

## Anhang 2: Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
<b>Participant (Patient/Proband)</b>	<p><i>Indikation:</i> Prävention von Influenza-A- (H1N1 und H3N2) und -B-Erkrankung beim Menschen</p> <p><i>Alter:</i> Studien, die Kinder im Alter bis zum vollendeten 18.Lebensjahr eingeschlossen haben</p>
<b>Intervention (Intervention/ Exposition)<sup>1</sup></b>	<p><i>eng:</i> Trivalentes LAIV gegen Influenza-A-H1N1, H3N2, und -B. kälteadaptiert; temperatur-sensitiv; attenuiert Master Donor Viren A/Ann Arbor/6/60 und B/Ann Arbor/1/66. Applikationsform: intranasal</p> <p><i>Dosierung:</i> ca. 10<sup>7</sup> fluorescent focus units (FFU) je Stamm</p> <p><i>weit:</i> Jeglicher Impfstoff in der o.g. Indikation</p>
<b>Comparison (Vergleichs- intervention)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Nicht-Impfung</li> <li>• andere Impfstoffe</li> <li>• trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine (TIV)</li> </ul>
<b>Outcomes (Zielkriterien)</b>	<p><u>Medizinischer Teil:</u> <i>Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborbestätigte Influenza-Erkrankung</li> <li>• Lebensqualität (auf Basis objektiver Messungen oder Eigenberichten)</li> <li>• sonstige patientenrelevante Endpunkte</li> </ul> <p><i>Sicherheit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (<i>adverse event</i>, AE)</li> <li>• Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis (SAE)</li> <li>• Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem AE, das zum Absetzen der Studienmedikation und/oder zur Beendigung der Studienteilnahme führte</li> <li>• sonstige patientenrelevante AE</li> </ul> <p><u>Epidemiologischer Teil:</u> <i>Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (inklusive Inzidenz von Influenza-Erkrankungen, ILI/ARI sowie deren Komplikationen, Folgeerkrankungen/Komplikationen)</li> <li>• Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (inklusive Arztkontakte, Hospitalisierungen)</li> <li>• Lebensqualität (auf Basis objektiver Messung oder Eigenbericht)</li> <li>• sonstige patientenrelevante Endpunkte</li> <li>• Herdenschutz</li> </ul> <p><i>Sicherheit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE in Assoziation mit der Influenzaschutzimpfung</li> </ul>

	<p><u>Ökonomischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Zusatz-)Kosten je Effekteinheit (wie zum Beispiel gewonnene Lebensjahre, verhinderte Ereignisse, vermiedene Todesfälle, gewonnene QALY)</li> <li>• Kosteneinsparungen und entsprechende Verhältnismaße</li> </ul> <p><u>Ethik, Soziales, Juristik:</u> Studien über die gesundheitsbezogenen Themen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewusstsein</li> <li>• Perspektiven</li> <li>• Präferenzen</li> <li>• Verhalten</li> <li>• Akzeptanz</li> <li>• Aufklärungspflichten</li> <li>• Haftungsrisiken</li> <li>• (Menschen-)Rechte</li> <li>• Kinderrechte</li> <li>• Elternrechte</li> <li>• Recht auf Aufklärung</li> <li>• Recht auf Sicherheit / Wirksamkeit von Arzneimitteln</li> <li>• Entscheidungsfreiheit</li> <li>• Kostenerstattung</li> <li>• Zugangsbarrieren</li> </ul>
<b>Studientyp</b>	<p><u>Medizinischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT und Meta-Analysen von RCT</li> <li>• Re-Analysen von RCT (z.B. Re-Analysen bezogen auf eine für den HTA relevante Alters-Subgruppe)<sup>2</sup></li> <li>• Meta-Analysen werden aufgenommen, wenn ausschließlich Daten relevanter Primärstudien einbezogen worden waren</li> <li>• Zusätzlich werden HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten im Volltext erfasst, um sie nach Hinweisen auf weitere RCT oder Meta-Analysen von RCT zu screenen</li> </ul> <p><u>Epidemiologischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidemiologische Studien (inklusive Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien, Prävalenzstudien, ökologische Studien, Self-Controlled-Designs)</li> <li>• Meta-Analysen/Meta-Regressionsanalysen von epidemiologischen Studien,</li> <li>• HTA-Berichte</li> <li>• systematische Übersichtsarbeiten</li> </ul> <p><u>Ökonomischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien zur Impfung von Kindern gegen (saisonale) Influenza berücksichtigt, soweit es sich um       <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kosten-Effektivitäts-Analysen (Cost-effectiveness analyses (CEA))</li> <li>▪ Kosten-Nutzwert-Analysen (Cost-utility analyses (CUA))</li> <li>▪ Kosten-Nutzen-Analysen (Cost-benefit analysis (CBA)) oder</li> <li>▪ Kosten-Vergleichs-Analysen (Cost Comparison analyses (CCA))</li> </ul>       auf Basis von klinischen Studien, Beobachtungsstudien, Sekundärdatenanalysen oder Modellierungen handelt     </li> </ul> <p><u>Ethik / Soziales / Juristik:</u> Berücksichtigt werden alle Studien, die einen Beitrag zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragestellungen leisteten</p>

<b>Setting<sup>1</sup></b>	<u>Medizinischer Teil:</u> Alle Regionen  <u>Sonstige Teile:</u> <i>eng:</i> Deutschland <i>weit:</i> Europa, USA, Kanada, Australien
<b>Publikations- sprache</b>	deutsch oder englisch
<b>Publikationstyp<sup>3</sup></b>	Vollpublikation
<b>Ausschlusskriterien</b>	
<b>Participant (Patient/Proband)</b>	<u>Indikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien, die sich auf monovalente oder bivalente LAIV beziehen</li> <li>• Studien mit LAIV, die nicht auf den Master Donor Viren A/Ann Arbor/6/60 und B/Ann Arbor/1/66 basiert (z.B. LAIV russischer Herkunft / Donor Strains A/Leningrad/134/17/57 bzw. B/Leningrad/14/55)</li> <li>• Influenzaviren H5N1 und H7N9</li> <li>• Influenza bei Tieren</li> </ul> <u>Alter:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien, die keine Kinder bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingeschlossen haben</li> </ul> Nicht berücksichtigt werden im ethischen, sozialen und juristischen Teil monozentrische Studien sowie Studien, die lediglich in einer Region / an einem Ort durchgeführt wurden
<b>Intervention (Intervention/ Exposition)<sup>1</sup></b>	<u>eng:</u> Studien, die sich nicht auf LAIV beziehen  <u>weit:</u> Studien, die sich nicht auf Influenza-Impfstoffen beziehen
<b>Comparison (Vergleichs- intervention)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien, die einen Vergleich verschiedener medikamentöser oder nicht-medikamentöser Interventionen vornehmen, ohne dass LAIV eine der Therapieoptionen ist</li> </ul> Nicht-analytische, einarmige Studien ohne Vergleichs-/Referenzgruppe
<b>Outcomes (Zielkriterien)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien, die keinen der unter den Einschlusskriterien definierten Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte berichtet haben</li> <li>• Surrogatparameter der klinischen Wirksamkeit (z.B. Anstieg des Antikörpertiters nach Impfung)</li> </ul> Nicht berücksichtigt wurden im ethischen, sozialen und juristischen Teil Studien, die sich auf den Pandemiefall oder den Zugang von Bevölkerungsminderheiten zur Influenzaschutzimpfung bezogen
<b>Studientyp</b>	<u>Für den epidemiologischen Teil:</u> RCT <sup>4</sup>  <u>Für alle Bereiche:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-analytische, einarmige Studien ohne Vergleichs-/Referenzgruppe</li> <li>• Studien, die keine Berechnung von Effektmaßen vorgenommen haben</li> </ul> Tierexperimente
<b>Setting</b>	<u>Alter:</u> Studien, die zwar Kinder bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingeschlossen haben, aber keine altersstratifizierten Analysen für diese Zielpopulation berichten

	<i>Region:</i> Alle anderen Länder <sup>5</sup>
<b>Publikations- sprache</b>	andere als deutsch oder englisch
<b>Publikationstyp</b>	<p><u>Für den gesundheitsökonomischen Teil:</u> systematische Übersichtsarbeiten</p> <p><u>Für alle Bereiche:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-systematische Übersichtsarbeiten, Kommentare, Briefe, Fallberichte oder -serien, Diskussions- oder Editorialbeiträge, Methodikartikel</li> <li>• Konferenzbeiträge (Abstracts, Vorträge, Poster), zu denen keine Volltextpublikationen verfügbar sind</li> <li>• Studien mit unzureichenden Angaben zur Methodik</li> <li>• Duplikate</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Für die Abschnitte: Epidemiologie, Gesundheitsökonomie sowie Ethik / Soziales / Juristik kann bei unzureichender Evidenzlage zu LAIV („eng“), in den unter Zielkriterien definierten Endpunkten, die Ausweitung der Einschlusskriterien auf Influenza-Impfstoffe im Allgemeinen („weit“) erfolgen.</p> <p><sup>2</sup> „Randomisierte Studie“ bezieht sich hier nur auf Studien, in denen die einzelnen Studienteilnehmer randomisiert wurden. Studien, in denen Personengruppen, wie z. B. Schüler einer Schule, zufällig auf die eine oder andere Intervention aufgeteilt wurden (sog. Cluster-randomisierte Studien) werden für den medizinischen Teil nicht berücksichtigt, können aber im epidemiologischen Teil berücksichtigt werden.</p> <p><sup>3</sup> Zusätzlich werden HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten im Volltext erfasst, um sie nach Hinweisen auf weitere RCT oder Meta-Analysen von RCT zu untersuchen</p> <p><sup>4</sup> Diese werden im medizinischen Teil berücksichtigt.</p> <p><sup>5</sup> Außer medizinischer Teil, hier alle Länder eingeschlossen.</p> <p>CBA, Kosten-Nutzen-Analyse (<i>Cost-Benefit Analysis</i>); CCA, Kosten-Vergleichs-Analyse (<i>Cost-Comparison Analysis</i>“); CEA, Kosten-Effektivitäts-Analyse (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>“); CUA, Kosten-Nutzwert-Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>“); HTA, Health Technology Assessment; RCT, randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>ARI, akute respiratorische Infektion; FFU, fluoreszierende Zellfoci; ILI, grippeähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente, inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis</p>	