0,0)
Blauer Fleck an der Gefaesspunktionsstelle	1 (0,2)	0 (0,0)
Erythem an der Gefaesspunktionsstelle	1 (0,2)	0 (0,0)
Schwellung an der Gefaesspunktionsstelle	1 (0,2)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Hyperbilirubinaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Ikterus	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	1 (0,2)
Stauballergie	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	147 (29,6)	175 (35,1)
Kieferabszess	0 (0,0)	1 (0,2)
Adenovirus-Infektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Bakterielle Infektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Bakterielle Rhinitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Tinea corporis	1 (0,2)	1 (0,2)
Bordetella-Infektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Bronchiolitis	19 (3,8)	15 (3,0)
Bronchitis	1 (0,2)	3 (0,6)
COVID-19	4 (0,8)	5 (1,0)
Candida-Infektion	0 (0,0)	2 (0,4)
Windelausschlag durch Candida	1 (0,2)	2 (0,4)
Konjunktivitis	4 (0,8)	8 (1,6)
Bindehautentzuendung bakteriell	0 (0,0)	1 (0,2)
Virale Konjunktivitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Krupp infektioes	1 (0,2)	0 (0,0)
Ruhr	0 (0,0)	1 (0,2)
Ohreninfektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Bakterielle Endokarditis	0 (0,0)	1 (0,2)
Enterovirusinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie: MK-1654-007a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	Clesrovimab (Nc= 497)	Palivizumab (Nc= 499)
Follikulitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Pilzinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Durch Pilze verursachte Hautinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Furunkel	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastroenteritis	4 (0,8)	7 (1,4)
Gastroenteritis durch Rotavirus	2 (0,4)	1 (0,2)
Candidose der Geschlechtsorgane	1 (0,2)	0 (0,0)
Haemophilus-Infektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Herpes simplex	0 (0,0)	1 (0,2)
Impetigo	1 (0,2)	0 (0,0)
Grippe	0 (0,0)	1 (0,2)
Laryngitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektion der unteren Atemwege	4 (0,8)	6 (1,2)
Metapneumovirus-Bronchiolitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Nasopharyngitis	13 (2,6)	20 (4,0)
Orale Candidose	4 (0,8)	9 (1,8)
Otitis media	1 (0,2)	1 (0,2)
Parainfluenzavirus-Infektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Pneumonie	7 (1,4)	8 (1,6)
Aspirationspneumonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	0 (0,0)	1 (0,2)
Virale Pneumonie	3 (0,6)	2 (0,4)
Pulmonale Sepsis	1 (0,2)	0 (0,0)
Respiratory-Syncytial-Virus-Bronchiolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (0,2)	1 (0,2)
Atemwegsinfektion	15 (3,0)	17 (3,4)
Virusinfektion der Atemwege	1 (0,2)	0 (0,0)
Rhinitis	8 (1,6)	6 (1,2)
Rhinovirusinfektion	3 (0,6)	1 (0,2)
Scabies	0 (0,0)	1 (0,2)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,2)
Sinusitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Candida der Haut	1 (0,2)	0 (0,0)
Tinea versicolor	0 (0,0)	1 (0,2)
Tonsillitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Bakterielle Tonsillitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektion der oberen Atemwege	60 (12,1)	69 (13,8)
Harnwegsinfekt	1 (0,2)	5 (1,0)
Windpocken	2 (0,4)	0 (0,0)
Diarrhoe viral	0 (0,0)	1 (0,2)
Virusinfektion	2 (0,4)	1 (0,2)
Viraler Hautausschlag	2 (0,4)	1 (0,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (0,4)	3 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,6)	9 (1,8)
Unabsichtliche Ueberdosierung	0 (0,0)	6 (1,2)
Arthropodenbiss	0 (0,0)	2 (0,4)
Kindesmisshandlung	0 (0,0)	1 (0,2)
Sturz	1 (0,2)	0 (0,0)
Kopfverletzung	1 (0,2)	0 (0,0)
Immunisierungsreaktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	32 (6,4)	36 (7,2)
Akustische Stimulationstests anomal	0 (0,0)	1 (0,2)
Thyreotropin im Blut erhoeht	0 (0,0)	1 (0,2)
Koerpertemperatur erhoeht	30 (6,0)	28 (5,6)
Haemoglobin erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,2)
Influenza-A-Virus-Test positiv	1 (0,2)	0 (0,0)
Sauerstoffsaettigung erniedrigt	1 (0,2)	1 (0,2)
SARS-CoV-2-Test positiv	0 (0,0)	4 (0,8)

Studie: MK-1654-007a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	Clesrovimab (Nc= 497)	Palivizumab (Nc= 499)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	76 (15,3)	49 (9,8)
Appetit vermindertd	68 (13,7)	47 (9,4)
Hyponatriaemie	2 (0,4)	0 (0,0)
Laktoseunvertraeglichkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Mangelernaehrung	0 (0,0)	2 (0,4)
Ueberfuetterung eines Saeuglings	1 (0,2)	0 (0,0)
Vitamin-D-Mangel	1 (0,2)	0 (0,0)
Gewichtszunahme unzureichend	3 (0,6)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,0)	3 (0,6)
Muskuloskelettale Steifigkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremitaet	4 (0,8)	2 (0,4)
Weichteilgewebsschwellung	0 (0,0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (0,2)
Basalzellkarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	99 (19,9)	87 (17,4)
Aphasie	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydrozephalus	0 (0,0)	1 (0,2)
Lethargie	1 (0,2)	0 (0,0)
Bewegungsstoerung	0 (0,0)	1 (0,2)
Muskeltonusstoerung	1 (0,2)	1 (0,2)
Partielle Anfaelle	1 (0,2)	0 (0,0)
Krampfanfall	0 (0,0)	1 (0,2)
Krampfaehnliche Phaenomene	1 (0,2)	0 (0,0)
Somnolenzd	95 (19,1)	84 (16,8)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Bedingungen	2 (0,4)	0 (0,0)
Gelbsucht Neugeborenes	1 (0,2)	0 (0,0)
Nabelgranulom	1 (0,2)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	148 (29,8)	140 (28,1)
Atemanhalten	1 (0,2)	0 (0,0)
Depressive Verstimmung	0 (0,0)	1 (0,2)
Einschlafstoerung	0 (0,0)	1 (0,2)
Schlaflosigkeit	2 (0,4)	0 (0,0)
Reizbarkeitd	147 (29,6)	139 (27,9)
Unruhe	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,2)	3 (0,6)
Haematurie	0 (0,0)	1 (0,2)
Hydronephrose	1 (0,2)	2 (0,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (0,2)
Vaginaler Ausfluss	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	61 (12,3)	57 (11,4)
Aphonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Apnoe	3 (0,6)	6 (1,2)
Atelektase	2 (0,4)	0 (0,0)
Bronchopulmonale Dysplasie	2 (0,4)	1 (0,2)
Katarrh	2 (0,4)	0 (0,0)
Ersticken	0 (0,0)	1 (0,2)
Chylothorax	0 (0,0)	1 (0,2)
Husten	9 (1,8)	14 (2,8)
Dyspnoe	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypoxie	3 (0,6)	0 (0,0)
Idiopathische interstitielle Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,2)
Kehlkopfoedem	0 (0,0)	1 (0,2)
Laryngospasmus	1 (0,2)	0 (0,0)
Nasale Kongestion	22 (4,4)	19 (3,8)
Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (0,2)
Pulmonale arterielle Hypertonie	0 (0,0)	1 (0,2)
Atemerkrankung	2 (0,4)	0 (0,0)

Studie: MK-1654-007a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)[b]	Clesrovimab (Nc= 497)	Palivizumab (Nc= 499)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	13 (2,6)	19 (3,8)
Niesen	0 (0,0)	1 (0,2)
Stertor	0 (0,0)	1 (0,2)
Obstruktion der oberen Luftwege	0 (0,0)	1 (0,2)
Verwendung der zusaetzlichen Atemmuskeln	1 (0,2)	1 (0,2)
Giemen	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (9,7)	57 (11,4)
Akne infantil	1 (0,2)	0 (0,0)
Blase	0 (0,0)	1 (0,2)
Dermatitis	0 (0,0)	2 (0,4)
Dermatitis atopisch	4 (0,8)	2 (0,4)
Kontaktdermatitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Windeldermatitis	7 (1,4)	18 (3,6)
Dermatose	0 (0,0)	1 (0,2)
Medikamentenausschlag	1 (0,2)	1 (0,2)
Trockene Haut	0 (0,0)	1 (0,2)
Ekzem	2 (0,4)	4 (0,8)
Ekzem infantil	1 (0,2)	1 (0,2)
Erythem	2 (0,4)	4 (0,8)
Erythema toxicum neonatorum	1 (0,2)	0 (0,0)
Intertrigo	1 (0,2)	0 (0,0)
Macula	2 (0,4)	0 (0,0)
Milien	1 (0,2)	2 (0,4)
Miliaria	11 (2,2)	7 (1,4)
Pityriasis alba	1 (0,2)	0 (0,0)
Ausschlag	7 (1,4)	12 (2,4)
Ausschlag makulo-papuloes	0 (0,0)	3 (0,6)
Seborrhoe	(0,2)	0 (0,0)
Seborrhoische Dermatitis	2 (0,4)	4 (0,8)
Brennendes Gefuehl auf der Haut	1 (0,2)	0 (0,0)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,2)	0 (0,0)
Nabelerythem	1 (0,2)	0 (0,0)
Nesselsucht	2 (0,4)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
Zyanose	1 (0,2)	0 (0,0)
Haematom	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,2)

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

d: Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, verminderter Appetit, Reizbarkeit und Somnolenz wurden an den Tagen 1 bis 5 nach jeder Dosis in der ersten RSV-Saison aktiv erfragt, konnten jedoch auch nach Tag 5 spontan berichtet werden und sind in dieser Tabelle enthalten

PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Im Interventionsarm hatten 364 Patient:innen (73,2 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis gesamt nach Tag 42, im Kontrollarm waren es 345 Patient:innen (69,1 %). In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten 10 Ereignisse (2,0 %) im Interventionsarm und fünf Ereignisse (1,0 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Herzerkrankungen traten zwei Ereignisse (0,4 %) im Interventionsarm und vier Ereignisse (0,8 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen traten

jeweils vier Ereignisse (0,8 %) im Interventions- und im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm auf. In der SOC Endokrine Erkrankungen traten zwei Ereignisse (0,4 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Augenerkrankungen traten 10 Ereignisse (2,0 %) im Interventionsarm und 12 Ereignisse (2,4 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten 63 Ereignisse (12,7 %) im Interventionsarm und 49 Ereignisse (9,8 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten 89 Ereignisse (17,9 %) im Interventionsarm und 75 Ereignisse (15,0 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen trat jeweils ein Ereignis (0,2 %) im Interventions- und im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen des Immunsystems trat ein Ereignis (0,2 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten 147 Ereignisse (29,6 %) im Interventionsarm und 175 Ereignisse (35,1 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten drei Ereignisse (0,6 %) im Interventionsarm und 9 Ereignisse (1,8 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Untersuchungen traten 32 Ereignisse (6,4 %) im Interventionsarm und 36 Ereignisse (7,2 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten 76 Ereignisse (15,3 %) im Interventionsarm und 49 Ereignisse (9,8 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen traten fünf Ereignisse (1,0 %) im Interventionsarm und drei Ereignisse (0,6 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) trat ein Ereignis (0,2 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen des Nervensystems traten 99 Ereignisse (19,9 %) im Interventionsarm und 87 Ereignisse (17,4 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen traten zwei Ereignisse (0,4 %) im Interventionsarm auf. In der SOC Psychiatrische Erkrankungen traten 148 Ereignisse (29,8 %) im Interventionsarm und 140 Ereignisse (28,1 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege traten ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm und drei Ereignisse (0,6 %) traten im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse trat ein Ereignis (0,2 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten 61 Ereignisse (12,3 %) im Interventionsarm und 57 Ereignisse (11,4 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten 48 Ereignisse (9,7 %) im Interventionsarm und 57 Ereignisse (11,4 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Gefäßerkrankungen trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm und zwei Ereignisse (0,4 %) traten im Kontrollarm auf (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) nach Tag 42 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergänzende Analyse)

Studie: MK-1654-007[a]	**Patient:innen mit Ereignis n (%)**	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[b]	**Clesrovimab (N[c]= 497)**	**Palivizumab (N[c]= 499)**
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	47 (9,5)	48 (9,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	2 (0,4)
Anämie	1 (0,2)	0 (0,0)
Anaemie Neugeborenes	0 (0,0)	2 (0,4)
Herzerkrankungen	1 (0,2)	2 (0,4)
Herzversagen	0 (0,0)	2 (0,4)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	2 (0,4)	1 (0,2)
Netzhautabloesung	1 (0,2)	0 (0,0)
Netzhauterkrankung bei Fruehgeburt	1 (0,2)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (0,6)	5 (1,0)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Leistenbruch	1 (0,2)	5 (1,0)
Darmobstruktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Nabelbruch	0 (0,0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (0,8)	4 (0,8)
Arzneimittelentzugssyndrom	1 (0,2)	0 (0,0)
Erythem an der Injektionsstelle[d]	0 (0,0)	1 (0,2)
Schmerz an der Injektionsstelle[d]	1 (0,2)	1 (0,2)
Schwellung an der Injektionsstelle[d]	1 (0,2)	2 (0,4)
Fieber	1 (0,2)	0 (0,0)
Ploetzlicher Kindstod	0 (0,0)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Hyperbilirubinaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (5,6)	29 (5,8)
Kieferabszess	0 (0,0)	1 (0,2)
Adenovirus-Infektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Bakterielle Infektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Bronchiolitis	11 (2,2)	7 (1,4)
COVID-19	1 (0,2)	0 (0,0)
Krupp infektioes	1 (0,2)	0 (0,0)
Bakterielle Endokarditis	0 (0,0)	1 (0,2)
Enterovirusinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastroenteritis	2 (0,4)	3 (0,6)
Gastroenteritis durch Rotavirus	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,2)	2 (0,4)
Metapneumovirus-Bronchiolitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Parainfluenzavirus-Infektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Pneumonie	6 (1,2)	7 (1,4)
Aspirationspneumonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Virale Pneumonie	3 (0,6)	2 (0,4)
Pulmonale Sepsis	1 (0,2)	0 (0,0)
Respiratory-Syncytial-Virus-Bronchiolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Virusinfektion der Atemwege	1 (0,2)	0 (0,0)
Rhinovirusinfektion	1 (0,2)	1 (0,2)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,2)
Harnwegsinfekt	1 (0,2)	2 (0,4)
Virusinfektion	2 (0,4)	1 (0,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (0,2)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	1 (0,2)
Kindesmisshandlung	0 (0,0)	1 (0,2)
Sturz	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie: MK-1654-007[a]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)[b]	Clesrovimab (N[c]= 497)	Palivizumab (N[c]= 499)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Sauerstoffsaettigung erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Appetit vermindert[d]	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,2)	4 (0,8)
Hydrozephalus	0 (0,0)	1 (0,2)
Krampfanfall	0 (0,0)	1 (0,2)
Somnolenz[d]	1 (0,2)	2 (0,4)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Bedingungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Gelbsucht Neugeborenes	1 (0,2)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,0)	1 (0,2)
Reizbarkeit[d]	5 (1,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (1,2)	5 (1,0)
Apnoe	3 (0,6)	2 (0,4)
Atelektase	1 (0,2)	0 (0,0)
Chylothorax	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypoxie	1 (0,2)	0 (0,0)
Idiopathische interstitielle Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,2)
Laryngospasmus	1 (0,2)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (0,2)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Zyanose	1 (0,2)	0 (0,0)

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

d: Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, verminderter Appetit, Reizbarkeit und Somnolenz wurden an den Tagen 1 bis 5 nach jeder Dosis in der ersten RSV-Saison aktiv erfragt, konnten jedoch auch nach Tag 5 spontan berichtet werden und sind in dieser Tabelle enthalten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Im Interventionsarm hatten 47 Patient:innen (9,5 %) mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) nach Tag 42, im Kontrollarm waren es 48 Patient:innen (9,6 %). In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm und zwei Ereignisse (0,4 %) traten im Kontrollarm auf. In der SOC Herzerkrankungen trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm und zwei Ereignisse (0,4 %) traten im Kontrollarm auf. In der SOC Augenerkrankungen traten zwei Ereignisse (0,4 %) im Interventionsarm und ein Ereignis (0,2 %) trat im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten drei Ereignisse (0,6 %) im Interventionsarm und fünf Ereignisse (1,0 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten jeweils vier Ereignisse (0,8 %) im Interventions- und im Kontrollarm auf. In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm auf. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten 28 Ereignisse (5,6 %) im Interventionsarm und 29 Ereignisse (5,8 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen trat jeweils ein Ereignis (0,2 %) im Interventions- und im Kontrollarm auf. In der SOC Untersuchungen trat ein Ereignis (0,2 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm auf. In der SOC Erkrankungen des Nervensystems trat ein Ereignis (0,2 %) im

Interventionsarm und vier Ereignisse (0,8 %) traten im Kontrollarm auf. In der SOC Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm auf. In der SOC Psychiatrische Erkrankungen traten fünf Ereignisse (1,0 %) im Interventionsarm und ein Ereignis (0,2 %) trat im Kontrollarm auf. In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten sechs Ereignisse (1,2 %) im Interventionsarm und fünf Ereignisse (1,0 %) im Kontrollarm auf. In der SOC Gefäßerkrankungen trat ein Ereignis (0,2 %) im Interventionsarm auf (Tabelle 4-44).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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.

[16] unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	**Geschlecht** (Weiblich vs. Männlich)	**Alter** (<6 Monate vs. ≥6 Monate)	**Gesundheitszustand** (CLD, CHD, weder CLD noch CHD < 29 Schwangerschaftswochen und weder CLD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen)	**Region** (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre)
RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI (Tag 1 bis 150)	●	●	●	●
RSV-assoziierte Hospitalisierungen (Tag 1 bis 150)	●	●	●	●
Jede Hospitalisierung	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten[a]	●	●	●	●
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)[b, c]	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)

a: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

b: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet

c: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet): Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Zielpopulation

CHD: Congenital Heart Disease; CLD: Chronic Lung Disease; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; PT: Preferred Terms; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries; SOC: Systemorganklasse

Für die Studie MK-1654-007 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-7 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-45 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5$ % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 40 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-45). Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 2) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 bis Tabelle 4-49 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.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie MK-1654-007 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 4 signifikante Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (Weiblich vs. Männlich):

  Positiver Interaktionstest bei

  - Unerwünschte Ereignisse gesamt ($p = 0,047$)

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (p = 0,022)

- Subgruppe Region (Nördliche Hemisphäre vs. Südliche Hemisphäre):
  Positiver Interaktionstest bei
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (p = 0,012)
  - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
    - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (p = 0,031)

Morbidität

Tabelle 4-46: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für die Endpunkte RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI und RSV-assoziierte Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	**p-Werte für Behandlung*Subgruppen Interaktionstest[b]**			
	Geschlecht	**Alter (Jahre)**	**Gesundheits-zustand**	**Region**
Morbidität				
RSV-assoziierte ambulante und stationäre MALRI	0,344	0,580	0,739	0,557
RSV-assoziierte Hospitalisierungen	0,282	0,825	n.c.	n.c.

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem modifizierten Poisson-Regressions-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Cochran's Q (Chi-quadrat) zweiseitiger p-Wert für die Heterogenität zwischen den Subgruppen des Gesundheitszustands

MALRI: Medically Attended Lower Respiratory Infection; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-47: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	**p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe[b]**			
	Geschlecht	**Alter (Jahre)**	**Gesundheitszustand**	**Region**
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	**0,047[c]**	0,830	0,514	0,831
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,057	0,946	0,951	0,092
Schwere unerwünschte Ereignisse	**0,022[c]**	0,881	0,749	**0,012[c]**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen	n.c.	n.a.	n.c.	n.c.
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder mit allen Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet

c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassen Ereignisse, die während der gesamten RSV_Saison 1 auftraten

n.a.: nicht anwendbar; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); RSV: Respiratorisches Snzytial-Virus

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05)

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein signifikanter Interaktionstest (p < 0,05) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab		Palivizumab		Clesrovimab vs. Palivizumab		p-Wert für Interaktions-test[e]
Unerwünschte Ereignisse	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI][c]	p-Wert[d]	
Geschlecht							
Weiblich	246	188 (76,4)	251	190 (75,7)	1,01 [0,91; 1,11]	0,850	0,047
Männlich	251	186 (74,1)	248	207 (83,5)	0,89 [0,81; 0,97]	0,011	

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet

d: Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet

e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder mit allen Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten

KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,047 in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI: 0,89 [0,81; 0,97]; p = 0,011) zugunsten von Clesrovimab. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Clesrovimab und Palivizumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab		Palivizumab		Clesrovimab vs. Palivizumab		p-Wert für Interaktions-test[e]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI][c]	p-Wert[d]	
Geschlecht							
Weiblich	246	50 (20,3)	251	47 (18,7)	1,09 [0,76; 1,55]	0,653	0,022
Männlich	251	44 (17,5)	248	70 (28,2)	0,62 [0,44; 0,87]	0,004	

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab		Palivizumab		Clesrovimab vs. Palivizumab		p-Wert für Interaktions-test[e]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI][c]	p-Wert[d]	
Region							
Nördliche Hemisphäre	351	50 (14,2)	352	80 (22,7)	0,63 [0,45; 0,86]	0,004	0,012
Südliche Hemisphäre	146	44 (30,1)	147	37 (25,2)	1,20 [0,83; 1,74]	0,343	

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet

d: Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet

e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder mit allen Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und Region beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,022 in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI: 0,62 [0,44; 0,87]; p = 0,004) zugunsten von Clesrovimab. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Clesrovimab und Palivizumab.

In der Subgruppe nach Region ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,012 in der Subgruppenausprägung Nördliche Hemisphäre ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI: 0,63 [0,45; 0,86]; p = 0,004) zugunsten von Clesrovimab. In der Subgruppenausprägung Südliche Hemisphäre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Clesrovimab und Palivizumab.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MK-1654-007[a]	Clesrovimab		Palivizumab		Clesrovimab vs. Palivizumab		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N[b]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI][c]	p-Wert[d]	p-Wert für Interaktionstest[e]
SOC[f]: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Region							
Nördliche Hemisphäre	351	30 (8,5)	352	56 (15,9)	0,54 [0,35; 0,82]	0,003	0,031
Südliche Hemisphäre	146	34 (23,3)	147	32 (21,8)	1,07 [0,70; 1,64]	0,756	

a: Database cutoff date: 01. August 2025

b: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet

d: Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet

e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder mit allen Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet

f: Eine Systemorganklasse / ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens ≥5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens ≥1 % und bei mindestens 10 Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion größer oder gleich 0,05 oder nicht berechnet ist

Unerwünschte Ereignisse umfassen nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die von Tag 1 bis zum Tag vor der zweiten Dosis und 14 Tage nach jeder nachfolgenden Dosis auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse, die während der gesamten RSV-Saison 1 auftraten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: Systemorganklasse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,031 ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nördliche Hemisphäre ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI: 0,54 [0,35; 0,82]; p = 0,003) zugunsten von Clesrovimab. In der Subgruppenausprägung Südliche Hemisphäre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Clesrovimab und Palivizumab.

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, sowie Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) durch das Merkmal Geschlecht ausgegangen. Bei den Endpunkten Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

durch das Merkmal Region wird ebenfalls von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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- beziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-52: 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>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-54: 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**
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-56: 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		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese

Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Clesrovimab wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, teilweise verblindeten Phase-III-Zulassungsstudie MK-1654-007 vorgenommen.

Die Studie MK-1654-007 zielt auf die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Clesrovimab im Vergleich zu Palivizumab bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege ab. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf den erstattungsfähigen Einsatz von Clesrovimab bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison. Neben den

Nebenwirkungen als primärem Endpunkt der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte aus der Endpunktkategorie Morbidität, sowie die aus den Nebenwirkungen erhobene Mortalität zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Clesrovimab.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Palivizumab für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie MK-1654-007 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, RSV-assoziierte MALRI, RSV-assoziierte Hospitalisierungen, Jede Hospitalisierung, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ist – trotz der Unterschiede in der Beobachtungszeit zwischen den Studienarmen – aufgrund der ergänzenden Analysen, eine hohe Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie MK-1654-007 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Clesrovimab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf dieser Basis ein **Zusatznutzen** von Clesrovimab ableiten.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Dabei entspricht das Sicherheitsprofil von Clesrovimab dem vergleichbarer monoklonaler Antikörper. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist vergleichbar mit derjenigen der gewählten zVT. Mit der Zulassung von Clesrovimab als gewichtsunabhängige Einmaldosis steht nun eine weitere wirksame, gut verträgliche und einfach anwendbare Prophylaxe-Option zur Verfügung, die hilft, den Schutz dieser vulnerablen Zielpopulation vor einem schweren Verlauf der RSV-Infektion über die gesamte RSV-Saison sicherzustellen.

Die gewichtsunabhängige Einmalapplikation von Clesrovimab vermeidet wiederholte Injektionszyklen wie dies laut Fachinformation bei der gewählten zVT erforderlich ist und reduziert damit die Zahl notwendiger Arztbesuche. Dieser patientenrelevante Vorteil von Clesrovimab gegenüber der zVT kann im Kontext einer klinischen Studie nicht abgebildet werden. Im Praxisalltag kann es bei Mehrfachapplikationen jedoch aufgrund einer verspäteten bzw. verpassten Gabe vermehrt zu Durchbruchinfektionen mit ggf. schweren Krankheitsverläufen kommen, die eine Hospitalisierung erforderlich machen (24, 25). Dies ist im Praxisalltag bei der Prophylaxe mit Clesrovimab nicht zu erwarten, da die gewichtsunabhängige Einmaldosis einen wirksamen Schutz vor einem schweren Verlauf der RSV-Infektion über die gesamte RSV-Saison bietet.

Grundsätzlich ist die Verfügbarkeit verschiedener Optionen zur passiven Immunisierung gegen RSV von essenzieller Bedeutung für die Versorgungssicherheit in Deutschland. Eine gewichtsunabhängige Einmaldosis zu verwenden, verringert potenzielle Fehlerquellen bei der Dosierungsberechnung und vereinfacht die Logistik, da lediglich eine Dosierungsstärke vorrätig gehalten werden muss. Zudem werden durch den Wegfall mehrfacher Verabreichungen, im Vergleich zur gewählten zVT, Praxis- und Personalressourcen geschont. Gerade im deutschen Versorgungsalltag, der durch eine hohe Belastung und begrenzte Ressourcen geprägt ist, stellt Clesrovimab damit einen besonders relevanten Mehrwert dar, der zur Optimierung der Patientenversorgung sowie zur Versorgungssicherheit beiträgt.

Die Möglichkeit, eine gewichtsunabhängige Einmaldosis zu verwenden, vereinfacht die Logistik und kann die Bereitstellung der Therapie im ambulanten und stationären Umfeld

erleichtern. Besonders in Situationen knapper Verfügbarkeit kann dies dazu beitragen, dass mehr Patient:innen mit der vorhandenen Produktmenge behandelt werden können. Grundsätzlich ist die Verfügbarkeit verschiedener Behandlungsoptionen von essenzieller Bedeutung für die individuelle Planung der Prophylaxe seitens des medizinischen Personals und der Eltern der Neugeborenen und Säuglinge. Clesrovimab trägt dazu bei, die Patientenversorgung zu optimieren und die Implementierung der Prophylaxe in dezentralen Versorgungseinrichtungen zu erleichtern. Zudem werden durch den Wegfall mehrfacher Verabreichungen Praxis- und Personalressourcen geschont. Angesichts der chronischen Überlastung vieler kinderärztlicher Ambulanzen kann eine einfachere, schnellere Prophylaxe helfen, Kapazitäten für andere dringliche Versorgungsbedarfe freizuhalten (26). Gerade im deutschen Versorgungsalltag, der durch eine hohe Belastung und begrenzte Ressourcen geprägt ist, stellt Clesrovimab damit einen besonders relevanten Mehrwert dar, der zur Optimierung der Patientenversorgung beiträgt sowie zur Versorgungssicherheit beiträgt.

Insgesamt ergibt sich somit aufgrund der patienten- und versorgungsrelevanten Vorteile für Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison, ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Clesrovimab im Vergleich zur zVT.

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
Neugeborene und Säuglinge mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer ersten RSV-Saison	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) 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[23]) 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
– gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] 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.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation ENFLONSIA® (Clesrovimab) 105 mg/0,7 ml Injektionslösung. Stand: April 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-178. Stand: 26. November 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. September 2025 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2026 B4 - in Kraft getreten am 20. Februar 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf. [Zugriff am: 13.04.2026]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19. Dezember 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 13.04.2026]
5. Wong SS, 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):451-5.
6. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 1/2024. RKI-Ratgeber RSV-Infektionen. 4. Januar 2024. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/01_24.pdf?__blob=publicationFile&v=7. [Zugriff am: 16.03.2026]
7. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10340):2047-64. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00478-0
8. Babawale PI, Martínez-Espinoza I, Mitchell AM, Guerrero-Plata A. Preventing RSV Infection in Children: Current Passive Immunizations and Vaccine Development. Pathogens. 2025;14(2). DOI: 10.3390/pathogens14020104
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison), Stand: 15. August 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10741/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_TrG.pdf. [Zugriff am: 16.03.2026]
10. Wetzke M, Lange M, Koerner-Rettberg C, Kiefer A, Kabesch M, Armbrust S, et al. RSV is the main cause of severe respiratory infections in infants and young children in Germany - data from the prospective, multicenter PAPI study 2021-2023. Infection. 2025. DOI: 10.1007/s15010-025-02484-1

11. Sommer C, Resch B, Simões EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Open Microbiol J. 2011;5:144-54. DOI: 10.2174/1874285801105010144
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723-9. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
13. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EA, Bont L, Checchia PA, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. Infect Dis Ther. 2016;5(4):417-52. DOI: 10.1007/s40121-016-0130-1
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.02.2026]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Tixagevimab/Cilgavimab (erstmalige Dossierpflicht: COVID-19, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf, ≥ 12 Jahre). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9441/2023-04-20_AM-RL-XII_Tixagevimab-Cilgavimab_D-881_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.02.2026]
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 577: Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz. 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/n16-02_telemonitoring-mithilfe-von-aktiven-kardialen-implantierbaren-aggregaten_abschlussbericht_v1-2.pdf. [Zugriff am: 18.02.2026]
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013. Stand: 31. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf [Zugriff am: 17.02.2026]
18. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf [Zugriff am: 17.02.2026]
19. ClinicalTrials.gov. NCT04938830 - Titel: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab- Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. 2025. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938830. [Zugriff am: 23.03.2026]
20. Clinical Trials Information System (CTIS). 2022-500752-39-00 - MK-1654-007 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease - Ended. 2026. Verfügbar unter:

https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500752-39-00. [Zugriff am: 23.03.2026]
21. EU-CTR. 2020-005996-11 - Titel: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. 2021. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005996-11. [Zugriff am: 23.03.2026]
22. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P, Muñoz FM, Ramilo O, Chen PY, et al. Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. N Engl J Med. 2025. DOI: 10.1056/NEJMc2506107
23. Merck Sharp & Dohme LLC Rahway NJ USA. Studienbericht P007V01MK1654: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease. 2026.
24. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. J Manag Care Pharm. 2010;16(1):46-58. DOI: 10.18553/jmcp.2010.16.1.46
25. Wong SK, Li A, Lanctôt KL, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert Rev Respir Med. 2018;12(1):27-42. DOI: 10.1080/17476348.2018.1401926
26. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). Pressemeldungen: Wieder keine freien Intensivbetten für kritisch kranke Kinder: DIVI fordert STIKO zum Handeln auf. 20. Februar 2024. Verfügbar unter: https://www.divi.de/pressemeldungen/pm-wieder-keine-freien-intensivbetten-fuer-kritisch-kranke-kinder-divi-fordert-stiko-zum-handeln-auf. [Zugriff am: 16.03.2026]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. 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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 20, 2026 [ppezv];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.03.2026
Zeitsegment	1946 to March 20, 2026;
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	respiratory syncytial virus*.mp. or exp Respiratory Syncytial Viruses, Human/	23211
2	RSV*.mp.	21125
3	1 or 2	30373
4	clesrovimab*.mp.	39
5	(MK1654* or MK-1654*).mp.	13
6	4 or 5	47
7	3 and 6	46
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1320527
9	7 and 8	7

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026 [cctz];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.03.2026
Zeitsegment	January 2026;
Suchfilter	Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	respiratory syncytial virus*.mp. or exp Respiratory Syncytial Viruses/	1474
2	RSV*.mp.	1493
3	1 or 2	1858
4	clesrovimab*.mp.	13
5	(MK1654 or MK-1654).mp.	16
6	4 or 5	25
7	3 and 6	24

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	23.03.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	Clesrovimab OR MK1654 OR MK-1654 OR MK 1654
	Other terms	
Treffer	**4**	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	23.03.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Clesrovimab, MK1654, MK-1654
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**2**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.03.2026
Suchstrategie	Clesrovimab OR MK1654 OR MK-1654 OR (MK 1654)
Treffer	**4**

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	4	3 (Nr. 1 – 3)	1
CTIS	2	1 (Nr. 4 – 4)	1
EU-CTR	4	3 (Nr. 5 – 7)	1
Summe	10	7	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT03524118	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Pre-Term and Full-Term Infants. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03524118	A3 andere Vergleichstherapie
2.	NCT04086472	A Phase 2a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1654 in Healthy Participants Inoculated With Experimental Respiratory Syncytial Virus. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04086472	A1 andere Population
3.	NCT04767373	A Phase 2b/3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1654 in Healthy Pre-Term and Full-Term Infants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04767373	A3 andere Vergleichstherapie
Clinical Trials Information System (CTIS)			
4.	2022-500350-42-01	A Phase 2b/3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1654 in Healthy Pre-Term and Full-Term Infants. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 23.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500350-42-01	A3 andere Vergleichstherapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
5.	2017-005062-21	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK 1654 in Pre-Term and Full-Term Infants. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005062-21	A3 andere Vergleichstherapie
6.	2018-003347-28	A Phase 2a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1654 in Healthy Participants Inoculated with Experimental Respiratory Syncytial Virus.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 23.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003347-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
7.	2020-002405-26	A Phase 2b/3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1654 in Healthy Pre-Term and Full-Term Infants. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002405-26	A3 andere Vergleichstherapie

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 4-63 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 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-1654-007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die **primären Studienziele** der Studie sind der Vergleich der Sicherheit sowie der Verträglichkeit bei Patient:innen, die mit MK-1654 behandelt wurden, gegenüber denen, die Palivizumab erhielten, in RSV-Saison 1 anhand des Anteils der Patient:innen, bei denen unerwünschte Ereignisse auftraten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, teilweise verblindete, Palivizumab-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 vom 23.02.2022</u> • Einschreibungsziele für verschiedene Altersgruppen festzulegen • Klarstellungen zur Beurteilung von Atemwegsinfektionen und zur Entnahme von Nasen-Rachen-Abstrichen (NP) <u>Amendment 2 vom 18.05.2022</u> • Keine relevanten Änderungen der Methodik. Zweck war die Änderungen zum Erfüllen spezifischer Anforderungen der Tschechischen Republik <u>Amendment 3 vom 25.09.2024</u> • Aktualisierung der Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Ablauf der im Protokoll festgelegten Nachbeobachtungszeit
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männliche oder weibliche Säuglinge im Alter von bis zu einem Jahr, die zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie in ihre erste Respiratorische-Synzytial-Virus-Saison eintraten, wurden in die Studie aufgenommen, wenn ihnen gemäß nationalen oder lokalen (z. B. bundesstaatlichen oder provinziellen) Richtlinien oder Empfehlungen von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fachgesellschaften die Verabreichung von Palivizumab empfohlen wurde und sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: 1. Gruppe mit früher oder mäßiger Frühgeburt (ausgenommen Teilnehmer mit CLD oder hämodynamisch signifikanter CHD): ≤ 35 Wochen, 0 Tage Gestationsalter. 2. CLD/CHD-Gruppe: • CLD-Teilnehmer, die CLD hatten aufgrund von Frühgeburtlichkeit (auch bekannt als bronchopulmonale Dysplasie), definiert als: o American Academy of Pediatrics [16.1.12.9]: ≤ 32 Wochen, 0 Tage Gestationsalter und medizinische Intervention/Behandlung (d. h. zusätzlicher Sauerstoff, Bronchodilatatoren oder chronische systemische Kortikosteroide) für mindestens 28 Tage nach der Geburt erforderlich, oder o Andere nationale oder lokale Richtlinien oder Empfehlungen von Fachgesellschaften • CHD-Teilnehmer, die unter einer hämodynamisch signifikanten CHD leiden, definiert als: o American Academy of Pediatrics [16.1.12.9]: Unkorrigierte oder palliative zyanotische oder azyanotische Erkrankung in Verbindung mit dokumentierter pulmonaler Hypertonie (z. B. systolischer pulmonaler Arteriendruck ≥ 40 mmHg oder ≥ 1/2 des systolischen Blutdrucks) oder der Notwendigkeit einer täglichen Medikamenteneinnahme zur Behandlung einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Herzinsuffizienz oder nach Diagnose durch einen Kinderkardiologen o Andere nationale oder lokale Richtlinien oder Empfehlungen von Fachgesellschaften Die Teilnehmer der CLD- und CHD-Gruppen sowie die Teilnehmer der Gruppe der früh- oder mäßig frühgeborenen Kinder, die die zusätzlichen Einschlusskriterien für die RSV-Saison 2 erfüllten, nahmen bei Einwilligung an der RSV-Saison 2 teil, wenn sie bei den Besuchen am Tag 240 der RSV-Saison 1 und am Tag 1 der RSV-Saison 2 weiterhin die folgenden Einschlusskriterien erfüllten: 1. Teilnehmer, die in die CLD/CHD-Gruppe gemäß Definition unter Punkt 2 oben aufgenommen wurden. Teilnehmer mit CHD mussten zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen: • Zu Beginn der RSV-Saison 2 eine hämodynamisch signifikante CHD haben oder • Wenn der Teilnehmer eine chirurgisch reparierte, hämodynamisch signifikante CHD hatte, die keine extrakorporale Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) oder keinen kardiopulmonalen Bypass umfasste: o Weiterhin Medikamente zur Behandlung der CHD erforderlich, oder o Jede zusätzliche medizinische Intervention im Zusammenhang mit ihrer CHD 2. Teilnehmer, die in die Gruppe der früh- oder mäßig frühgeborenen Kinder gemäß Punkt 1 oben aufgenommen wurden und folgende Kriterien erfüllen: • Neuromuskuläre Erkrankung oder angeborene Lungenanomalie, die aufgrund eines ineffektiven Hustens die Fähigkeit beeinträchtigt, Sekrete

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aus den oberen Atemwegen zu entfernen • Down-Syndrom (Trisomie des Chromosoms 21) • Mukoviszidose mit Ernährungsstörungen (z. B. Gewicht < 10. Perzentil zum Zeitpunkt der Aufnahme) • Ureinwohner Amerikas und Ureinwohner Alaskas oder andere indigene Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko für schwere RSV-Erkrankungen <u>Ausschlusskriterien:</u> • Zum Zeitpunkt der Aufnahme war eine mechanische Beatmung erforderlich. • Die Lebenserwartung betrug weniger als 6 Monate. • Bekannte Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder chronische Anfallsleiden. • Krankenhausaufenthalt zum Zeitpunkt der Randomisierung, es sei denn, die Entlassung wurde innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung erwartet. • Schwere Immunschwäche oder schwere Immunschwäche, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: o AIDS (CD4-Prozentsatz < 25 % oder AIDS-definierende Erkrankung in der Vorgeschichte) o Leukämie, myeloproliferative Erkrankung oder andere Malignität und Erhalt oder erwarteter Erhalt einer Chemotherapie während der Studie o Status nach Transplantation eines soliden Organs oder von Knochenmark und systemische immunsuppressive Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ schwere kombinierte Immundefizienz • Es wurde erwartet, dass innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung eines der folgenden Ereignisse ein tritt: ○ chirurgische Korrektur, die zu einer hämodynamisch unbedeutenden CHD führt ○ kardiochirurgischer Eingriff, der einen kardiopulmonalen Bypass erfordert • Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie war eine ECMO oder eine kontinuierliche positive Atemwegsdruckbeatmung erforderlich oder wurde innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung erwartet. • Im Verlauf dieser Studie war eine Herztransplantation vorgesehen oder geplant • Hatte einen Impfstoff oder einen monoklonalen Antikörper (monoclonal antibody, mAb) zur Vorbeugung von RSV erhalten, einschließlich einer RSV-Impfung der Mutter während der Schwangerschaft Wenn ein zuvor teilnahmeberechtigter und zustimmender Teilnehmer der RSV-Saison 2 während der RSV-Saison 1 entweder eine ECMO oder einen chirurgischen Eingriff wegen einer CHD hatte und während des Eingriffs einen kardiopulmonalen Bypass benötigte, wurde er von der Teilnahme an der RSV-Saison 2 ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 110 Zentren in 27 Ländern durchgeführt: Australien, Chile, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexico, Neuseeland, Norwegen, Peru, Puerto Rico, Singapur, Spanien Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	MK-1654-Arm: Intervention am Tag 1 der RSV-Saison 1: • Einzeldosis 105 mg Clesrovimab (MK-1654) mit Stärke 150 mg/ml Intervention am Tag 28 der RSV-Saison 1: • Einzeldosis 0 mg Placebo (Sterile Kochsalzlösung 0,9 % Natriumchlorid-Injektion) Intervention am Tag 1 der RSV-Saison 2: • Einzeldosis 210 mg Clesrovimab (MK-1654) mit Stärke 150 mg/ml Palivizumab-Arm: Intervention am Tag 1 der RSV-Saison 1: • 15 mg/kg Körpergewicht Palivizumab mit Stärke 100 mg/ml 3 bis 5 mal monatlich Intervention am Tag 1 der RSV-Saison 2: • Einzeldosis 210 mg Clesrovimab (MK-1654) mit Stärke 150 mg/ml Die Administration erfolgt für alle Interventionen intramuskulär. Für beide Arme gilt: Wenn ein Teilnehmer während der RSV-Saison entweder einer ECMO oder einem chirurgischen Eingriff wegen einer CHD unterzogen wird und während des chirurgischen Eingriffs ein kardiopulmonaler Bypass erforderlich ist, kann nach Rücksprache mit dem Sponsor nach der Operation eine zusätzliche Studienintervention durchgeführt werden.
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	**Primäre Endpunkte in RSV-Saison 1:** • Erfassung unerwünschter Ereignisse an der Injektionsstelle vom 1. bis zum 5. Tag nach jeder Dosis • Erfassung der täglichen Körpertemperatur, wobei Fieber als Rektaltemperatur ≥ 102,2 °F (≥ 39,0 °C) oder Achselhöhlentemperatur ≥ 101,7 °F (≥ 38,7 °C) vom 1. bis zum 5. Tag nach jeder Dosis definiert wurde • Erfassung systemischer unerwünschter Ereignisse vom 1. bis zum 5. Tag nach jeder Dosis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anaphylaxie/Überempfindlichkeit Adverse Events of Special Interest (AESI) vom 1. bis zum 42. Tag nach Dosis 1 • Hautausschlag AESI vom 1. bis zum 42. Tag nach Dosis 1 • Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vom 1. bis zum 42. Tag nach Dosis 1 und 14 Tage nach jeder folgenden Dosis • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der gesamten Dauer der Teilnahme an der RSV-Saison **Sekundäre Endpunkte in RSV-Saison 1:** • RSV-assoziierte MALRI (ambulant und stationär), definiert als Folgendes, beobachtet in einer ambulanten oder stationären klinischen Umgebung: o Husten oder Atembeschwerden UND o 1 oder mehr der folgenden Symptome: Keuchen, Einziehen/Retraktionen der Brustwand, Rasselgeräusche/Krächzen, Hypoxämie, Tachypnoe, Dehydrierung aufgrund von Atemwegsbeschwerden; UND o RSV-positive RT-PCR-NP-Probe • RSV-assoziierte Krankenhausaufnahme, definiert als Folgendes: o Krankenhausaufnahme aufgrund einer Atemwegserkrankung; UND o RSV-positive RT-PCR-NP-Probe • MK-1654 PK-Konzentration **Sekundäre Endpunkte in RSV-Saison 2:** • Erfassung unerwünschter Ereignisse an der Injektionsstelle vom 1. bis zum 5. Tag nach der Verabreichung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erfassung der täglichen Körpertemperatur, wobei Fieber als Rektaltemperatur ≥ 102,2 °F (39,0 °C) oder Achselhöhlentemperatur ≥ 101,7 °F (38,7 °C) vom 1. bis zum 5. Tag nach der Verabreichung definiert wurde • Erfassung systemischer unerwünschter Ereignisse vom 1. bis zum 5. Tag nach der Verabreichung • Anaphylaxie/Überempfindlichkeit AESI von Tag 1 bis Tag 42 nach der Verabreichung • Hautausschlag AESI von Tag 1 bis Tag 42 nach der Verabreichung • Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Tag 1 bis Tag 42 nach der Verabreichung • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Tag 1 bis Tag 180 nach der Verabreichung • MK-1654 PK-Konzentration
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Gesamtteilnehmerzahl für diese Studie beträgt etwa 1.000 Personen. Diese ergab sich aus der erwarteten relativen höheren Wirksamkeit von 25 %-40 % von Clesrovimab gegenüber Palivizumab, der Annahme einer 15 %-igen MALRI-Inzidenzrate und einer Wirksamkeits-Abnahme von10 %. Zum Cutoff-Tag des finalen Berichts wurden 1.003 Teilnehmer randomisiert (502 in der MK-1654-Gruppe, 501 in der Palivizumab-Gruppe).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse wird durchgeführt, nachdem die ersten 30 Teilnehmer randomisiert wurden oder nachdem die erste Hemisphären-Rekrutierung (~17 Wochen) in der ersten RSV-Saison der Studie abgeschlossen ist, je nachdem, was zuerst eintritt, um eine frühzeitige Bewertung der Sicherheit vorzunehmen. Die Sicherheits-Follow-up-Daten für diese Teilnehmer bis zum Telefonanruf am Tag 42 der RSV-Saison 1 werden in diese Interimsbewertung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einbezogen. Zusammenfassungen der Sicherheit, der verfügbaren PK-Daten und der verfügbaren Inzidenz von RSV-assoziierter MALRI und RSV-assoziierten Krankenhausaufenthalten werden vom electronic Data Monitoring Committee (eDMC) überprüft, und das eDMC wird eine Empfehlung darüber abgeben, ob die Studie fortgesetzt werden soll. Wenn die Studie bei der Interimsanalyse abgebrochen wird, werden keine weiteren Teilnehmer mehr aufgenommen. Teilnehmer, die bereits in die Studie aufgenommen wurden, werden jedoch weiterhin 365 Tage nach der Verabreichung in der RSV-Saison 1 auf ihre Sicherheit überwacht. Zusätzlich zu dieser Interimsanalyse wird das eDMC etwa alle 6 Monate die verfügbaren Daten zur Sicherheit, PK und RSV-Erkrankungsinzidenz aus dieser Studie überprüfen, wie in der eDMC-Satzung dargelegt. Wenn die Studie nicht zum vorzeitigen Abbruch (Interimsanalyse) führt, wird sie fortgesetzt, bis alle 1.000 Teilnehmer rekrutiert wurden und alle Nach-untersuchungen gemäß dem Protokoll absolviert haben (365 Tage nach Dosis 1 in der RSV-Saison 1 und 180 Tage nach der Dosis in der RSV-Saison 2 [für Teilnehmer, die eine Dosis in der RSV-Saison 2 erhalten]). Zu diesem Zeitpunkt wird eine Datensperre verhängt. Alle Analysen zur Bewertung der primären, sekundären und tertiären Ziele der Studie werden durchgeführt und ein CSR wird verfasst. Wenn die Aufnahme in diese Studie langsamer als erwartet verläuft, kann eine Zwischenanalyse durchgeführt werden, wenn 600 Teilnehmer die Nachbeobachtung bis 180 Tage nach der ersten Dosis in der RSV-Saison 1 abgeschlossen haben. In diese Interimsanalyse werden nur Daten von Teilnehmern einbezogen, die den Besuch am 60. Tag der RSV-Saison 1 abgeschlossen haben und deren Blindheit aufgehoben wurde. Es wird eine Datenbanksperre durchgeführt, und die Daten werden zusammengefasst und in einem Bericht dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Interimsanalysen werden von einem externen, nicht verblindeten Statistiker durchgeführt. Die laufende pharmako-kinetische Bioanalyse und die pharmako-kinetische Modellierung werden jeweils von einer externen Bioanalysegruppe und einer separaten, nicht verblindeten Modellierungsgruppe durchgeführt. Ergebnisse auf Behandlungsebene und/oder Daten auf Teilnehmerebene aus der Interimsanalyse werden dem eDMC vom nicht-verblindeten Statistiker zur Verfügung gestellt. Inwieweit Einzelpersonen hinsichtlich der Ergebnisse der Interims-analyse nicht verblindet sind, wird vom nicht-verblindeten Statistiker dokumentiert. Die Ergebnisse der Interimsanalyse werden den Prüfern vor Abschluss der Studie nicht mitgeteilt. Die Einzelheiten zu den vom eDMC geprüften Datenberichten sowie die Verfahren, nach denen Empfehlungen und Entscheidungen getroffen und vom eDMC kommuniziert werden, werden in der eDMC-Satzung für den Sponsor dokumentiert. Auf die eDMC-Satzung wird im Studienbericht referenziert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird mithilfe der Interactive Response Technology (IRT) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Insgesamt sollen etwa 1.000 Teilnehmer randomisiert und im Verhältnis 1:1 dosiert werden, um am ersten Tag der RSV-Saison Clesrovimab oder Palivizumab zu erhalten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (nördliche und südliche Hemisphäre) und Zustand der Teilnehmer (CLD, CHD, weder CLD noch CHD).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt mittels IRT im Verhältnis 1:1.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf	Die Randomisierung wird mithilfe der IRT durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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?	Tag 1 bis Tag 60 in der RSV-Saison 1: a) Ja b) Ja c) Ja Ab Tag 60 in der RSV-Saison 1: Die Studie ist offen und unverblindet. RSV-Saison 2: In RSV-Saison 2 waren die Interventionen identisch und daher wurde die Studie unverblindet und als offene Studie durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen erfolgten alle intramuskulär.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Methoden für die Wirksamkeitsanalyse: Um die Wirksamkeit von MK-1654 im Vergleich zu Palivizumab gegen RSV-assoziierte MALRI bis zum Tag 150 nach Dosis 1 in der RSV-Saison 1 zu schätzen, wird die Wirksamkeit wie folgt definiert: E% = 100*{1-(Rt/Rp)}s Dabei sind Rt und Rp die Inzidenzraten von RSV-assoziierter MALRI in der MK-1654- bzw. der Palivizumab-Gruppe. Die Inzidenzrate Rt ist definiert als Rt = Ct/Tt, wobei Ct = die Anzahl der RSV-assoziierten MALRI-Fälle in der MK-1654-Gruppe und Tt = die Gesamtpersonenstunde der Nachbeobachtung für die Wirksamkeit in der MK-1654-Gruppe. Die Inzidenzrate Rp ist ähnlich definiert. Für die Wirksamkeitsanalysen wird ein modifizierter Poisson-Regressionsansatz mit robuster Varianz verwendet. Der Mittelwert und das 95 %-KI des relativen Risikos, Rt/Rp, werden aus dem Modell ermittelt und zur Schätzung des Mittelwerts und des 95 %-KI von E verwendet. Das modifizierte Poisson-Regressionsmodell umfasst die Behandlungsgruppe und Stratifizierungs-variablen der Region (südliche Hemisphäre und nördliche Hemisphäre) und des Zustands der Teilnehmer (CLD, CHD, weder CLD noch CHD ≥ 29 Schwangerschaftswochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und weder CLD noch CHD < 29 Schwanger-schaftswochen) als Kovariaten. Wenn die Anzahl der Teilnehmer in einer Schicht zu gering ist und/oder keine Konvergenz erreicht werden kann, kann die Kovariate aus dem Modell ausgeschlossen werden. Um Unterschiede in den Nachbeobachtungszeiten zwischen den Teilnehmern zu berücksichtigen, wird der Logarithmus der Nachbeobachtungszeit als Offset-Term in die modifizierte Poisson-Regression auf-genommen. Die Inzidenz von RSV-assoziierten Krankenhausaufenthalten, die zwischen Tag 1 und Tag 150 nach der ersten Dosis in der MK-1654- und der Palivizumab-Gruppe in der RSV-Saison 1 auftreten, wird geschätzt, und die genauen 95 %-Konfidenzintervalle werden unter Verwendung der Chi-Quadrat-Verteilung für die Poisson-Variablenmethode angegeben. Es wird eine zusätzliche Analyse durchgeführt, um die Wirksamkeit von MK-1654 im Vergleich zu Palivizumab gegen RSV-assoziierte MALRI vom ersten Tag bis zum Ende der ersten RSV-Saison zu schätzen. In dieser Analyse werden nur Säuglinge, die vom ersten Tag bis zum Ende ihrer RSV-Saison eine RSV-assoziierte MALRI entwickeln, als Fälle definiert. Mit anderen Worten: Die in die Analyse einzubeziehende Dauer der Wirksamkeitsnachbeobachtung erstreckt sich entweder bis zum Ende der RSV-Saison oder bis zum 150. Tag, je nachdem, was zuerst eintritt, sodass nur der relevante Zeitraum des Risikos einer RSV-Erkrankung für jedes Kind berücksichtigt wird. Eine ähnliche Analyse wird für den Endpunkt der RSV-assoziierten Krankenhausaufenthalte durchgeführt, und die Inzidenz dieses Endpunkts wird zusammen mit dem Konfidenzintervall für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Für die Wirksamkeitsanalysen werden sowohl Fälle von RSV A- als auch von RSV B-assoziierter MALRI (oder Krankenhaus-aufenthalten) als Endpunkte gezählt. Die Wirksamkeit von MK-1654 im Vergleich zu Palivizumab in der RSV-Saison 1 gegen RSV A-assoziierte MALRI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und RSV B-assoziierte MALRI wird ebenfalls separat geschätzt. Ebenso wird die Inzidenz von RSV A-assoziierten Krankenhausaufenthalten und RSV B-assoziierten Krankenhaus-aufenthalten in jeder Behandlungsgruppe separat geschätzt. Die Inzidenz von RSV-assoziierter MALRI und RSV-assoziierten Krankenhaus-aufenthalten bis zum Tag 180 nach der letzten Dosis in der RSV-Saison 2 und die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle werden berechnet: • getrennt nach Behandlungsgruppe, in die die Teilnehmer in der RSV-Saison 1 randomisiert wurden, und • für beide Behandlungsgruppen zusammen. Die Wirksamkeitsanalysen für die Key-sekundären Endpunkte läuft, aufgeschlüsselt nach Endpunkt, wie folgt ab: Modifizierte Poisson-Regression (Schätzung, 95 %-KI) für die Endpunkte Inzidenz von RSV-assoziierter ambulanter und stationärer MALRI vom 1. bis zum 150. Tag nach Dosis 1 und 1. Tag bis zum Ende der RSV-Saison 1. Exakte 95 %-Konfidenzintervalle unter Verwendung der Chi-Quadrat-Verteilung für die Poisson-Variable (Schätzung, 95 %-Konfidenzintervall) für die Endpunkte Häufigkeit von RSV-assoziierten Krankenhausaufenthalten vom 1. bis zum 150. Tag nach der Dosis 1 und 1. Tag bis zum Ende der RSV-Saison 1. Statistische Methoden für die Sicherheitsanalysen: Die Sicherheit und Verträglichkeit werden durch eine klinische Überprüfung aller relevanten Parameter, einschließlich unerwünschter Ereignisse, bewertet. Alle Sicherheitszusammenfassungen werden für die erste und zweite RSV-Saison der Teilnehmer separat bereitgestellt. Vergleiche zwischen den beiden Gruppen werden nur in der RSV-Saison 1 durchgeführt. Der primäre Vergleich der Sicherheitsendpunkte in der RSV-Saison 1 erfolgt nach den ersten beiden Dosen in jeder Gruppe, d. h. nach den MK-1654- und Placebo-Dosen im Vergleich zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den ersten beiden Palivizumab-Dosen. Ein ergänzender Vergleich der Sicherheitsendpunkte in der RSV-Saison 1 erfolgt nach den MK-1654- und Placebo-Dosen im Vergleich zu allen Dosen in der Palivizumab-Gruppe. Die Analyse der Sicherheitsergebnisse erfolgt nach einem mehrstufigen Ansatz. Die Stufen unterscheiden sich hinsichtlich der durchzuführenden Analysen. Unerwünschte Ereignisse (PT sowie SOC-Begriffe) und Ereignisse, die Predefined limit of changes (PDLC) in Labor- und Vitalparameter erfüllen, sind entweder als „Tier 1"-Endpunkte vorab festgelegt oder werden auf der Grundlage der beobachteten Anteile der Teilnehmer mit einem Ereignis als „Tier 2" oder „Tier 3" klassifiziert. Sicherheitsparameter oder unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die a priori identifiziert werden, bilden „Tier 1"-Sicherheitsendpunkte, die einer inferentiellen Prüfung auf statistische Signifikanz unterzogen werden. Für dieses Protokoll gibt es keine „Tier 1"-Ereignisse, da in den Phase-1-Studien zu MK-1654 keine behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden. Die Parameter des „Tiers 2" werden anhand von Punktschätzungen mit 95 %-Konfidenzintervallen für Unterschiede im Anteil der Teilnehmer mit Ereignissen bewertet (unter Verwendung der unstratifizierten Miettinen- und Nurminen-Methode [1985]). Die Zugehörigkeit zu Tier 2 erfordert, dass mindestens 1 % der Teilnehmer in einer beliebigen Behandlungsgruppe das Ereignis haben. Alle anderen unerwünschten Ereignisse gehören zu Tier 3. Die maximale Körpertemperatur wird anhand der Grenzwerte der Brighton Collaboration zusammengefasst. Für die Sicherheitsparameter der Stufe 3 werden nur Punktschätzungen nach Behandlungsgruppe angegeben. <u>Statistische Methoden für die pharmakokinetische Analyse:</u> Für die pädiatrischen Teilnehmer, die MK-1654 in dieser Studie erhalten, ist eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		spärliche PK-Erhebung geplant. Daher werden die PK-Parameter für jeden Teilnehmer mithilfe einer populations-pharmakokinetischen Modellierung geschätzt und in einem separaten Bericht zur populations-pharmakokinetischen Modellierung zusammengefasst. Zusätzlich werden die individuellen Konzentrationswerte für jede entnommene PK-Probe zusammengefasst. ADA/nAb werden zusammen mit den PK-Daten ausgewertet, um die Wirkung von ADA/nAb auf die PK zu verstehen. Die MK-1654-Konzentration nach der vor Beginn der RSV-Saison 2 verabreichten Dosis wird anhand deskriptiver Statistiken nach Zeitpunkten zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für ausgewählte Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte werden Subgruppenanalysen auf der Grundlage der folgenden Subgruppen durchgeführt: • Regionen der südlichen Hemisphäre und der nördlichen Hemisphäre • Zustand der Teilnehmer (CLD, CHD, weder CLD noch CHD).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	Clesrovimab vs. Palivizumab a) 502 vs. 501 b) 498 vs. 499 c) 465 vs. 462
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Clesrovimab vs. Palivizumab Unsachgemäße Lagerung der Studienmedikation: 3 vs. 12 Fehlende Einwilligung: 0 vs. 1 Keine Behandlung nach Randomisierung erfolgt: 4 vs. 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der/des ersten Patient:in: 30. November 2021 Letzte Visite der/des letzten Patient:in: 1. August 2025

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

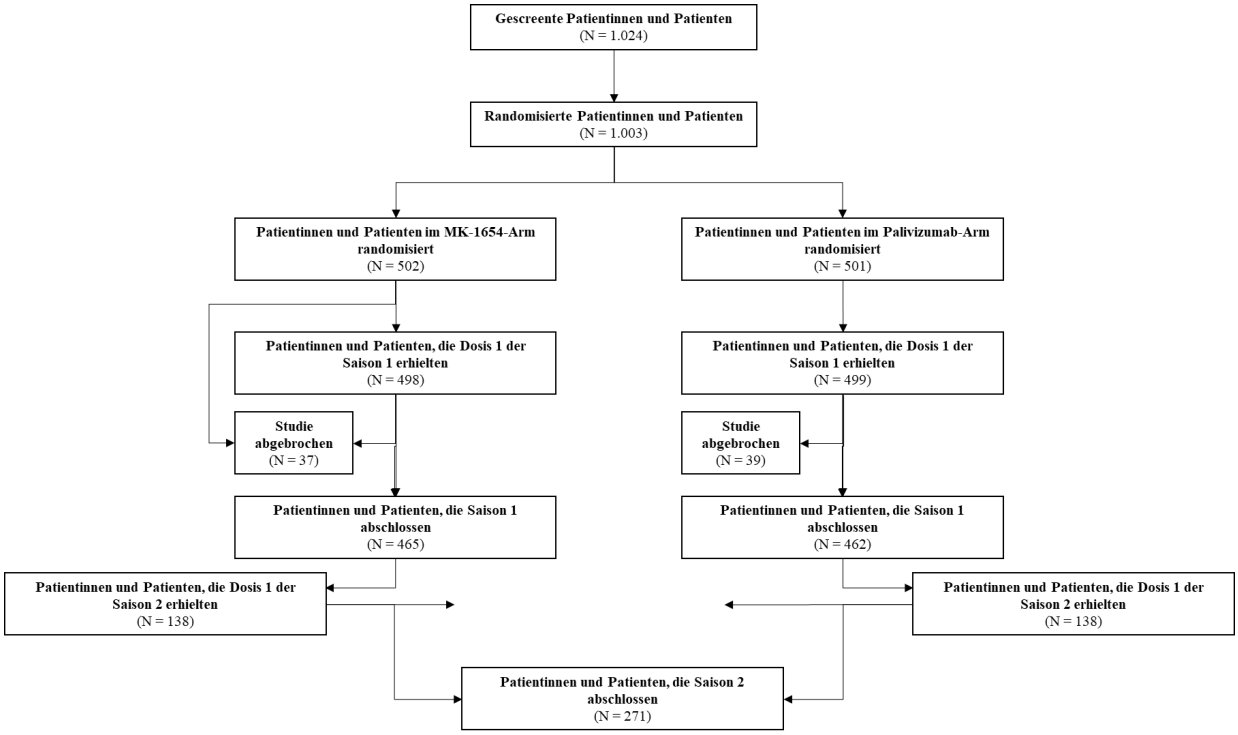

Abbildung 4: Flow-Chart der Studie MK-1654-007

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-1654-007

Studie: MK-1654-007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease.	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:

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:

<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:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Endpunkt: Morbidität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:
Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:
Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es gibt unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen

Endpunkte: SUEs, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:
Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkte: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:
Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Da es sich bei der Studie MK-1654-007 um eine teilweise verblindete Studie handelt, waren die Endpunkterheber bis Tag 60 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es gibt zwar unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, jedoch werden über 90 % der schweren unerwünschten Ereignisse gleichzeitig auch als schwerwiegend eingestuft und damit durchgehend beobachtet.

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. 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, zum Beispiel. 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.*

- *Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel
- *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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel
- *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 in der Regel 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: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.