



CERTARA

INAR

Beyfortus (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV - Analiza efektywności klinicznej

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
<https://inar.pl/>

Analiza wykonana na zlecenie:
Sanofi Sp. z o.o.

Kraków, styczeń 2026 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zleciłodawca	Sanofi Sp. z o. o.	ul. Kasprzaka 6 01-211 Warszawa
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Styczeń 2026 r.	

Autorzy analizy

Instytut Arcana a CERTARA Company	
Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	- Opracowanie i korekta dokumentu - Przygotowanie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy - Ekstrakcja i analiza danych - Synteza jakościowa oraz ilościowa wyników - Kontrola merytoryczna
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

W ramach analizy wykorzystywano [REDACTED]

[REDACTED]	
Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	Koordinowanie i nadzorowanie pracy, opis metodyki, ograniczenia, dyskusja, wnioski, kontrola obliczeń
[REDACTED]	Kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, ograniczenia, dyskusja, wnioski
[REDACTED]	Kwalifikacja badań, wyniki wyszukiwania, charakterystyka badań, poszerzona analiza bezpieczeństwa
[REDACTED]	Opis metodyki, kwalifikacja badań, charakterystyka badań
[REDACTED]	Kwalifikacja badań, wyniki wyszukiwania, charakterystyka badań, poszerzona analiza bezpieczeństwa
[REDACTED]	Korekta językowa i merytoryczna

Eksperci kliniczni

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym zajmującym się tematyką zakażeń RSV w Polsce. Nazwisko eksperta do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.

Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Sanofi Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	9
1. Metodyka analizy	14
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	14
1.2. Pytanie kliniczne	15
1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu	16
1.4. Metody identyfikacji badań	17
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	22
1.6. Ocena jakości danych	23
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	23
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	24
1.7. Analiza ilościowa	25
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	25
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	25
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	25
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”	25
1.8. Metaanaliza statystyczna.....	26
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	26
1.8.2. Analiza heterogeniczności	26
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	27
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	27
1.8.5. Porównanie pośrednie	28
2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – przeglądy systematyczne.....	29
3. Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	39
4. Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. placebo	41
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	41
4.2. Ocena heterogeniczności badań.....	41
4.3. Skuteczność kliniczna	42

4.3.1.	LRTI wymagająca opieki medycznej	43
4.3.2.	Hospitalizacje	57
4.3.3.	Przeciwciała przeciwłeczkowe.....	63
4.4.	Bezpieczeństwo	64
4.4.1.	Zdarzenia niepożądane	64
4.4.2.	Utrata z badania	71
5.	Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. brak profilaktyki	73
5.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	73
5.2.	Skuteczność kliniczna	73
5.3.	Bezpieczeństwo	80
5.3.1.	Zdarzenia niepożądane	80
5.3.2.	Utrata z badania	83
6.	Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. paliwizumab	85
6.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	85
6.2.	Skuteczność kliniczna	85
6.2.1.	LRTI wymagająca interwencji medycznej.....	86
6.2.2.	Hospitalizacje	89
6.2.3.	Przeciwciała przeciwłeczkowe.....	91
6.2.4.	Potwierdzone zakażenia RSV	91
6.3.	Bezpieczeństwo	92
6.3.1.	Zdarzenia niepożądane	93
6.3.2.	Utrata z badania	98
7.	Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. Abrysvo (analiza pośrednia).....	100
7.1.	Cel i podejście	100
7.2.	Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego	101
7.3.	Wyniki analizy pośredniej.....	102
8.	Analiza efektywności klinicznej nirsewimabu w populacji dzieci z obniżoną odpornością – dane z dodatkowego badania MUSIC.....	104
8.1.	Skuteczność kliniczna	104
8.1.1.	LRTI z powodu RSV wymagająca interwencji medycznej.....	104
8.1.2.	Przeciwciała przeciwłeczkowe.....	105
8.2.	Bezpieczeństwo	105
8.2.1.	Zdarzenia niepożądane	105

9.	Ocena efektywności praktycznej	108
10.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	128
10.1.	Cel	128
10.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	128
10.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL	128
10.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPL, WHO-UMC i MHRA.....	129
11.	Ograniczenia.....	132
12.	Dyskusja	134
12.1.	Wyszukiwanie	134
12.2.	Wybór komparatorów	135
12.3.	Wiarygodność zewnętrzna	136
12.4.	Wiarygodność wewnętrzna	138
12.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	138
13.	Wnioski	140
14.	Piśmiennictwo	142
14.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja.....	142
14.2.	Analiza główna – badania włączone	143
14.3.	Przeglądy systematyczne.....	145
14.4.	Efektywność praktyczna	146
14.5.	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	147
14.6.	Badania wyłączone z analizy	148
15.	Spis tabel, rysunków i wykresów	162
16.	Załączniki	168
16.1.	Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych.....	168
16.1.1.	Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji.....	168
16.1.2.	Strategia wyszukiwania dla komparatora	170
16.1.3.	Diagram wyszukiwania wg PRISMA	170
16.1.4.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	174
16.1.4.1.	Badania główne	174
16.1.4.2.	Badania z zakresu efektywności praktycznej.....	204
16.2.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	225
16.2.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	225

16.2.1.1.	Opis skali RoB2.....	225
16.2.1.2.	Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego	229
16.2.2.	Ocena badań w skali NOS	246
16.2.3.	Ocena badań w skali NICE	265
16.2.4.	Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	265
16.2.4.1.	Opis skali AMSTAR 2	265
16.2.4.2.	Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych	270
16.3.	Dodatkowe wyniki badań	274

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>)
VE	Skuteczność szczepionki (ang. <i>vaccine efficacy</i>)
LRTI	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. <i>Lower Respiratory Tract Infection</i>)
MA-LRTI	Medycznie leczona choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>Medically attended lower respiratory tract illness</i>)
MA-RTI	Medycznie leczona choroba dróg oddechowych (ang. <i>Medically attended respiratory tract illness</i>)
EAC	Komitet ds. oceny punktów końcowych (ang. <i>Endpoint adjudication committee</i>)
PLC	Placebo
RSVpreF	<i>Bivalent RSV prefusion F</i>
RCT	Randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
ITT	Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
GA	Wiek ciąży w chwili urodzenia (ang. <i>Gestational age</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
ADR	Działania niepożądane (ang. <i>Adverse drug reactions</i>)
MATISSE	Akronim badania klinicznego szczepionki RSVpreF (ang. <i>Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse event</i>)
RR	Częstość oddechów (ang. <i>respiratory rate</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Beyfortus® (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) u noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz u dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, pod kątem jego finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.40 (Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0, Z38)) oraz refundacji aptecznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej nirsewimabu (NIR) względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów: braku profilaktyki RSV/placebo, paliwizumabu, szczepionki Abrysvo®.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sanofi.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*, badań z zakresu efektywności praktycznej – przy użyciu skali NOS, badań jednoramiennych - przy użyciu skali NICE, natomiast przeglądów systematycznych – z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane Library. Ponadto, na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano nieopublikowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedenaście przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: *Sun 2023, Turalde-Mapili 2023, Ricco 2024, Sevendal 2024, Lee 2025, Lien 2025, Sayed 2025, Soudani 2025, Sumsuzzman 2025, Sumsuzzman 2025b, Wang 2025*. Zidentyfikowano również „umbrella review” *Kuitunen 2024*.

Ponadto w procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane, opublikowane próby kliniczne (*podtyp II A*), spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS: *Griffin 2020* i *MELODY* (dla porównania NIR vs. PLC), *HARMONIE* (NIR vs. brak profilaktyki) oraz *MEDLEY* (NIR vs. PAL). Nie zidentyfikowano badań z randomizacją (oraz innych badań eksperymentalnych) bezpośrednio porównujących nirsewimab ze szczepionką Abrysvo. Przeprowadzony uzupełniający przegląd literatury, pozwolił na identyfikację badania *MATISSE*, w którym porównano efektywność szczepionki Abrysvo (podawanej kobietom w ciąży) z placebo. Z uwagi na kluczowe heterogeniczności metodologiczne i kliniczne odstąpiono od przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Wyniki ujęto jako *naive comparison*, tj. w formie prostego zestawienia danych z badań *Griffin 2020/MELODY* dla NIR vs. *MATISSE* dla Abrysvo.

W ramach przeglądu przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano wiele doniesień typu *real-life* z kilku krajów, które dostarczają danych z zakresu efektywności praktycznej nirsewimabu. Z uwagi na obszerność takich danych oraz ryzyko powielenia danych z poszczególnych krajów, na potrzeby niniejszej analizy wybrano badania porównawcze dostępne jako opracowania pełnotekstowe, o największej liczbie pacjentów, którym podano nirsewimab, a tym samym

najbardziej reprezentatywne w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Zaliczono do nich następujące doniesienia: *Ares-Gomez 2024, Estrella-Porter 2024, Barbas Del Buey 2024, Coma 2024, Ma 2025, Mallah 2025, Coma 2025, Hsaio 2025, Jabagi 2025b, Pelletier 2025, Perramon-Malavez 2025, Torres 2025, Razzini 2026 i Jabagi 2025*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zamieszczono listę działań/zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie jest możliwe po podaniu nirsewimabu na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Beyfortus®. Przeszukano również komunikaty dotyczące ww. zakresu opublikowane na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC (oraz Vigiacess).

Wyniki

Porównanie NIR vs. PLC/brak profilaktyki

NIR vs. PLC

W oparciu o wyniki badań *Griffin 2020* i *MELODY*, wykazano, że NIR w porównaniu z PLC, przyczynia się do statystycznie istotnej redukcji: ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV, ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu i ryzyka hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV:

Przewagę NIR nad PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV obserwowano niezależnie od typu RSV. Ponadto w większości przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono występowania statystycznie istotnej interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami, co oznacza, iż korzyści związane z profilaktyką NIR dotyczą całej badanej populacji, bez względu m.in. na wiek i wagę w momencie randomizacji, płeć, rasę, wiek ciążowy czy wagę w 1. dniu trwania badania. W badaniu *Griffin 2020* wyniki uzyskane wśród wszystkich dzieci (analiza ITT) były spójne z odnotowanymi w populacji pacjentów, którzy otrzymali dawkę zgodną z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (analiza ITT/PD).

Ryzyko wystąpienia AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem, AEs specjalnego zainteresowania czy nowych epizodów choroby przewlekłej było porównywalne pomiędzy ramionami NIR i PLC w badaniach *Griffin 2020* i *MELODY*. W grupie NIR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie niższe było ryzyko AEs ≥ 3 . stopnia i SAEs ogółem. W żadnym z badań nie wystąpił zgon związany z leczeniem. Odsetki pacjentów utraconych z badania *Griffin 2020* i *MELODY* były niskie i porównywalne w grupie NIR i PLC.

NIR vs. brak profilaktyki

Wykazano, że NIR w porównaniu z brakiem profilaktyki (badanie *HARMONIE*), przyczynia się do statystycznie istotnej redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu: LRTI związanej z RSV, LRTI związanej z RSV i z saturacją $<90\%$ oraz tlenoterapią (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu) oraz LRTI bez względu na etiologię. Ochrona przed hospitalizacją z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z zakażeniem RSV, którą zapewnia nirsewimab, pozostaje silna po zakończeniu pierwszego sezonu zakażeń RSV, nawet do 180 dni, a skuteczność utrzymuje się na poziomie ponad $\sim 83\%$, natomiast w przypadku hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu na ponad 75% .

Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. Nie odnotowano żadnego zgonu z powodu AEs/SAEs. Dane z publikacji *Munro 2025* wskazują na statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami odnotowane w zakresie TEAEs związanych z leczeniem oraz TEAEs ≤ 30 min po iniekcji. W przypadku pozostałych typów zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic pomiędzy NIR a brakiem profilaktyki. Nirsewimab był dobrze tolerowany i nie wystąpiły żadne wyraźne obawy dotyczące bezpieczeństwa w ciągu 12 miesięcy po randomizacji co potwierdza dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Najnowsze doniesienia dotyczące badania *HARMONIE* wskazują statystycznie istotną różnicę na korzyść NIR w zakresie punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem oraz utrata z okresu obserwacji. W przypadku pozostałych przyczyn utraty z badania nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Porównanie NIR vs. PAL

W oparciu o wyniki badania *MEDLEY*, wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy profilaktyką NIR i PAL w odniesieniu do: ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV (populacja ogólna, populacja dzieci urodzonych ≤ 35 tyg., populacja dzieci z CLD/CHD) oraz ryzyka hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV (populacja ogólna, populacja dzieci urodzonych ≤ 35 tyg. - brak zdarzeń w obu ramionach), populacja dzieci z CLD/CHD).

Przypadki potwierdzonego zakażenia wirusem RSV zaobserwowano u 1,9% pacjentów, którzy otrzymali NIR i u 3,2% dzieci immunizowanych paliwizumabem w sezonie 1. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami. W każdej z dwu rozpatrywanych grup sezonu 2 odnotowano pojedynczy przypadek zakażenia RSV, co stanowiło 0,5% uczestników w grupie nirsewimab/nirsewimab, i 2,4% pacjentów w grupie paliwizumab/paliwizumab (brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami).

Profil bezpieczeństwa NIR i PAL był porównywalny w badaniu *MEDLEY*. W sezonie 1 nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do ryzyka AEs ogółem, AEs specjalnego zainteresowania, SAEs ogółem czy nowych epizodów choroby przewlekłej. W badaniu nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

W sezonie 2 wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy NIR i PLA (odsetki były w większości przypadków bardzo zbliżone pomiędzy ramionami), stosowanymi w populacji dzieci z o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu RSV, w zakresie następujących punktów końcowych: AE ogółem, AE zw. z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach), AE ≥ 3 . stopnia, SAE ogółem, AE prowadzące do zgonu (brak zdarzeń w obu grupach), AE specjalnego zainteresowania (brak zdarzeń w obu grupach) oraz AE zw. z COVID-19.

Odsetki pacjentów utraconych z badania *MEDLEY* były bardzo niskie w obu grupach. Przyczyny utraty także były porównywalne pomiędzy ramionami badania zarówno w sezonie 1 jak i sezonie 2 stosowania nirsewimabu lub paliwizumabu w populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu RSV.

Porównanie NIR vs. Abrysvo

Analiza wyników badań randomizowanych dla NIR vs. Abrysvo wskazuje, że zarówno oceniana interwencja jak i komparator stanowią skuteczną względem braku profilaktyki (placebo) opcję zapobiegania chorobom dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV oraz hospitalizacjom związanym z RSV. Interpretując powyższe dane należy pamiętać, o licznych heterogenicznościach metodologicznych i klinicznych pomiędzy badaniami *Griffin 2020/MELODY* dla nirsewimabu oraz *MATISSE* dla Abrysvo, a wnioskowanie dotyczące porównania efektywności ocenianej interwencji stosowanej u niemowląt względem komparatora tj. szczepionki Abrysvo wskazanej do podania u kobiet w ciąży, jest z tych przyczyn niewiarygodne.

Ocena efektywności praktycznej

W warunkach rzeczywistej praktyki wykazano, iż skuteczność profilaktyki z użyciem nirsewimabu jest wysoka i wynosi: 82% (zapobieganie hospitalizacjom związanym z RSV) i ~87% (zapobieganie ciężkim przypadkom wymagającym tlenoterapii) (*Ares-Gomez 2024*). Do analiz mających na celu oszacowanie skuteczności NIR w ramach badania *Ares-Gomez 2024* włączono tylko niemowlęta z grupy sezonowej i grupy uzupełniającej (*catch-up*). Grupa wysokiego ryzyka nie została uwzględniona przez autorów badania w analizie skuteczności ze względu na małą liczebność próby oraz niską liczbę zdarzeń. Niemniej jednak dostrzec należy zdecydowaną różnicę na korzyść NIR (względem braku immunizacji) w częstości hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu LRTI z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV w uwzględnionych grupach ryzyka ciężkiego przebiegu RSV. Na skutek podania NIR zmniejszyła się liczba hospitalizacji niemowląt z powodu LRTI związanej z RSV, liczba hospitalizacji ze wspomaganiem tlenowym z powodu LRTI związanej z RSV oraz częstość występowania zapalenia oskrzeli z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzeli (*Mallah 2024*). Zbliżone wyniki odnotowano w regionie Madrytu, w którym skuteczność nirsewimabu w zapobieganiu hospitalizacjom wynosiła 87,6% po 150 dniach, natomiast w zapobieganiu przyjęciom na oddział intensywnej opieki medycznej wynosiła 92,1% po 90 dniach (*Barbas Del Buey 2024*). W badaniu *Estrella-Porter 2024* przeprowadzonym w Walencji, wykazano, iż uodpornienie z użyciem NIR trzykrotnie zmniejszyło zapadalność na RSV wśród immunizowanych niemowląt w porównaniu do grupy nie objętej profilaktyką (0,69% vs 2,29%), a liczba hospitalizacji związanych z ostrymi infekcjami dróg oddechowych była prawie dwukrotnie niższa w grupie NIR (0,9% vs 1,6%). W ramach

badania *Coma 2024* podanie nirsewimabu doprowadziło do obniżenia liczby przyjęć do szpitala oraz liczby przyjęć na oddział intensywnej opieki medycznej odpowiednio o 87,6% oraz 90,1%. Uodpornienie z zastosowaniem NIR w sezonie RSV 2023-2024 znacznie obniżyło częstość występowania zakażenia RSV i świszczącego oddechu do 365 dni po profilaktyce (*Ma 2025*). W badaniu *Coma 2025* skorygowana skumulowana częstość występowania zdarzeń/interwencji była w sposób statystycznie istotny niższa w grupie dzieci, które otrzymały NIR w porównaniu do grupy niepoddanej immunizacji, w przypadku następujących punktów końcowych: zapalenie oskrzelików w podstawowej opiece zdrowotnej, wizyty na „ostrym dyżurze”, przyjęcia do szpitala, przyjęcia na oddział intensywnej terapii pediatrycznej, co potwierdza, iż NIR zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań związanych z zakażeniem RSV. Wyniki badania *Hsiao 2025*, wykazały, iż nirsewimab jest bardzo skuteczny w ochronie niemowląt przed LRTD wywołanym przez RSV, a także przed łagodniejszym zakażeniem RSV. W ramach dużego, opartego o francuski Narodowy System Danych Zdrowotnych, badania *Jabagi 2025b*, Skuteczność NIR oszacowano na 65% w przypadku hospitalizacji z powodu RSV-LRTI; 74% w przypadku przyjęć na PICU z powodu RSV-LRTI; 64% w przypadku przyjęć na oddział HDU z powodu RSV-LRTI; 66% w przypadku hospitalizacji z powodu RSV-LRTI wymagającej wentylacji mechanicznej; oraz 67% w przypadku hospitalizacji z powodu RSV-LRTI wymagającej tlenoterapii. Zbliżone wyniki potwierdzające, iż oceniana interwencja jest bardzo skuteczną opcją terapeutyczną ograniczającą częstość hospitalizacji (również na oddziale intensywnej terapii) związanych z zakażeniem RSV, odnotowano również w badaniach *Pelletier 2025*, *Perramon-Malavez 2025* *Torres 2025* oraz *Razzini 2026*.

W ramach badania *Jabagi 2025* wykazano natomiast, iż w porównaniu ze szczepionką RSVpreF, bierne uodpornienie niemowląt nirsewimabem w pierwszym sezonie, wiązało się z niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych związanego z RSV. Ponadto w porównaniu ze szczepionką RSVpreF, bierne uodpornienie niemowląt nirsewimabem wiązało się z niższym ryzykiem ciężkich powikłań, w tym przyjęcia na oddział intensywnej terapii pediatrycznej, konieczności stosowania respiratora lub tlenoterapii.

W zakresie oceny bezpieczeństwa nirsewimabu, w badaniu *Ares-Gómez 2024* zgłoszono jedynie 5 przypadków zdarzeń niepożądanych, z których trzy uznano za poważne. Autorzy badania *Barbas Del Buey 2024* wskazali, że żaden z odnotowanych zgonów, w żaden sposób nie był związany zakażeniami RSV. Natomiast w badaniu *Coma 2024* raportowano o 2 zgonach w grupie, która nie otrzymała profilaktyki nirsewimabem (brak związku z zakażeniem RSV). W trakcie hospitalizacji (*Jabagi 2025b*, *Razzini 2026*) nie odnotowano zgonów zarówno w grupie otrzymującej NIR jak i w grupie dzieci niepoddanej immunizacji. W sezonie epidemicznym RSV w 2024 r w Chile nie wystąpił wśród niemowląt żaden zgon z powodu zakażenia RSV, w porównaniu z 13 zgonami zgłoszonymi w 2023 roku. Żadne ze zgłoszonych AEs nie było bezpośrednio związane z podanym NIR (*Torres 2025*). W badaniu *Jabagi 2025* nie odnotowano zgonów w trakcie pobytu w szpitalu z powodu LRTI związanego z RSV zarówno w grupie otrzymującej NIR jak i w grupie dzieci, których matki otrzymały uprzednio szczepionkę Abrysvo. W pozostałych analizowanych danych RWE (*Estrella-Porter 2024*, *Ma 2025*, *Mallah 2024*, *Coma 2025*, *Hsiao 2025*, *Pelletier 2025*, *Perramon-Malavez 2025*) nie oceniano bezpieczeństwa nirsewimabu.

Podsumowując, profilaktyka NIR przyczynia się do znacznej redukcji częstości występowania chorób układu oddechowego związanych z wirusem RSV wymagających interwencji medycznej, częstości hospitalizacji związanych z RSV, częstości występowania ciężkich przypadków zakażeń RSV, wymagających pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej, w warunkach rzeczywistych, potwierdzając wysoką skuteczność zaobserwowaną w badaniach klinicznych. Ponadto, należy podkreślić, iż dostępne dane RWE, wskazują na bardzo dobry profil bezpieczeństwa nirsewimabu, z minimalną liczbą zgłoszonych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, wg danych ujętych w ChPL Beyfortus®, są: wysypka (<1%) występująca w ciągu 14 dni po podaniu nirsewimabu. Większość przypadków ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ponadto, zgłaszane są gorączka i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (<1%), występujące w ciągu 7 dni po podaniu dawki.

Na stronach URPLW MiPB oraz MHRA nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dane ze bazy Vigiaccess wskazują, iż najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi po zastosowaniu nirsewimabu są zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Beyfortus®, w którym nie wskazano istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, istotnych potencjalnych zagrożeń oraz brakujących danych w zakresie profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Na stronie FDA zidentyfikowano okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (za okres od października do grudnia 2023), w którym wymienia się nadwrażliwość, jako działanie niepożądane, które FDA zaktualizowało w lutym 2024 roku w ulotce produktu leczniczego Beyfortus®.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że podawanie nirsewimabu w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, jest bardzo dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa uwzględniający m.in. AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, czy AEs prowadzące do przerwania leczenia, uznany jest jako bardzo dobry i porównywalny z brakiem profilaktyki.

Wnioski

W ramach niniejszej analizy, wykazano, iż stosowanie **nirsewimabu** w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych, wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy cechuje się **wysoką skutecznością** w zakresie istotnych wyników zdrowotnych oraz **bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa**,

Wartym podkreślenia jest fakt, iż populacja małych pacjentów, która miałyby zostać objęta profilaktyką z udziałem produktu leczniczego Beyfortus® w ramach programu lekowego lub w ramach refundacji aptecznej, aktualnie nie ma innej opcji biernego uodpornienia na szeroką skalę (paliwizumab dostępny jedynie dla bardzo wąskiej populacji), co skutkuje wzrostem częstości zachorowań, w tym o ciężkim przebiegu, wywołanych przez RSV i wymagających hospitalizacji w grupie noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz dzieci z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby w drugim dla nich sezonie zakażeń.

Wnioskuje się zatem, iż **wprowadzenie postępowania profilaktycznego opartego o nirsewimab** w rozpatrywanej populacji pacjentów **przyczyni się do zmniejszenia częstości występowania choroby dolnych dróg oddechowych z powodu RSV, wymagającej interwencji medycznej, w tym hospitalizacji wraz ze skróceniem czasu pobytu w szpitalu** oraz co jest niemniej ważne, będzie pozytywnie rzutowało na stan zdrowia pacjentów także w późniejszym życiu. Każda hospitalizacja, a w szczególności na wczesnych etapach życia, wpływa bowiem negatywnie na rozwój dziecka, z uwagi na pogorszenie jakości życia, wysoki poziom stresu, a możliwe powikłania dodatkowo spowalniają powrót na prawidłową ścieżkę rozwojową. Nie można także pomijać kwestii wpływu stanu zdrowia dziecka i jego hospitalizacji na rodziców czy opiekunów. Kaźdorazowo pobyt w szpitalu ma negatywny wpływ emocjonalny na rodziców, zakłóca ich życie, a także przekłada się na obawy medyczne, skutki finansowe czy relacje rodzinne.

Należy również podkreślić, iż **zakażenie RSV** (a w szczególności przebyte ciężkie LRTI), jak wskazują dane literaturowe, **wiąże się z długoterminowymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym m.in. znacznym wzrostem ryzyka rozwoju astmy i innych przewlekłych schorzeń dróg oddechowych**, co prowadzi do znacznego zwiększenia zapotrzebowania na steroidowe leki wziewne oraz antybiotyki.

Reasumując, **uodpornienie nirsewimabem przyniesie zatem znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne**, poprzez umożliwienie dostępu do nowoczesnej opcji postępowania profilaktycznego we wnioskowanej populacji pacjentów. Stanowić to będzie **odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów pediatrycznych, u których ryzyko zakażenia RSV oraz ciężkiego przebiegu choroby jest największe**.

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3], a także w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [8].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT niniejsza analiza obejmuje:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu danych klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [8]
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono według metodyki przeglądu systematycznego stosowanej w raportach HTA w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,

(I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),

(C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka”),

(O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),

(S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [6];

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:
 - o sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS,
 - o konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego,

- o przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu,
 - o systematyczną selekcję badań naukowych na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- Analiza jakościowa:
 - o narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu,
 - o wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*);
- Analiza ilościowa:
 - o ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach,
 - o w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 - o wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego;
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [9];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Przedmiotem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Beyfortus® (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, określonymi proponowanymi zapisami programu lekowego B.40 (tj. mukowiscydoza, hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca oraz rdzeniowy zanik mięśni).

Wnioskowane warunki dotyczą refundacji w ramach programu lekowego B.40 (Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0, Z38)) oraz refundacji aptecznej.

Analizowana populacja docelowa, zgodna z proponowanym wskazaniem refundacyjnym, jest zgodna względem wskazania rejestracyjnego preparatu Beyfortus® [5].

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Sanofi Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej opracowano na podstawie schematu PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Noworodki i niemowlęta urodzone w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, określonymi proponowanymi zapisami programu lekowego B.40	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Beyfortus® (roztwór do wstrzykiwań) Substancja czynna: nirsewimab Schemat dawkowania oraz sposób podawania zgodny z ChPL [5]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Brak biernej profilaktyki RSV lub podawanie placebo Synagis® (paliwizumab) dla populacji pacjentów z grup ryzyka (zgodnie z programem lekowym B.40) Szczepionka Abrysvo® (RSVpreF)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność: - Hospitalizacje z powodu: LRTI związanych z RSV, RSV, choroby układu oddechowego, - Zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) wymagające interwencji medycznej: ogółem; związane z RSV; związane z RSV o ciężkim przebiegu; wymagające hospitalizacji; wymagające przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej; wymagające stosowania wspomagania oddechowego; wymagające tlenoterapii, wymagające wizyty w warunkach ambulatoryjnych, - Objawy kliniczne LRTI (np. hipoksemia, niedotlenienie, odwodnienie), - Potwierdzone zakażenia RSV i inne punkty końcowe związane z analizowaną jednostką chorobową, które raportowano w badaniach klinicznych, - Przeciwciała przeciwekowe, - Ocena jakości życia, - Parametry przeżycia (m.in. OS, PFS). Bezpieczeństwo: - Zgony, - Utrata pacjentów z badania/ leczenia, - Zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne AEs),	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.	
Typy badań	Analiza główna: • Badania pierwotne z randomizacją (RCT). Przegląd badań wtórnych: • Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji. Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa: • Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (jeżeli dostępne)§.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Statusy publikacji	• Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych); • Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*w uzasadnionych przypadkach także abstrakty konferencyjne, raporty EMA, inne dostępne źródła; natomiast w analizie efektywności praktycznej i dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniano tylko publikacje pełnotekstowe; wykluczono także publikacje w formie listu, pre-print/not peer reviewed

§w ramach niniejszego przeglądu do rozdziału dotyczącego efektywności praktycznej kwalifikowano tylko badania z danymi porównawczymi, w których, w ramieniu nirsewimabu włączono >5000 pts (dotyczy populacji noworodków i niemowląt urodzonych w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV) lub >200 pts (dotyczy dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby), z dostępnymi wynikami z zakresu skuteczności i/lub długotrwałego bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa nirsewimabu dokonano analizy danych zawartych w ChPL dla produktu leczniczego Beyfortus® oraz poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, MHRA oraz UMC-WHO (w tym przeprowadzono przeszukiwanie w bazie VigAccess).

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych uwzględniono również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono także konsultacje z producentem rozpatrywanej interwencji.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Beyfortus® (nirsewimab) stosowany w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka określonymi proponowanymi zapisami programu lekowego B.40.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów. Tak utworzoną kwerendę odrębnie

dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych (via Ovid):

- *MEDLINE*;
- *EMBASE*;
- *Cochrane Library* – baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Strategie wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE*, *EMBASE* oraz *Cochrane Library* zamieszczono w załączniku (rozdział 16.1.1).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono do dnia 28.01.2026 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących populacji (dotyczy populacji dzieci w pierwszym dla nich sezonie zakażeń), interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Na etapie projektowania strategii uzupełniającego wyszukiwania dla populacji dzieci będących w grupach ryzyka w drugim dla nich sezonie zakażeń użyto zawężeń dotyczących jednostek chorobowych określonych zapisami PL B.40 (wspomniane wyżej grupy ryzyka + dodatkowo określenia szersze typu: "*high-risk*" or "*high risk*" or "*increased risk*" or "*risk for severe RSV*" or "*risk of severe RSV*" or "*immunocompromised children*" or "*immunocompromised patient*" or "*immunocompromising condition*" or "*immunocompromise* or "*immunodeficiency* or "*medically vulnerable children*" or "*medically vulnerable patient*"). Podczas selekcji opracowań spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Ponadto analizowano piśmiennictwo opracowań wtórnych (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (Z.M., W.M.) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (M.K.).

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów. Tak utworzoną kwerendę odrębnie

dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych (via Ovid):
 - o MEDLINE;
 - o EMBASE;
 - o *Cochrane Library*– baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.
- rejestry badań klinicznych:
 - o <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - o <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.
- serwisy internetowe:
 - o EMA (European Medicine Agency);
 - o FDA (Food and Drug Administration);
 - o URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych);
 - o MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency);
 - o WHO Uppsala Monitoring Center.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole’a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (rozdział 16.1.1).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono do dnia 28.01.2026 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z podmiotem odpowiedzialnym.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących populacji (dotyczy populacji dzieci w pierwszym dla nich sezonie zakażeń), interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Na etapie projektowania strategii na potrzeby uzupełniającego wyszukiwania dla populacji dzieci będących w grupach ryzyka w drugim dla nich sezonie zakażeń użyto zawężeń dotyczących rozpatrywanych jednostek chorobowych (jw. w rozdziale 1.4.1). Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (Z.M., W.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (M.K.).

W związku z brakiem badań randomizowanych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze szczepionką Abrysvo, 28.01.2026 r. (data ostatniego wyszukiwania) przeprowadzono dodatkowe wyszukiwania dla tego komparatora. Metodyka wyszukiwania takiego przeglądu była zgodna z powyższą (w zakresie przeszukiwania baz Medline, Embase i CCTR), przy czym w strategii wyszukiwania zastosowano filtr na badania z randomizacją, mając na uwadze dostępność tego typu doniesień naukowych po stronie nirsevimabu.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [9].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Beyfortus®, nirsevimab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: *nirsevimab OR Beyfortus OR MEDI8897 OR MEDI-8897 OR MEDI18897 OR MED-18897*. Zastosowano limit na badania zakończone (*completed*).

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 40 rekordów (33 badań w bazie Clinicaltrials.gov oraz 7 badań w bazie Clinicaltrialsregister.eu), w tym 17 zakończonych (12 w bazie Clinicaltrials.gov oraz 5 w bazie Clinicaltrialsregister.eu).

Opis zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Badania odnalezione w rejestrach badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2026 r.)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT02290340	RCT, fazy 1b/2a, typu double-blind, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (dostępne wyniki)	Zdrowe wcześniaki (urodzone między 32-34 tyg. i 6 dniem. ciąży), w wieku do 1 rż. w pierwszym dla nich sezonie zakażenia RSV (N=151)	nirsevimab 10 mg vs. nirsevimab 25 mg vs. nirsevimab 50 mg vs. placebo	Badanie zakończone
https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290340				
NCT02878330 <i>EudraCT Number: 2016-001677-33</i>	RCT, fazy 2b, typu double-blind, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (dostępne wyniki)	Zdrowe wcześniaki (urodzone w 29-35 tyg. ciąży), w wieku do 1 rż. w pierwszym dla nich sezonie zakażenia RSV	nirsevimab 50 mg vs. placebo	Badanie Griffin 2020 (opublikowane, włączone do analizy głównej raportu)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
		(N=1453)		
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02878330 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001677-33/results			
NCT03959488 <i>EudraCT Number:</i> 2019-000201-69	RCT, fazy 2/3, typu double-blind, z grupą kontrolną paliwizumab/ zakończone (dostępne wyniki)	Wczesniaki (urodzone w ≤35 tyg. ciąży) wkraczające w swój pierwszy sezon RSV oraz dzieci z przewlekłą chorobą płuc (CLD) i wrodzoną wadą serca (CHD) wkraczające w swój pierwszy i drugi sezon RSV, w wieku do 1 rż. (N=925)	nirsewimab vs. paliwizumab	Badanie <i>MEDLEY</i> (Domachowski 2022) (opublikowane, włączone do analizy głównej raportu)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000201-69/results			
NCT03979313 <i>EudraCT Number:</i> 2019-000114-11	RCT, fazy 3, typu double-blind, z grupą kontrolną placebo/ zakończone (dostępne wyniki)	Zdrowe wcześniaki i noworodki urodzone o czasie (urodzone w ≥35. tyg. ciąży), w wieku do 1 rż., wkraczające w swój pierwszy sezon zakażeń RSV. (N=3012)	nirsewimab 50 mg (jeśli m.c. <5 kg) lub 100 mg (jeśli m.c. ≥5 kg) vs. placebo	Badanie <i>MELODY</i> (Hammitt 2022) (opublikowane, włączone do analizy głównej raportu)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979313 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000114-11/results			
NCT04484935 <i>EudraCT Number:</i> 2021-003221-30	Badanie fazy 2, niekontrolowane, typu open-label, z pojedynczą dawką/ zakończone (dostępne wyniki)	Dzieci z obniżoną odpornością, które w momencie podania nirsewimabu są w wieku ≤ 24 miesiące (N=100)	nirsewimab 50 mg (jeśli m.c. <5kg) lub 100 mg (jeśli m.c. ≥5kg – w pierwszym sezonie zakażeń RSV nirsewimab 200 mg (2 x 100 mg) – pacjenci wchodzący w drugi sezon zakażeń RSV	Badanie <i>MUSIC</i> (Domachowski 2024) (opublikowane, włączone do analizy)
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-003221-30/results			
NCT05437510 <i>EudraCT Number:</i> 2022-000099-20	Badanie randomizowane fazy 3, typu open-label/ zakończone (brak wyników w clinicaltrialsregister.eu i clinicaltrials.gov)	Dzieci urodzone o czasie i wcześnie urodzone w wieku ciążowym ≥29 tyg., w wieku do 1 rż., rozpoczynające swój pierwszy sezon zakażeń RSV	nirsewimab 50 mg (jeśli m.c. <5 kg) lub 100 mg (jeśli m.c. ≥5 kg) vs. brak profilaktyki	Badanie <i>HARMONIE</i> (Drysdale 2023, Munro 2025) (opublikowane, włączone do analizy głównej raportu)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
		(N= 28860 pts jako planowana wartość docelowa - wg clinicaltrialsregister oraz 8058 pts jako liczba zakwalifikowanych obecnie uczestników - wg clinicaltrials.gov)		
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06437510 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-000099-20/FR			
NCT07177508	Retrospektywne badanie obserwacyjne/ zakończone (brak wyników na clinicaltrials.gov)	Dzieci w wieku poniżej 2 lat potwierdzony laboratoryjnie RSV (N=2355)	nirsewimab	Badanie zakończone
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07177508			

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji oraz metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach naukowych poszukiwano wyników przedstawionych w formie:

- Danych jakościowych:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- Danych ilościowych:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwoje analityków przy użyciu ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [8]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

- określenie, w jakim stopniu można ufać wynikom poszczególnych badań i metaanaliz.
- ograniczenie wpływu badań obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzanie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) przeprowadzono za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [8].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1: Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji** (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji** (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych** (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4: Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników** dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);

- **Domena 5: Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników** (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla konkretnego punktu końcowego. Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie lub wysokie. Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2.

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [11].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Wykorzystano także skalę Newcastle Ottawa Scale (NOS) [13] – narzędzie do oceny badań korygowanych, bez randomizacji lub badań retrospektywnych.

Wiarygodność badań jednoramiennych (włączanych tylko w uzasadnionych przypadkach) została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [12]. Jest to narzędzie rekomendowane przez wytyczne AOTMiT do oceny badań jednoramiennych. Skala ta składa się z ośmiu domen oceniających różne aspekty badania, a współczynnik wiarygodności może przyjąć wartość od 0 do 8 punktów, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów lub streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (rozdział 16.2).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna odnosi się do stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono na podstawie następujących elementów:

- reprezentatywność badanej próby dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- zgodność interwencji badanej z interwencją stosowaną w praktyce (np. możliwość zapewnienia w polskim systemie zdrowotnym elementów opieki medycznej podobnych do tych w badaniu klinicznym);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu zaobserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA, wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonano przy użyciu specjalnie przygotowanych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Excel*. Formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności zostały wprowadzone zgodnie z zalecanymi metodami [8, 10, 16, 17].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

W pierwszej kolejności prezentowano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, które opatrzono odpowiednim opisem. W przypadku zmiennych dychotomicznych wyniki prezentowano w postaci parametru względnego (RRR, *relative risk reduction*) oraz bezwzględnego (NNT, *number needed to treat*), które wyliczono wg regresji Poissona (*Poisson regression with robust variance*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Przedstawiano również wyniki wyrażone w postaci wartości p. W przypadku punktów końcowych dla których w publikacjach źródłowych nie raportowano powyższych danych, wykonano obliczenia na potrzeby niniejszej analizy wg modelu Mantel-Haenszel. Wyniki dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano wówczas w postaci parametrów względnych (RR, *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (chyba, że podano inaczej). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

W pierwszej kolejności analizowano aktualne wyniki analiz zbiorczych badań, a następnie wyniki poszczególnych prac.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. hazard ratio, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane z poziomu pacjenta, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [8]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy, (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [8] rozróżnia się następujące rodzaje heterogeniczności, zależnie od źródła różnicowania wyników:

- Heterogeniczność kliniczna: wynikająca z różnic w kryteriach włączenia, charakterystyce pacjentów lub interwencjach oraz definicjach ocenianych punktów końcowych;
- Heterogeniczność metodologiczna: spowodowana różnicami w schematach badawczych i innych czynnikach wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- Heterogeniczność statystyczna: różnicowanie wyników leczenia, badane metodami statystycznymi, które wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochrane oraz I^2 [8]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q ,

w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [8].

Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) jest możliwe tylko w sytuacji, gdy badania (1) nie wykazują istotnego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego oraz (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (chyba że liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu, w przypadku danych dychotomicznych, metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych ciągłych metodą odwrotnej wariancji. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, mimo braku istotnych różnic w metodologicznej i klinicznej charakterystyce badań (czyli w sytuacji, gdy źródło heterogeniczności jest trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimonian-Lairda (*random effect*) [8, 18].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimonian-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [8]. W przypadku, gdy w każdym z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie zero) liczby zdarzeń, uwzględniono wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto działa poprawnie przy małej (lub dużej) liczbie zdarzeń, niewielkim efekcie interwencji oraz grupach o zrównoważonej liczebności w większości badań. W innych przypadkach oczekiwana wartość OR jest zaburzona (zbliża się do wartości 1).

Metaanaliza metodą Peto została przeprowadzona, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- efekt interwencji był względnie mały, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- zachowano równowagę grup zarówno w ramach pojedynczych badań, jak i w łącznych wielkościach grup.

Pozostałe parametry efektywności (tj. ryzyko względne oraz parametry bezwzględne) obliczono z wykorzystaniem metody Mantela-Haenszela, ponieważ metoda Peto jest stosowana wyłącznie do obliczania OR.

1.8.5. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [21, 22].

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną zdecydowano się na jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, aby odnaleźć badania z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności przypisuje się przeglądom systematycznym (z metaanalizą lub bez niej), które są zgodne z problemem klinicznym pod względem punktów końcowych, populacji i komparatora, pod warunkiem ich aktualności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* przez Ovid (baza *Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- *MEDLINE* przez Ovid,
- *EMBASE* przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 28.01.2026 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („*present*”).

Poniżej przedstawiono opublikowane badania wtórne spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie **11 przeglądów systematycznych**:

- **Sun 2023:** Sun M, Lai H, Na F, i in. (2023) Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 6(2):e230023 [58].
- **Turalde-Mapili 2023:** Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, i in. (2023) The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 11:1132740 [59].
- **Ricco 2024:** Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, PG Giuri, Gori D, Manzoni P. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2024 Jun 8;12(6):640 [60].
- **Sevendal 2024:** Sevendal ATK, Hurley S, Bartlett AW, Rawlinson W, Walker GJ. Systematic Review of the Efficacy and Safety of RSV Specific Monoclonal Antibodies and Antivirals in Development. *Rev Med Virol*. 2024 Sep;34(5):e2576 [61].
- **Lee 2025:** Lee B, Trusinska D, Ferdous S, Pei R, Kwok HHY, Schwarze J, et al. Real-world effectiveness and safety of nirsevimab, RSV maternal vaccine and RSV vaccines for older adults: a living systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2025;80(11):838-48 [64].
- **Lien 2025:** Lien HC, Lien CH, Liu TY, Weng SL, Tai YL, Huang YN, et al. Efficacy of nirsevimab for the prevention of RSV disease in infants: A systematic review, meta-analysis of randomized controlled trials, and global perspectives on recommendations and unmet needs. *Pediatrics and Neonatology*. 2025 [65].

- **Sayed 2025:** Sayed MS, Elgendy MA, Gamil N, Abdullah HH, Alhway A, Ibrahim RA, et al. Efficacy and safety of a single dose of nirsevimab against respiratory syncytial virus infection in infants: a meta-analysis and time-to-event analysis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2025;30:30 [66].
- **Soudani 2025:** Soudani S, Bertizzolo L, Ghemmouri M, Chappell M, McCool R, Reddish K, et al. Nirsevimab for preventing respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*. 2025;13:1641085 [67].
- **Sumsuzzman 2025:** Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM. Real-World Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus Disease in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2025; 9: 393–403 [63].
- **Sumsuzzman 2025b:** Sumsuzzman DM, Shi C, Langley JM, Moghadas SM. Nirsevimab Against Hospitalizations and Emergency Department Visits for Lower Respiratory Tract Infection in Infants: A Meta-Analysis. *JAMA pediatrics*. 2025;22 [68].
- **Wang 2025:** Wang X, Kong L, Liu X, Wu P, Zhang L, Ding F. Effectiveness of nirsevimab immunization against RSV infection in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2025;16(no pagination) [69].

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano również przegląd *Kuitunen 2024* [62] stanowiący pracę typu „umbrella review”. Celem było zebranie dowodów na skuteczność terapii przeciwciałami monoklonalnymi w profilaktyce wirusa RSV u dzieci. Autorzy niniejszego opracowania w odniesieniu do nirsevimabu uwzględnili dwa przeglądy systematyczne: *Sun 2023* oraz *Turalde-Mapili 2023*. Pozostałych pięć przeglądów uwzględnionych w pracy *Kuitunen 2024* odnosiło się do paliwizumabu. Dowody uzyskane na podstawie wcześniejszych metaanaliz wskazują, że przeciwciała monoklonalne są skuteczne w zapobieganiu zakażeniom RSV i hospitalizacjom z powodu RSV u wcześniaków.

W poniższej tabeli zestawiono metodykę, kryteria selekcji oraz najważniejsze wyniki i wnioski z włączonych przeglądów systematycznych. Szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR 2 zaprezentowano w rozdziale Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych.

Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Sun 2023 <u>Podtyp wg AOTMIT:</u> IA <u>Ocena w skali</u> <u>AMSTAR-2:</u> umiarkowana	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, przeprowadzony w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w prewencji zakażeń RSV u niemowląt i dzieci Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, CENTRAL oraz ClinicalTrials.gov; referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych Data ostatniego przeszukania: 13 marca 2022 r.	Populacja: Niemowlęta oraz dzieci z grup wysokiego ryzyka zakażeń RSV (np. wcześniaki, dzieci ze szczególnie narażonych regionów geograficznych, niemowlęta do 6 mies. życia, dzieci z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzonymi wadami serca), poddane jakiegokolwiek profilaktyce zakażenia RSV z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych Oceniane interwencje: - Nirsewimab - Paliwizumab - Motawizumab - Suptawumab Rodzaj badań: RCT	Włączone badania: Przegląd systematyczny: 15 RCT (18 395 pacjentów) / Metaanaliza sieciowa: 14 RCT (18 042) Najważniejsze wyniki i wnioski: - Wyniki przeprowadzonego przeglądu wskazują, iż stosowanie przeciwciał monoklonalnych w porównaniu z placebo wiąże się z istotnymi korzyściami w zakresie w profilaktyki zakażeń RSV, bez istotnego wpływu na częstość występowania zdarzeń niepożądanych. - Dla porównania NIR z PLC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości zakażeń RSV (OR = 0,24 [0,16; 0,37]), hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (OR = 0,25 [0,13; 0,47]) zastosowania tlenoterapii (OR = 0,13 [0,04; 0,39]), czy przyjęcia na OAIIT (OR = 0,23 [0,09; 0,59]), przy porównywalnej częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR = 0,33 [0,05; 1,97]) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR = 0,93 [0,51; 1,68])* - Dla porównania NIR z PAL nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (częstość zakażeń RSV, hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wdrożenia wentylacji mechanicznej, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem) Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - Badania włączone do metaanalizy sieciowej zostały przeprowadzone w odmiennych populacjach, różniących się wyjściowym ryzykiem wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych z powodu zakażenia RSV (zdrowe niemowlęta, wcześniaki, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną i wrodzoną wadą serca) i w ramach przeglądu nie przeprowadzono analiz w warstwach, ze względu na rodzaj populacji - W ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, wyniki kumulowano bez względu na dawkę zastosowanego preparatu - W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej uwzględniono badania dla interwencji, co do których zrezygnowano z

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			ubiegania się o rejestrację (suptawumab, motawizumab), w tym ze względu na niewystarczającą skuteczność Wobec powyższych ograniczeń związanych z heterogenicznością analizowanej populacji oraz stosowanych interwencji, przeprowadzone porównanie pośrednie wydaje się być nieuprawnione, a uzyskane przez autorów badania wyniki należy interpretować z daleko idącą ostrożnością niezależnie od uzyskanych rezultatów
Turalde-Mapili 2023 Podtyp wg AOTMIT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Bazy informacji medycznej: MEDLINE (PubMed), CENTRAL, Scopus, ClinicalTrials.gov Data ostatniego przeszukania: bd, podano jednak informacje, że kwalifikowano prace do czerwca 2022 r.	Populacja: Noworodki i niemowlęta do 1 r.ż. Oceniane interwencje: - Nirsewimab - Placebo Rodzaj badań: RCT	Włączone badania: Przegląd systematyczny: 2 RCT (2943 pacjentów), metaanaliza: 2 RCT (2943) Najważniejsze wyniki i wnioski: - Analiza danych wykazała, że wśród niemowląt NIR podawany przed sezonem RSV znacząco zmniejszał ryzyko zakażenia RSV wymagające interwencji medycznej (RR = 0,26 [0,18; 0,38]) oraz ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (RR = 0,24 [0,13; 0,47]). - Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do AEs prowadzących do zgonu (RR = 0,78 [0,20; 2,98]) i AEs o szczególnym zainteresowaniu (RR = 0,92 [0,25; 3,38]). Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - W metaanalizie uwzględniono wyniki badań (Griffin 2020) w przypadku, którego u części pacjentów stosowano dawkowanie niezgodne z aktualnymi zaleceniami opisanymi w ChPL produktu leczniczego Beyfortus®.
Ricco 2024 Podtyp wg AOTMIT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV u dzieci i noworodków Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa	Populacja: Dzieci (w wieku poniżej 2 lat), którym podano co najmniej jedną dawkę nirsewimabu w celu zapobiegania zakażeniom RSV Oceniane interwencje: - Nirsewimab - Placebo Rodzaj badań: RCT fazy 2 oraz 3, badania obserwacyjne prowadzone	Włączone badania: 5 badań RCT, 7 badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz jeden raport organów ochrony zdrowia. Przeprowadzona metaanaliza obejmowała 45 238 niemowląt. Najważniejsze wyniki i wnioski: Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy uwzględniającej badania RCT oraz badania RWD wykazano skuteczność uodpornienia z zastosowaniem NIR wynoszącą 88,40% (95% CI: 84,70; 91,21) na podstawie hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, stwierdzono umiarkowaną heterogeniczności wyników (I²=24,3%, 95% CI: 0,0; 56,6). Przy uwzględnieniu wyłącznie

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Bazy informacji medycznej: PubMed, EMBASE, Scopus Data ostatniego przeszukania: 1 maj 2024 r.	w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	badan RCT skuteczność uodpornienia wynosiła 61,0% (95% CI: 71,5; 87,3) Skuteczność zmniejszała się wraz z całkowitym czasem obserwacji (współczynnik korelacji Spearmana = -0,546, p = 0,016), a ryzyko zakażeń przełomowych (ang. <i>breakthrough infections</i>) było znacznie większe w badaniach z czasem obserwacji ≥150 dni w porównaniu z badaniami trwającymi <150 dni (RR = 2,17 [95% CI: 1,86; 2,53]).
Sevendal 2024 Podtyp wg AOTMIT: IB Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu przedstawienia aktualizacji obecnej sytuacji terapii RSV poprzez zidentyfikowanie badań dotyczących wszystkich przeciwciał monoklonalnych specyficznych dla RSV oraz terapii antywirusowych prowadzonych na ludziach od 2000 roku Synteza wyników: Jakościowa Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov, EudraCT, ANZCTR Data ostatniego przeszukania: 29 listopad 2023	Populacja: Badania prowadzone wśród ludzi Oceniane interwencje: 6 przeciwciał monoklonalnych: motawizumab, motawizumab-YTE⁺, nirsewimab, ALX-0171, suptawumab, clesrowimab) 12 terapii antywirusowych Rodzaj badań: Badania kliniczne na ludziach	Włączone badania: 59 badań (35 badań dla terapii antywirusowych oraz 24 badania dla przeciwciał monoklonalnych). W przypadku badań dotyczących nirsewimabu włączono 7 badań (Griffin 2017, Domachowski 2018, Griffin 2020, Domachowski 2022, Hammitt 2022, MELODY, MUSIC). Najważniejsze wyniki i wnioski: - W trzech badaniach, w których NIR porównywano z placebo wykazano, że NIR znacząco zmniejsza częstość występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV wymagających interwencji medycznej (RRR=70,1 [PLC=9,5%, NIR=2,6%, p<0,0001 w badaniu Griffin 2020, RRR=74,5 [PLC=5,0%, NIR=1,2%, p<0,001 w badaniu MELODY oraz RRR=76,36 [PLC=7,1%, NIR=2,7%, p<0,0001 w badaniu MUSIC. - W dwóch badaniach w grupie NIR odnotowano znacząco zmniejszoną częstość występowania LRTI wymagającego hospitalizacji (RRR=78,4 [PLC=4,5%, NIR=0,8%, p=0,0002 w badaniu Griffin 2020, RRR=76,8 [PLC=3,8%, NIR=2,0%, p=0,0002 w badaniu MUSIC. Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - Pomimo wysokiej lub nawet bardzo wysokiej wiarygodności włączonych badań, różnorodne strategie uodpornienia i raportowania, szczególnie w oparciu o badania RWD, w uzasadniony sposób wprowadziły pewien stopień heterogeniczności uzyskanych wyników.
Lee 2025 Podtyp wg AOTMIT: IA	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu	Populacja: Niemowlęta (dzieci) oraz dorośli w podeszłym wieku; w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyłącznie wyniki dla	Włączone badania: Przegląd obejmował badania dotyczące m.in. nirsewimabu; szczegółowa liczba badań dla nirsewimabu w populacji niemowląt została przedstawiona w publikacji (tabele uzupełniające).

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Ocena w skali AMSTAR-2: umiarkowana	(oraz innych interwencji profilaktycznych RSV) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: Ovid Embase, Ovid MEDLINE, Ovid Global Health; dodatkowo przeszukiwanie piśmiennictwa (reference lists) / szara literatura. Data ostatniego przeszukania: 10 marca 2025 r. (przegląd aktualizowany cyklicznie w okresie 5.11.2024–10.03.2025; protokół zarejestrowany w PROSPERO: CRD42025643585).	nirsewimabu stosowanego u dzieci. Oceniane interwencje: Nirsewimab. Komparator: brak nirsewimabu (standardowe postępowanie / placebo / BSC – w zależności od badania). Rodzaj badań: Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD; głównie obserwacyjne).	Najważniejsze wyniki i wnioski (nirsewimab u dzieci): - Nirsewimab wykazywał wysoką skuteczność w redukcji wykorzystania zasobów ochrony zdrowia związanej z RSV u niemowląt (m.in. wizyty w SOR oraz hospitalizacje). - Autorzy nie raportowali ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z nirsewimabem. Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - Ograniczenia typowe dla danych RWD (ryzyko błędów systematycznych i heterogeniczność pomiędzy badaniami); przegląd obejmował również inne populacje (np. osoby starsze) i inne interwencje (np. szczepienia), które nie są przedmiotem niniejszego opracowania.
Lien 2025 Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu w profilaktyce choroby RSV u niemowląt oraz przedstawienia globalnych rekomendacji. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL; dodatkowo ręczne przeszukiwanie piśmiennictwa.	Populacja: Niemowlęta i małe dzieci kwalifikowane do immunoprofilaktyki RSV. Oceniane interwencje: Nirsewimab. Komparator: placebo lub standardowe postępowanie bez profilaktyki przeciwciałem monoklonalnym. Rodzaj badań: RCT oceniające skuteczność nirsewimabu w prewencji RSV.	Włączone badania: 6 RCT (łącznie n=12 086). Najważniejsze wyniki i wnioski: - Nirsewimab istotnie zmniejszał ryzyko hospitalizacji związanej z RSV (OR=0,19; 95% CI: 0,13–0,30) oraz ciężkich zakażeń RSV (OR=0,23; 95% CI: 0,12–0,44). - Nie wykazano istotnych różnic w częstości zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną (OR=0,91; 95% CI: 0,61–1,34). Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - Zmienność populacji włączonych badań (wiek ciążowy/wiek chronologiczny), ograniczone dane długoterminowe oraz dynamicznie zmieniający się kontekst rekomendacji i wdrożenia.

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Data ostatniego przeszukania: 31 stycznia 2025 r.		
Sayed 2025 Podtyp wg AOTMIT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: niska	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą oraz analizą czasu do zdarzenia (time-to-event), przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki nirsewimabu w zapobieganiu zakażeniom RSV u niemowląt. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed (MEDLINE), Embase, Web of Science, CENTRAL, Scopus; dodatkowo ręczne przeszukiwanie Google Scholar oraz list referencyjnych. Data ostatniego przeszukania: 25 listopada 2024 r.; aktualizacja: 18 kwietnia 2025 r.	Populacja: Zdrowe niemowlęta (bez aktualnego zakażenia RSV), w tym <2 r. obejmujące sezon RSV. Oceniane interwencje: Nirsewimab (pojedyncza dawka). Komparator: Placebo lub standardowa opieka. Rodzaj badań: RCT oraz obserwacyjne badania kohortowe (prospektywne/retrospektywne).	Włączone badania: 26 badań (6 RCT oraz 20 kohort obserwacyjnych); łącznie 425 362 niemowląt. Najważniejsze wyniki i wnioski: - Immunizacja nirsewimabem istotnie zmniejsza ryzyko RSV-LRTI (RR = 0,37 [0,29; 0,47]) oraz hospitalizacji z powodu RSV (RR = 0,27 [0,20; 0,37]). W analizie czasu do zdarzenia wykazano istotne zmniejszenie ryzyka RSV-LRTI (HR = 0,25 [0,16; 0,37]) i hospitalizacji (HR = 0,14 [0,08; 0,25]). - Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych bezpieczeństwa (m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia >3 stopnia). Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - Wysoka heterogeniczność w analizach obejmujących dane z praktyki klinicznej (RWD) wynikająca z różnic w zalecaniach dotyczących profilaktyki i różnic pomiędzy regionami geograficznymi, w których przeprowadzono włączone badania.
Soudani 2025 Podtyp wg AOTMIT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: krytycznie niska	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności nirsewimabu w zapobieganiu zakażeniom RSV dolnych dróg oddechowych u noworodków i niemowląt. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), CDSR, CENTRAL, HTA Database, CPCI-S (Web of	Populacja: Noworodki i niemowlęta (w tym <12 mies.; w niektórych analizach także dzieci w drugim sezonie RSV w populacjach wysokiego ryzyka), oceniane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Oceniane interwencje: Nirsewimab. Komparator: Brak nirsewimabu (standardowa opieka).	Włączone badania: 33 badania (38 publikacji), w tym 16 badań dostarczających danych skuteczności (RWE) uwzględnianych w analizach ilościowych. Najważniejsze wyniki i wnioski: Dane z praktyki klinicznej wskazują na wysoką skuteczność nirsewimabu w zapobieganiu wystąpieniu punktu końcowym związanym z ciężkim RSV. W metaanalizie raportowano m.in. skuteczność w zakresie hospitalizacji z powodu RSV-ARI: 89,8% (95% CI: 77,0; 95,5) oraz hospitalizacji z powodu RSV-LRTI: 84,51% (73,7; 90,9; I²: 0%, analiza aHR) i 73,7% (42,3; 88,0; I²: 0%, analiza aOR). Dla hospitalizacji z powodu RSV-bronchiolitis uzyskano 82,7% (76,4; 87,2; I²: 0%). Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu:

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Science) oraz rejestry badań (ClinicalTrials.gov, ICTRP); dodatkowo wyszukiwania ukierunkowane w zasobach HTA/regulacyjnych. Data ostatniego przeszukania: 26 listopada 2024 r. Rejestracja protokołu: PROSPERO (CRD42024591323).	Rodzaj badań: Badania obserwacyjne (kohortowe i kliniczno-kontrolne).	• Charakter obserwacyjny włączonych badań (ryzyko resztkowego wpływu czynników zakłócających), zróżnicowane definicje przypadków i ustawienia opieki oraz ograniczona porównywalność okresów obserwacji.
Sumsuzzman 2025 Podtyp wg AQITM: IA Ocena w skali AMSTAR-2: Umiarkowana	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność rzeczywistą nirsewimabu w zapobieganiu chorobie RSV u niemowląt. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, Global Health i medRxiv Ocena jakości/ryzyka błędu systematycznego: lista kontrolna Joanna Briggs Institute. Rejestracja protokołu: PROSPERO (CRD42024628782). Data ostatniego przeszukania: 25.02.2025 (od 01.01.2023).	Populacja: niemowlęta i dzieci ≤2 r.ż. w rutynowej praktyce klinicznej; analiza podstawowa: 0–12 miesięcy. Interwencja: nirsewimab. Komparator: brak nirsewimabu / standard postępowania (BSC). Rodzaj badań: badania obserwacyjne (kohortowe i kliniczno-kontrolne). Punkty końcowe (m.in.): hospitalizacja z powodu RSV, przyjęcie do OIT/ICU, częstość RSV-LRTI.	Włączone badania: 32 badania obserwacyjne (5 krajów) w przeglądzie; 27 badań w metaanalizie. Najważniejsze wyniki i wnioski: • Wyniki (0–12 mies.): niższe ryzyko hospitalizacji z powodu RSV (OR 0,17; 95% CI 0,12–0,23), przyjęcia do OIT/ICU (OR 0,19; 95% CI 0,12–0,29) oraz wystąpienia LRTI (OR 0,25; 95% CI 0,19–0,33) • Wnioski autorów: wyniki obserwacyjne potwierdzają wysoką skuteczność nirsewimabu w warunkach rzeczywistych w zapobieganiu ciężkim postaciom choroby RSV u niemowląt. Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: • Uwzględnione badania miały charakter obserwacyjny, co może wprowadzać błąd systematyczny ze względu na potencjalne resztkowe czynniki zakłócające, takie jak schorzenia podstawowe, status społeczno-ekonomiczny lub regionalne różnice w dostępie do opieki zdrowotnej. • Badania skuteczności w warunkach rzeczywistych obejmują heterogeniczne populacje, a różnice w cechach wyjściowych, takich jak wiek i podstawowe schorzenia, mogą powodować zmienność wyników. Wpływ tych różnic może nie być w pełni uwzględniony w niniejszej analizie.
Sumsuzzman 2025b Podtyp wg AQITM: IA Ocena w skali AMSTAR-2: Niska	Cel: Metaanaliza badań obserwacyjnych oceniająca związek stosowania nirsewimabu z hospitalizacjami i wizytami na SOR/ED z powodu	Populacja: niemowlęta i dzieci ≤24 mies. w rutynowej praktyce klinicznej. Interwencja: nirsewimab.	Włączone badania: 15 badań spełniło kryteria włączenia; 11 badań z 5 krajów uwzględniono w ramach metaanalizy (236 764 dzieci w grupie nirsewimabu i 27 522 w grupie kontrolnej). Najważniejsze wyniki i wnioski:

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	LRTI u niemowląt i dzieci. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, Global Health i medRxiv. Ocena jakości/ryzyka błędu systematycznego: lista kontrolna Joanna Briggs Institute. Rejestracja protokołu: PROSPERO (CRD420251082545). Data ostatniego przeszukania: 20.06.2025 (od 01.01.2023)	Komparator: brak nirsewimabu / standard postępowania (BSC). Rodzaj badań: badania obserwacyjne po wprowadzeniu do obrotu. Punkty końcowe: hospitalizacje związane z LRTI (all-cause), wizyty ED z powodu LRTI (all-cause) oraz ED z powodu RSV-LRTI.	- Wyniki (metaanaliza): nirsewimab wiązał się z mniejszą częstością hospitalizacji all-cause LRTI (OR 0,38; 95% CI 0,28–0,53), wizyt ED all-cause LRTI (OR 0,52; 95% CI 0,37–0,73) oraz wizyt ED z powodu RSV-LRTI (OR 0,24; 95% CI – zgodnie z publikacją). - Wnioski autorów: po wprowadzeniu do praktyki nirsewimab wiąże się z istotnym zmniejszeniem obciążenia LRTI u niemowląt i małych dzieci. Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - Wszystkie uwzględnione badania miały charakter obserwacyjny i były prowadzone w warunkach rzeczywistych, co może wprowadzać resztkowe czynniki zakłócające, takie jak choroby współistniejące, zafłoczenie w gospodarstwie domowym, wcześniejsze narażenie na RSV lub inne patogeny układu oddechowego oraz dostęp do opieki, z których wiele nie było spójnie raportowanych. - Zaobserwowano znaczną heterogeniczność między badaniami, prawdopodobnie odzwierciedlającą różnice w lokalnych praktykach testowania, zachowaniach związanych z poszukiwaniem opieki zdrowotnej, terminach immunizacji w stosunku do szczytu sezonu RSV oraz profilach ryzyka populacyjnego
Wang 2025 Podtyp wg AOTMIT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: Niska	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności immunizacji nirsewimabem w zapobieganiu zakażeniom RSV u wcześniaków. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: PubMed i Embase Ocena jakości/ryzyka błędu systematycznego; narzędzia Cochrane oraz skala	Populacja: wcześniaki (<37. tygodnia ciąży). Interwencja: nirsewimab. Komparator: placebo / brak immunoprofilaktyki (BSC). Rodzaj badań: RCT oraz badania obserwacyjne. Punkty końcowe (m.in.): RSV-LRTI wymagające interwencji medycznej oraz hospitalizacja z powodu RSV-LRTI.	Włączone badania: 5 badań (łącznie 7347 wcześniaków; 3987 w grupie nirsewimabu i 3360 w grupie kontrolnej). Najważniejsze wyniki i wnioski: - Wyniki (metaanaliza): nirsewimab istotnie zmniejszał ryzyko RSV-LRTI wymagającego interwencji medycznej (OR=0,25; 95% CI 0,15–0,40) oraz hospitalizacji z powodu RSV-LRTI (OR=0,27; 95% CI 0,19–0,38). - Wnioski autorów: nirsewimab istotnie zmniejsza ryzyko zakażeń RSV u wcześniaków i stanowi wartościową interwencję profilaktyczną w tej populacji. Zidentyfikowane ograniczenia przeglądu: - Liczebność próby w niektórych badaniach była stosunkowo niewielka, co może ograniczać możliwość generalizacji wyników.

Beyfortus (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV – analiza efektywności klinicznej

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Newcastle–Ottawa (zgodnie z opisem autorów). Rejestracja protokołu: PROSPERO (CRD42025629937). Data ostatniego przeszukania: 4 listopada 2024 r.		- Uwzględnione badania pochodzą głównie z krajów o wysokich dochodach, a brakuje danych z krajów o niskich dochodach - Niniejsze przeglądy przeprowadzono w sezonie RSV 2024-2025. Oznacza to, że większość trwających badań klinicznych nad nirsewimabem w tym sezonie RSV była niekompletna i dlatego nie została uwzględniona.

*Wszystkie wyniki przedstawiono jako iloraz szans z 95-procentowym przedziałem wiarygodności (OR [95% CI]); ^motavizumab z substytucjami aminokwasów M252Y/S254T/T256E; M252Y/S254T/T256E

3. Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Systematyczny przegląd literatury przeprowadzono celem identyfikacji doniesień naukowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu w porównaniu z brakiem profilaktyki (lub podaniem placebo), innym przeciwciałem monoklonalnym – paliwizumabem oraz szczepionką Abrysvo.

Zidentyfikowane badania wymieniono poniżej.

NIR vs. PLC - 2 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne: *Griffin 2020* (fazy IIb) [33] oraz *MELODY* (fazy III) [28] (podtyp IIA wg AOTMiT), których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIR w porównaniu do PLC u niemowląt rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania RSV.

NIR vs. brak profilaktyki - 1 pragmatyczne, wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie kliniczne *HARMONIE* (fazy IIIb) [36] (podtyp IIA wg AOTMiT), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIR w porównaniu do braku profilaktyki u noworodków i niemowląt rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania RSV w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

NIR vs. paliwizumab - 1 wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne (fazy II/III) – *MEDLEY* (podtyp IIA wg AOTMiT) [39], którego celem była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki NIR w porównaniu do PAL w dwóch populacjach określanych jako kohorta 1 i kohorta 2. W kohorcie 1 uwzględniono dzieci urodzone w wieku ciążowym ≤ 35 tyg. 0 dni, w tym również dzieci z małym ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej / międzykomorowej lub przetrwałym przewodem tętniczym bez powikłań, lub ze zwężeniem aorty / zastawki płucnej lub koarktacją samej aorty), a w kohorcie 2 dzieci z przewlekłą chorobą płuc (CLD) lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca (CHD). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci kwalifikujące się do immunoprofilaktyki z wykorzystaniem PAL wg lokalnych kryteriów kwalifikacji, przy czym podobnie jak w przypadku badań *Griffin 2020* i *MELODY*, pacjenci leczeni wcześniej PAL lub innym przeciwciałem monoklonalnym anty-RSV byli wykluczani z badania. W ramach badania *MEDLEY* dostępne są wyniki dla obu rozpatrywanych wskazań, tj. 1) Noworodki i niemowlęta w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz 2) Dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV.

NIR vs. Abrysvo - Nie zidentyfikowano badań z randomizacją bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo nirsewimabu vs. szczepionki Abrysvo. Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, którego celem było znalezienie dowodów klinicznych dla szczepionki Abrysvo. Efektem tego przeglądu literatury była identyfikacja 1 randomizowanego badania III fazy z grupą kontrolną placebo i podwójnym zaślepieniem *MATISSE* (podtyp IIA wg AOTMiT) [53, 54, 55]. Do badania włączono kobiety w ciąży w wieku ≤ 49 lat, u których planowano podać szczepionkę Abrysvo w 24 do 36 tygodniu ciąży celem uodpornienia ich nowonarodzonych dzieci.

Dodatkowo zidentyfikowano badanie *MUSIC* [56, 57], będące próbą kliniczną fazy II, bez grupy kontrolnej, typu *open-label*, do którego włączono dzieci z obniżoną odpornością, które w momencie podania nirsewimabu miały ≤ 24 miesiące. Badanie to oceniało bezpieczeństwo, farmakokinetykę oraz dodatkowo także skuteczność analizowanej interwencji. Z uwagi na nieporównawczy charakter tej próby, w niniejszej analizie uwzględnione zostanie jako uzupełniające źródło danych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu Beyfortus.

Ponadto, w ramach niniejszego przeglądu zidentyfikowano również badania typu *real-life*, które stanowią źródło danych z zakresu efektywności praktycznej nirsewimabu: *Ares-Gomez 2024* [70], *Estrella-Porter 2024*

[73], *Barbas Del Buey* 2024 [71], *Coma* 2024 [72], *Ma* 2025 [75], *Mallah* 2025 [74], *Coma* 2025 [76], *Hsaio* 2025 [77], *Jabagi* 2025b [78], *Pelletier* 2025 [79], *Perramon-Malavez* 2025 [80], *Torres* 2025 [81], *Razzini* 2026 [82] i *Jabagi* 2025 [83]. Zdaniem autorów niniejszego opracowania są to najbardziej reprezentatywne dostępne doniesienia RWE dla ocenianej interwencji (badania porównawcze dostępne jako opracowania pełnotekstowe, o największej liczbie pacjentów, którym podano nirsewimab).

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej

[REDACTED]

4. Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. placebo

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono dwa wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne: *Griffin 2020* (fazy IIb) [33] oraz *MELODY* (fazy III) [28], których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIR w porównaniu do PLC u niemowląt rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV.

Pod względem metodologicznym badania *Griffin 2020* oraz *MELODY* prezentują najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (podtyp IIA wg wytycznych HTA) i zostały wybrane jako główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji vs. placebo w populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonych badań przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.2. Ocena heterogeniczności badań

Analiza heterogeniczności pozwala ocenić, czy porównanie za pośrednictwem zidentyfikowanych badań jest uzasadnione. Weryfikuje się zgodność badań pod względem kluczowych parametrów, takich jak charakterystyka populacji, definicje punktów końcowych, czas obserwacji oraz metodologia badawcza. Analiza obejmuje również ocenę potencjalnych źródeł różnic między badaniami, które mogłyby wpłynąć na wiarygodność porównania. W przypadku istotnych rozbieżności porównanie mogłoby zostać uznane za niewiarygodne. Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej i statystycznej przeprowadza się, gdy zidentyfikowano co najmniej dwie próby kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

Do badania *Griffin 2020* kwalifikowano niemowlęta ≤ 1 roku życia (w przypadku pacjentów pochodzących z krajów europejskich – w wieku ≤ 8 m.ż.), urodzonych przedwcześnie (wiek ciążowy: 29 tyg. 0 dni – 34 tyg. 6 dni), natomiast w badaniu *MELODY* uwzględniono populację dzieci urodzonych w wieku ciążowym ≥ 35 tyg. 0 dni oraz noworodków urodzonych w terminie (w tym niemowlęta z mukowiscydozą, zespołem Downa, bez innych czynników ryzyka). Zarówno w badaniu *Griffin 2020* jak i *MELODY* uczestniczyły dzieci, które nie kwalifikowały się do zastosowania immunoprofilaktyki PAL wg lokalnych kryteriów. Z obu badań wykluczano pacjentów, którzy otrzymali wcześniej PAL lub inne przeciwciała monoklonalne anty-RSV oraz niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc/dysplazją oskrzelowo-płucną lub wrodzoną chorobą serca w wywiadzie (z wyjątkiem niemowląt z wrodzoną chorobą serca bez powikłań).

W obu badaniach randomizację przeprowadzono centralnie, w stosunku 2:1, ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (półkula północna vs półkula południowa) oraz wiek uczestników w czasie randomizacji (≤ 3 mies. vs >3 do 6 mies. vs >6 mies.). W procesie randomizacji wykorzystano system interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRs, *interactive web response system*) zapewniający utajnienie kodu randomizacji.

Oba badania zostały zaprojektowane do wykazania przewagi (*superiority*) dla I-rzędowego punktu końcowego, jakim była LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji. Ponadto ocenie podlegały również hospitalizacje z powodu potwierdzonego zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji, przeciwciała przeciwlekowe, stężenie substancji

czynnej w surowicy oraz bezpieczeństwo. Punkty końcowe, zgodne w definicji pomiędzy badaniami *Griffin 2020* i *MELODY*, związane ze skutecznością analizowano w populacji ITT, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa interwencji analizowano zgodnie z faktycznie zastosowanym leczeniem (ATP, *as-treated population*). Na podstawie dotychczas opublikowanych dowodów naukowych, w badaniu *Griffin 2020* i *MELODY* okres obserwacji dla punktów końcowych, dotyczących skuteczności klinicznej był zbieżny i wynosił do 151 dni, natomiast dla bezpieczeństwa terapii również istnieje spójność w zakresie *follow-up* (do 361 dni). Dodatkowo w badaniu *MELODY* zaplanowano finalną analizę punktów końcowych dla okresu obserwacji do 511 dni od iniekcji.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż w analizie statystycznej wyników badania *MELODY* zastosowano hierarchię testowania hipotez, zgodnie z którą w pierwszej kolejności testowano hipotezę *superiority dla I-rzędowego punktu końcowego dla analizy pierwotnej* (tj. okres obserwacji: 151 dni), a w przypadku jej potwierdzenia – hipotezę *superiority* dla II-rzędowych punktów końcowych na podstawie analizy zbiorczej wyników badań *Griffin 2020* i *MELODY* [29], a następnie dla analizy finalnej badania *MELODY*. Wobec powyższego w pierwszej kolejności, przy interpretacji II-rzędowych punktów końcowych należy brać pod uwagę wynik analizy zbiorczej badań *MELODY* i *Griffin 2020*, a nie wyniki pojedynczych badań.

Reasumując, oba zidentyfikowane badania RCT dla porównania nirsewimab vs. placebo były homogenne metodologicznie i klinicznie z wyjątkiem wieku ciążowego w czasie porodu. Jednakże założenie, że mechanizm działania nirsewimabu (a tym samym i efektywność profilaktyki) jest niezależny od wieku ciążowego wykorzystano wyżej wspomnianą analizę zbiorczą prezentującą łączne wyniki z tych badań. Co istotne, w analizie zbiorczej uwzględniono tylko dzieci, które otrzymały dawki optymalne, zgodne z aktualnie zarejestrowanym wskazaniem.

4.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji;
- hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji.

Na podstawie dostępnych danych wyniki zaprezentowano ze względu na rodzaj zastosowanej analizy:

- *Griffin 2020* (analiza ITT) – wszyscy pacjenci,
- *Griffin 2020* (analiza ITT/PD) – pacjenci, u których stosowano proponowaną dawkę zgodnie z wagą w momencie uodpornienia (dawkowanie zgodne z aktualną ChPL produktu leczniczego Beyfortus®),
- *MELODY* (analiza ITT) – wszyscy pacjenci,
- analiza zbiorcza badań *Griffin 2020* (analiza ITT/PD) i *MELODY* (analiza ITT).

Dodatkowo uwzględniono wyniki dla punktu końcowego przeciwciała przeciwekowe.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.3.1. LRTI wymagająca opieki medycznej

W tabelach oraz na wykresach poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania nirsewimabu w porównaniu z placebo w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badań *Griffin 2020* i *MELODY* w zakresie punktu końcowego LRTI wymagająca opieki medycznej.

Tabela 4. LRTI wymagająca opieki medycznej (analiza w zależności od czynnika etiologicznego); NIR vs. PLC – dane z badań *Griffin 2020* i *MELODY*

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Ogółem										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	191/969 (20)	125/484 (26)	23,5% [7,1; 37,0]	0,76 [0,63; 0,93]	NNT = 17 [10; 68]	bd	[33]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	171/2009 (9)	139/1003 (24)	38,2% [23,7; 50,0]	0,61 [0,50; 0,76]	NNT = 19 [13; 35]	bd	[32]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	191/1564 (12)	149/786 (19)	35,4% [21,5; 46,9]	0,64 [0,53; 0,78]	NNT = 15 [11; 29]	<0,00 01	[29]
Związana z RSV*										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	25/969 (3)	46/484 (10)	70,1% [52,3; 81,2]	0,27 [0,17; 0,44]	NNT = 14,5 [10,3; 24,3]*	<0,00 01	[33, 34]
		ITT/PD	151	7/570 (1)	26/290 (9)	86,2% [68; 94]	0,14 [0,06; 0,31]	NNT = 13 [9; 24]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	24/2009 (1)	54/1003 (5)	76,4% [62,3; 85,2]	0,22 [0,14; 0,36]	NNT = 24 [18; 37]	bd	[27]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	31/2579 (1)	80/1293 (6)	79,0% [68,5; 86,1]	0,19 [0,13; 0,29]	NNT = 21 [16; 28]	bd	[27]
Związana z RSV (dowolna definicja LRTI)*										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD	151	9/570 (2)	27/290 (9)	83% [64,3; 91,9]	0,17 [0,08; 0,36]	NNT = 13 [9; 24]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	15/994 (2)	33/496 (7)	77,3% [58,5; 87,5]	0,23 [0,12; 0,41]	NNT = 20 [14; 36]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	24/1564 (2)	60/786 (8)	79,8% [67,9; 87,3]	0,20 [0,13; 0,32]	NNT = 17 [13; 25]	bd	[26]
Związana z RSV (dowolny test RSV)*										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD	151	17/570 (3)	30/290 (10)	71,1% [48,5; 83,8]	0,29 [0,16; 0,51]	NNT = 14 [9; 28]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	17/994 (2)	37/496 (7)	77% [59,6; 86,9]	0,23 [0,13; 0,40]	NNT = 18 [13; 31]	bd	[26]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^b	
			151	17/686 (3) ^a	37/342 (11) ^b	77% [59,8; 86,8]	0,23 [0,13; 0,40]	NNT = 12 [10; 17] ^a	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	34/1564 (2)	67/786 (9)	74,4% [61,7; 82,9]	0,26 [0,17; 0,38]	NNT = 16 [12; 24]	bd	[26]
Związana z RSV (centralny test RSV)										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	15/686 (2)	33/342 (10)	77,2% [58,7; 87,5]	0,23 [0,12; 0,41]	NNT = 14 [11; 19] ^a	bd	[28]
Związana z RSV – typ A										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	11/969 (1)	24/484 (5)	bd	0,23 [0,11; 0,46]	NNT = 27 [18; 57]	bd	[26]
		ITT/PD	151	2/570 (<1)	14/290 (5)	bd	0,07 [0,02; 0,32]	NNT = 23 [15; 51]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	12/994 (1)	21/496 (4)	bd	0,29 [0,14; 0,57]	NNT = 34 [21; 89]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	16/2579 (1)	39/1293 (3)	78,1% [61,1; 87,7]	0,21 [0,12; 0,37]	NNT = 42 [30; 71]	bd	[27]
Związana z RSV – typ B										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	14/969 (1)	22/484 (5)	bd	0,44 [0,22; 0,89]	NNT = 54 [28; 1002]	bd	[26]
		ITT/PD	151	5/570 (1)	12/290 (4)	bd	0,21 [0,08; 0,60]	NNT = 31 [18; 119]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	0/994 (0)	4/496 (1)	bd	0,06 [0,003; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,0004]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	15/2579 (1)	41/1293 (3)	80,0% [63,7; 89,0]	0,18 [0,10; 0,33]	NNT = 39 [28; 63]	bd	[27]

* I-rzędowy punkt końcowy ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

b) Dane wyłącznie dla pacjentów z półkuli północnej.

c) LRTi definiowana przez badacza.

d) RSV zdiagnozowany z wykorzystaniem dowolnego testu – lokalnie lub centralnie.

Tabela 5. LRTI wymagająca opieki medycznej (analiza w zależności od rodzaju interwencji medycznej); NIR vs. PLC – dane z badań Griffin 2020 i MELODY

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	
Wymagana hospitalizacja										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	8/969 (1)	20/484 (4)	78,4% [51,9; 90,3]	0,20 [0,09; 0,45]	NNT = 30,3 [19,4; 69,5] ^a	0,0002	[26], [34]
		ITT/PD	151	3/570 (1)	13/290 (5)	86,5% [53,5; 96,1]	0,13 [0,04; 0,45]	NNT = 28 [17; 81]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	9/2009 (<1)	20/1003 (2)	76,8% [49,4; 89,4]	0,22 [0,10; 0,49]	NNT = 65 [41; 158]	bd	[27]
Griffin 2020 (ITT) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	14/1963 (1)	28/980 (3)	73,5% [50,2; 85,9]	0,25 [0,13; 0,47]	NNT = 47 [31; 97]	<0,0001	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	12/2579 (1)	33/1293 (3)	80,6% [62,3; 90,1]	0,18 [0,09; 0,35]	NNT = 48 [34; 85]	bd	[27]
Związana z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu ^b										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	4/969 (<1)	16/484 (3)	87,5% [62,9; 95,8]	0,12 [0,04; 0,37]	NNT = 35 [23; 81]	bd	[26]
		ITT/PD	151	0/570 (0)	11/290 (4)	100% [79,7; 100]	0,02 [0,001; 0,37]	NNT = 27 [17; 65]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	7/2009 (<1)	17/1003 (2)	78,6% [48,8; 91,0]	0,21 [0,09; 0,49]	NNT = 75 [46; 198]	bd	[27]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	7/2579 (<1)	28/1293 (2)	86,2% [68,1; 94,0]	0,13 [0,05; 0,29]	NNT = 53 [37; 93]	bd	[27]
Wymagane przyjęcie na OAIIT ^c										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0/969 (0)	5/484 (1)	bd	0,05 [0,003; 0,82]	NNT = 97 [51; 1251]	bd	[26]
		ITT/PD	151	0/570 (0)	5/290 (2)	bd	0,05 [0,003; 0,83]	NNT = 58 [31; 710]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	0/994 (0)	1/496 (<1)	bd	0,17 [0,01; 4,08]	-0,002 [-0,01; 0,003]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	1/2579 (<1)	6/1293 (<1)	90,1% [16,4; 98,8]	0,08 [0,01; 0,69]	NNT = 236 [125; 2123]	bd	[30]
Wymagane stosowanie wspomaganie oddechowego (ogółem)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0/969 (0)	4/484 (<1)	bd	0,06 [0,003; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,0004]	bd	[26]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
		ITT/PD	151	0/570 (0)	4/290 (1)	bd	0,06 [0,003; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,001]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	1/994 (<1)	1/496 (<1)	bd	0,50 [0,03; 7,96]	-0,001 [-0,01; 0,003]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	1/2579 (<1)	6/1293 (<1)	89,8% [13,7; 98,8]	0,08 [0,01; 0,69]	NNT = 236 [125; 2123]	bd	[30]
Wymagane stosowanie wspomagania oddechowego (ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub wysokoprzepływowa kaniula donosowa)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0/969 (0)	4/484 (1)	bd	0,06 [0,003; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,0004]	bd	[26]
		ITT/PD	151	0/570 (0)	4/290 (1)	bd	0,06 [0,003; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,001]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	1/994 (<1)	1/496 (<1)	bd	0,50 [0,03; 7,96]	-0,001 [-0,01; 0,003]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	1/1564 (<1)	5/786 (1)	bd	0,10 [0,01; 0,86]	NNT = 175 [88; 40950]	bd	[26]
Wymagane stosowanie wspomagania oddechowego (wentylacja mechaniczna)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0/969 (0)	1/484 (<1)	bd	0,17 [0,01; 4,08]	-0,002 [-0,01; 0,003]	bd	[26]
		ITT/PD	151	0/570 (0)	1/290 (<1)	bd	0,17 [0,01; 4,16]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	0/994 (0)	0/496 (0)	bd	nd	nd	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	0/1564 (0)	1/786 (<1)	bd	0,17 [0,01; 4,11]	-0,001 [-0,004; 0,002]	bd	[26]
Wymagana tlenoterapia										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	4/969 (<1)	15/484 (3)	bd	0,13 [0,04; 0,40]	NNT = 38 [24; 92]	bd	[26]
		ITT/PD	151	0/570 (0)	11/290 (4)	bd	0,02 [0,001; 0,37]	NNT = 27 [17; 65]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	4/994 (<1)	6/496 (1)	bd	0,33 [0,09; 1,17]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	4/1564 (<1)	17/786 (2)	bd	0,12 [0,04; 0,35]	NNT = 53 [34; 117]	bd	[26]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (ogółem)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	20/969 (2)	38/484 (8)	bd	0,26 [0,15; 0,45]	NNT = 18 [12; 31]	bd	[26]
		ITT/PD	151	4/570 (1)	20/290 (7)	bd	0,10 [0,04; 0,29]	NNT = 17 [11; 32]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	10/994 (1)	23/496 (5)	bd	0,22 [0,10; 0,45]	NNT = 28 [18; 60]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	14/1564 (1)	43/786 (6)	bd	0,16 [0,09; 0,30]	NNT = 22 [17; 35]	bd	[26]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (ogółem), nie związana z RSV										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	136/969 (14) ^a	68/484 (14) ^a	bd	1,00 [0,76; 1,31]	-0,0001 [-0,04; 0,04]	bd	[33]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (oddział ratunkowy)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	4/969 (<1)	11/484 (2)	bd	0,18 [0,06; 0,57]	NNT = 54 [31; 212]	bd	[26]
		ITT/PD	151	0/570 (0)	4/290 (1)	bd	0,06 [0,003; 1,05]	-0,01 [-0,03; 0,001]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	1/994 (<1)	6/496 (1)	bd	0,08 [0,01; 0,69]	NNT = 91 [48; 788]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	1/1564 (<1)	10/786 (1)	bd	0,05 [0,01; 0,39]	NNT = 83 [50; 242]	bd	[26]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (pogotowie ratunkowe)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	2/969 (<1)	5/484 (1)	bd	0,20 [0,04; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,001]	bd	[26]
		ITT/PD	151	1/570 (<1)	3/290 (1)	bd	0,17 [0,02; 1,62]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	1/994 (<1)	2/496 (<1)	bd	0,25 [0,02; 2,74]	-0,003 [-0,01; 0,003]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	2/1564 (<1)	5/786 (1)	bd	0,20 [0,04; 1,03]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd	[26]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (przychodnia)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	18/969 (2)	28/484 (6)	bd	0,32 [0,18; 0,57]	NNT = 26 [17; 60]	bd	[26]
		ITT/PD	151	4/570 (1)	15/290 (5)	bd	0,14 [0,05; 0,41]	NNT = 23 [15; 55]	bd	[26]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	9/994 (1)	18/496 (4)	bd	0,25 [0,11; 0,55]	NNT = 37 [23; 103]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	13/1564 (1)	33/786 (4)	bd	0,20 [0,10; 0,37]	NNT = 30 [21; 53]	bd	[26]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą;

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

b) Definiowany jako konieczność hospitalizacji oraz tlenoterapii lub dożylnego podawania płynów. Analiza post-hoc.

c) W badaniu klinicznym raportowane jako przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej (Intensive Care Unit).

d) Wartości odczytane z wykresu.

Tabela 6. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej; NIR vs. PLC – dane z badań Griffin 2020 i MELODY

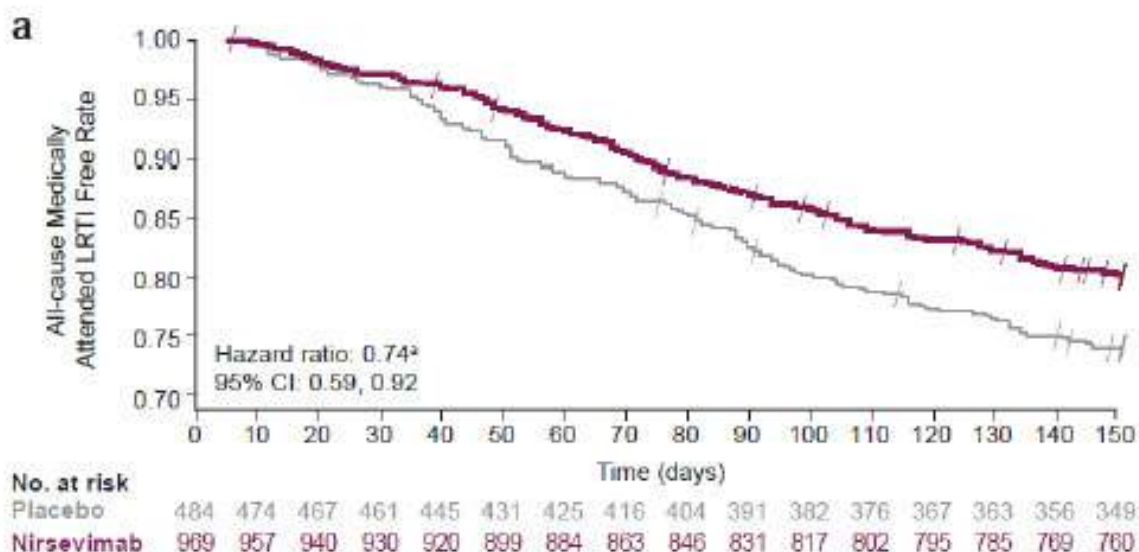
Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR vs. PLC		Ref.
				HR [95% CI]	p*	
Ogółem						
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0,74 [0,59; 0,92] ^b	bd	[33]
Związanej z RSV						
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0,26 [0,16; 0,43]	bd	[33]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	0,22 [0,14; 0,35]	bd	[32]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	0,18 [0,11; 0,31]	<0,0001	[29]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia;

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

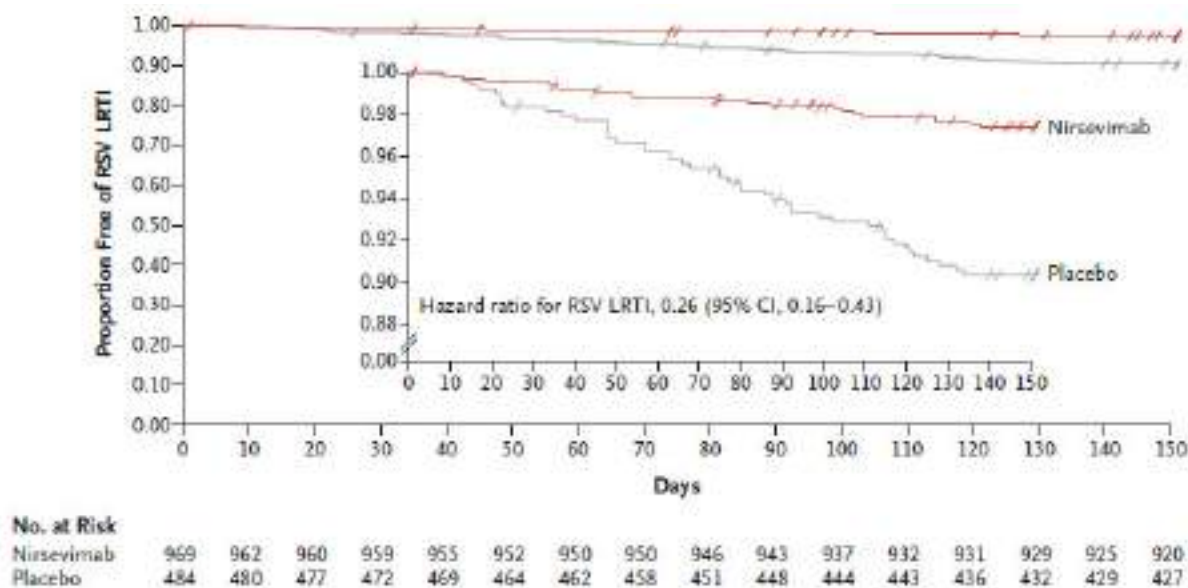
b) Analiza post-hoc.

Wykres 1. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej; NIR vs. PLC - Griffin 2020



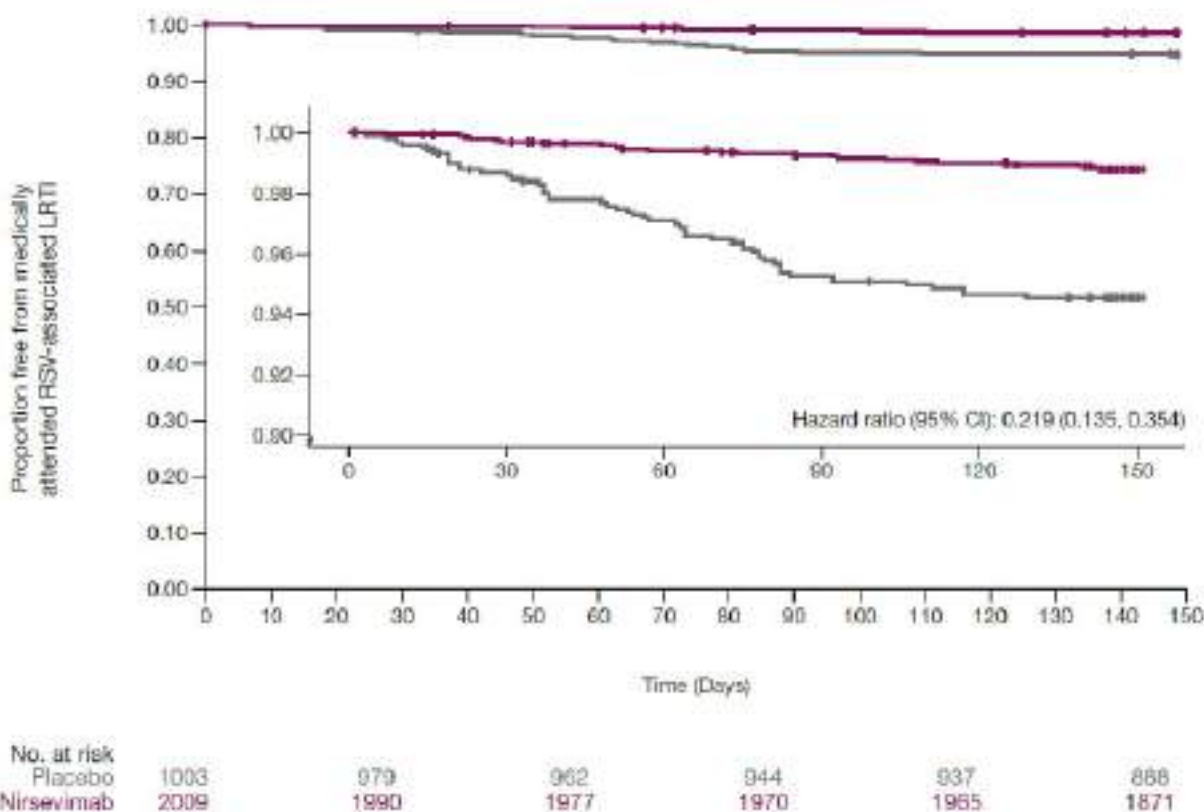
OB: 151 dni. Analiza post-hoc. Źródło: Griffin 2020 [33].

Wykres 2. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej związanej z RSV; NIR vs. PLC - Griffin 2020



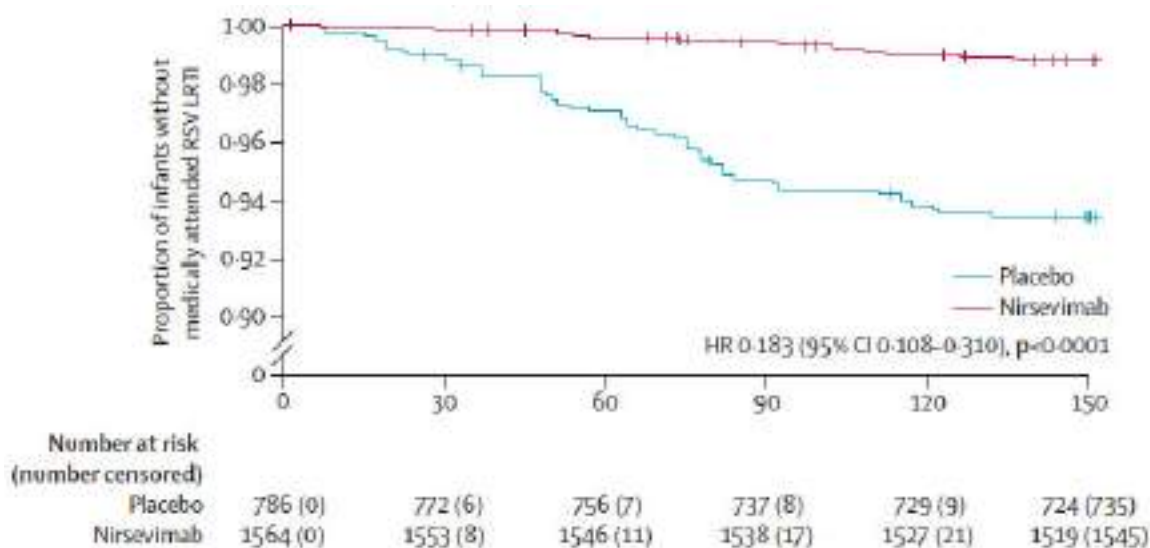
OB: 151 dni. Źródło: Griffin 2020 [33].

Wykres 3. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej związanej z RSV; NIR vs. PLC - MELODY



OB: 151 dni. Źródło: Muller 2023 [32].

Wykres 4. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej związanej z RSV; NIR vs. PLC - analiza zbiorcza Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT)



OB: 151 dni. Źródło: Simões 2023 [29].

W badaniach dla porównania NIR vs. PLC stosowanie profilaktyki z wykorzystaniem NIR było związane z istotną statystycznie, ponad 70-procentową redukcją ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV.

W populacji badania *Griffin 2020* (wiek ciążowy: 29-35 tyg.) redukcja ryzyka I-rzędowego punktu końcowego wynosiła 70,1% w odniesieniu do wyników dla wszystkich pacjentów i 86,2% wśród dzieci, u których stosowano dawkę zgodną z aktualną ChPL (dawka zgodna z wagą dziecka w momencie uodpornienia). W badaniu *MELODY*, obejmującym dzieci w wieku ciążowym ≥ 35 tyg., ryzyko to w grupie NIR było o 76,4% niższe niż w grupie PLC. Analiza zbiorcza obu badań wykazała, że stosowanie NIR prowadziło do wynoszącej blisko 80% redukcji ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 4).

Korzyść kliniczna wynikająca z profilaktyki z zastosowaniem NIR obserwowana była niezależnie od przyjętej definicji LRTI, rodzaju testu RSV czy typu wirusa (typ A i B). Wyjątek stanowiło badanie *MELODY*, w którym odsetek pacjentów z LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV typu B był wprawdzie niższy w grupie NIR w porównaniu z PLC (0% vs. 1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie ze względu na niskie ryzyko zdarzeń w populacji.

Istotną statystycznie przewagę NIR nad PLC odnotowano także w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej ogółem (tj. związanej lub niezwiązanej z RSV), a także LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu. Dla obu punktów końcowych obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka w każdym z badań z osobna (*Griffin 2020*, *MELODY*) jak również w analizie zbiorczej (Tabela 4).

W analizie zbiorczej w grupie NIR w porównaniu z grupą PLC odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka LRTI związanych z RSV o bardzo ciężkim przebiegu, a także LRTI związanych z RSV wymagających: hospitalizacji, przyjęcia na OAIiT, wymagających wspomaganie oddechowe ogółem oraz wspomaganie ciągłym dodatkowym ciśnieniem w drogach oddechowych, tlenoterapii, wizyty w warunkach ambulatoryjnych ogółem, wizyt na oddziale ratunkowym oraz wizyt w przychodni, przy czym w badaniu:

- *Griffin 2020* różnice istotne statystycznie dotyczyły: hospitalizacji, przyjęcia na OAIiT, tlenoterapii, wizyty w warunkach ambulatoryjnych ogółem, na oddziale ratunkowym i w przychodni oraz LRTI o bardzo ciężkim przebiegu;
- *MELODY* różnice istotne statystycznie dotyczyły: hospitalizacji, wizyty w warunkach ambulatoryjnych ogółem, na oddziale ratunkowym oraz w przychodni (Tabela 5).

Ponadto wyniki analizy zbiorczej badań *Griffin 2020* i *MELODY* wskazują na istotną statystycznie przewagę NIR nad PLC odnośnie do LRTI ogółem (tj. niezależnie od przyczyny) wymagających: przyjęcia na OAIiT, tlenoterapii, wizyty w warunkach ambulatoryjnych ogółem, antybiotykoterapii (rozdział 16.3).

Analiza nasilenia objawów klinicznych LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej w badaniu *MELODY* wykazała, że wśród dzieci, które otrzymały NIR, istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą kontrolną było ryzyko zwiększonej częstotliwości oddechów oraz retrakcji. Z kolei w badaniu *Griffin 2020*, wśród pacjentów, którzy otrzymali dawkę NIR zgodną z ChPL, podobnie jak i w analizie zbiorczej badań *Griffin 2020* i *MELODY*, podanie NIR wiązało się z istotnym statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia: zwiększonej częstotliwości oddechów, hipoksemii ogółem oraz hipoksemii z saturacją $< 92\%$, rozszerzenia nozdrzy przy wdechu, retrakcji (rozdział 16.3).

W trakcie 151 dniowego okresu obserwacji, czas do wystąpienia pierwszej LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej był istotnie statystycznie dłuższy w grupie NIR niż w grupie PLC, zarówno w badaniu *Griffin 2020* (HR = 0,26 [0,16; 0,43]), jak i w badaniu *MELODY* (HR = 0,22 [0,14; 0,35]), a także w analizie zbiorczej obu badań (HR = 0,18 [0,11; 0,31], Tabela 6, Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4).

Analiza w podgrupach

W tabelach oraz na wykresach poniżej przedstawiono wyniki w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w zakresie punktu końcowego LRTI wymagającej interwencji medycznej w oparciu o dane z badań *Griffin 2020* i *MELODY*.

Tabela 7. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV - *Griffin 2020*

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p dla interakcji ^a	
Półkula	Północna	12/659 (2)	25/329 (8)	76,0% [52,9; 87,8]	0,24 [0,12; 0,47]	NNT = 18 [12; 37]	0,60	[33]
	Południowa	13/310 (4)	21/155 (14)	69,0% [39,9; 84,1]	0,31 [0,16; 0,60]	NNT = 11 [7; 29]		[33]
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	7/516 (1)	22/257 (9)	84,2% [63,4; 93,1]	0,16 [0,07; 0,37]	NNT = 14 [10; 28]	0,23	[33]
	>3 i ≤6 mies.	13/320 (4)	16/153 (11)	61,2% [21,3; 80,8]	0,39 [0,19; 0,79]	NNT = 16 [9; 93]		[33]
	>6 mies.	5/133 (4)	8/74 (11)	65,2% [-2,5; 88,2]	0,35 [0,12; 1,02]	-0,07 [-0,15; 0,01]		[33]
Płeć	Żeńska	9/468 (2)	24/224 (11)	82,1% [62,0; 91,5]	0,18 [0,08; 0,38]	NNT = 12 [8; 22]	0,12	[33]
	Męska	16/501 (3)	22/260 (9)	62,3% [29,4; 79,8]	0,38 [0,20; 0,71]	NNT = 19 [12; 65]		[33]
Rasa	Kaukaska	21/693 (3)	38/355 (11)	71,7% [52,5; 83,1]	0,28 [0,17; 0,47]	NNT = 14 [9; 24]	0,83	[33]
	Inna niż kaukaska	4/275 (2)	8/129 (6)	76,5% [23,5; 92,8]	0,23 [0,07; 0,76]	NNT = 22 [11; 285]		[33]
Wiek ciążowy	≥29 i ≤32 tyg.	10/363 (3)	21/185 (11)	75,7% [49,5; 88,3]	0,24 [0,12; 0,50]	NNT = 12 [8; 27]	0,77 ^b	[33]
	>32 tyg.	15/606 (3)	25/299 (8)	70,4% [44,7; 84,2]	0,30 [0,16; 0,55]	NNT = 17 [11; 40]		[33]
Rodzeństwo włączone do badania	Tak	6/336 (2)	12/172 (7)	74,4% [33,0; 90,2]	0,26 [0,10; 0,67]	NNT = 20 [11; 89]	1,00	[33]
	Nie	19/633 (3)	34/312 (11)	72,5% [52,5; 84,0]	0,28 [0,16; 0,47]	NNT = 13 [9; 24]		[33]
Waga w momencie urodzenia	≤2,5 kg	22/905 (2)	43/454 (10)	74,3% [57,6; 84,5] ^b	0,26 [0,16; 0,42]	NNT = 15 [11; 25]	0,52	[26]
	>2,5 kg	3/64 (5)	3/30 (10)	53,1% [-118,7; 90,0]	0,47 [0,10; 2,19]	0,05 [-0,17; 0,07]		[26]
Waga w 1. dniu trwania badania	≤2,5 kg	2/186 (1)	9/96 (9)	88,5% [48,0; 97,5]	0,11 [0,03; 0,52]	NNT = 13 [7; 44]	0,14	[26]
	>2,5 kg i ≤5 kg	6/399 (2)	17/200 (9)	82,3% [55,8; 92,9]	0,18 [0,07; 0,44]	NNT = 15 [10; 34]		[26]

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p dla interakcji ^b	
	>5 kg	17/379 (5)	20/185 (11)	58,5% [22,7; 77,7]	0,41 [0,22; 0,77]	NNT = 16 [9; 72]		[26]

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

b) W raporcie EMA podano wartość 0,83.

Tabela 8. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV – MELODY

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p dla interakcji ^b	
Półkula	Północna	18/1490 (1)	43/735 (6)	79,4% [64,6; 88,1]	0,21 [0,12; 0,36]	NNT = 22 [16; 35]	bd	[32]
	Południowa	6/519 (1)	11/268 (4)	71,7% [24,2; 89,4]	0,28 [0,11; 0,75]	NNT = 34 [19; 250]		[32]
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	19/1190 (2)	28/588 (5)	66,7% [40,9; 81,2]	0,34 [0,19; 0,60]	NNT = 32 [20; 77]	bd	[32]
	>3 mies.	5/819 (1)	26/415 (6)	90,2% [74,7; 96,2]	0,10 [0,04; 0,25]	NNT = 18 [13; 31]		[32]
Płeć	Żeńska	7/938 (1)	31/500 (6)	88,1% [73,1; 94,7]	0,12 [0,05; 0,27]	NNT = 19 [14; 31]	bd	[32]
	Męska	17/1071 (2)	23/503 (5)	65,2% [35,4; 81,2]	0,35 [0,19; 0,64]	NNT = 34 [21; 99]		[32]
Rasa	Biała	17/1052 (2)	33/541 (6)	73,5% [52,8; 85,6]	0,26 [0,15; 0,47]	NNT = 23 [16; 43]	bd	[32]
	Czarna / Afroamerykanie	0/299 (0)	2/138 (1)	100% [-60,3; NE]	0,09 [0,004; 1,92]	-0,01 [-0,04; 0,01]		[32]
	Inna	7/655 (1)	19/324 (6)	81,8% [57,6; 92,9]	0,18 [0,08; 0,43]	NNT = 21 [14; 48]		[32]
Waga w 1. dniu trwania badania	<5 kg	12/800 (2)	16/392 (4)	63,6% [23,9; 82,6]	0,37 [0,18; 0,77]	NNT = 39 [22; 223]	bd	[32]
	≥5 kg	12/1206 (1)	38/611 (6)	84,0% [69,6; 91,6]	0,16 [0,08; 0,30]	NNT = 20 [14; 31]		[32]
Region geograficzny	Kanada / Stany Zjednoczone	6/376 (2)	17/195 (9)	81,8% [54,7; 92,7]	0,18 [0,07; 0,46]	NNT = 15 [9; 34]	bd	[32]
	Europa	6/549 (1)	9/263 (3)	68,4% [12,3; 88,6]	0,32 [0,11; 0,89]	-0,02 [-0,05; 0,0003]		[32]
	Inny	12/1084 (1)	28/545 (5)	78,3% [57,7; 88,9]	0,22 [0,11; 0,42]	NNT = 25 [17; 49]		[32]

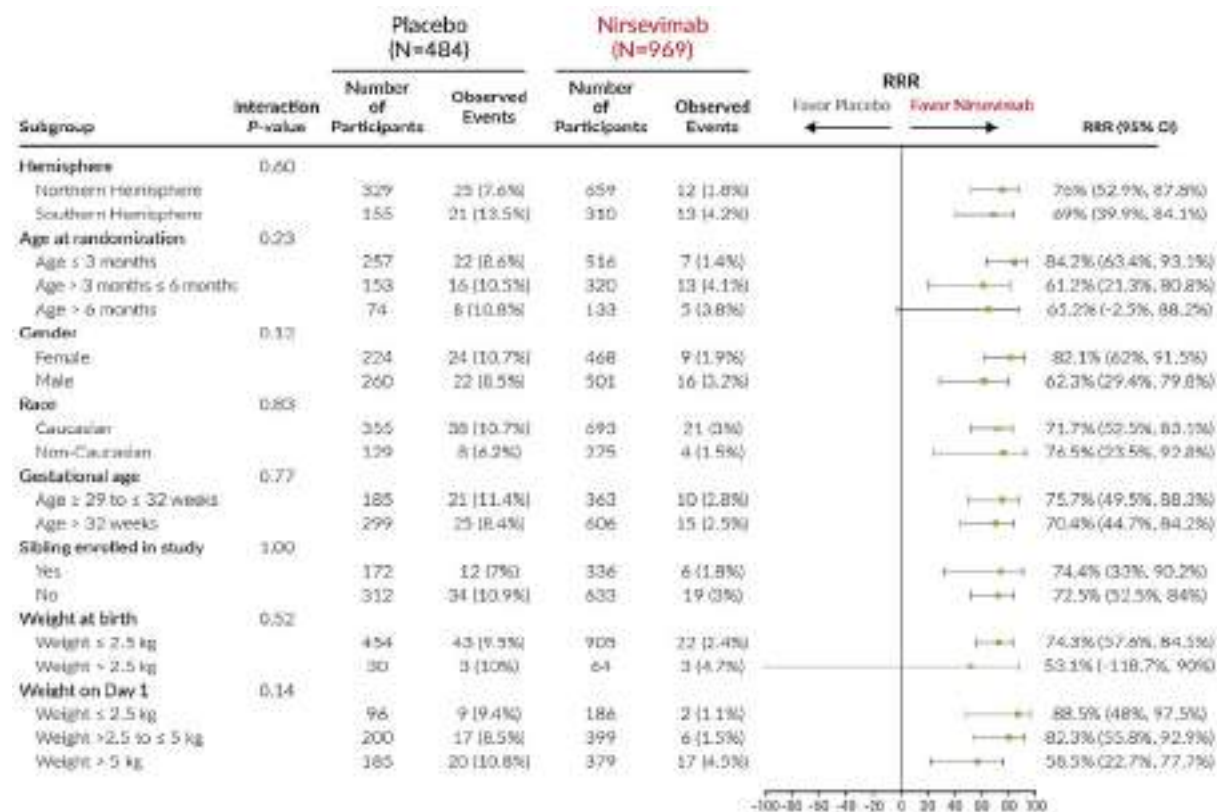
a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

Tabela 9. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV analizy łączna *Griffin 2020* (ITT/PD) i *MELODY* (ITT)

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs. PLC			p dla interakcji ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Półkula	Północna	23/1890 (1)	55/929 (6)	79,5% [66,8; 87,3]	0,21 [0,13; 0,33]	NNT = 22 [16; 33]	0,6720	[27]
	Południowa	8/689 (1)	25/364 (7)	83,0% [62,8; 92,3]	0,17 [0,08; 0,37]	NNT = 18 [12; 34]		[27]
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	26/1679 (2)	49/834 (6)	73,8% [58,1; 83,6]	0,26 [0,17; 0,42]	NNT = 24 [17; 39]	0,0031	[27]
	>3 i ≤6 mies.	2/717 (<1)	26/365 (7)	96,1% [83,5; 99,1]	0,04 [0,01; 0,16]	NNT = 15 [11; 24]		[27]
	>6 mies.	3/183 (2)	5/94 (5)	68,7% [-28,3; 92,3]	0,31 [0,08; 1,26]	-0,04 [-0,09; 0,01]		[27]
Płeć	Męska	21/1369 (2)	36/653 (6)	72,0% [52,5; 83,5]	0,28 [0,16; 0,47]	NNT = 26 [18; 48]	0,0458	[27]
	Żeńska	10/1210 (1)	44/640 (7)	88,1% [76,4; 94,0]	0,12 [0,06; 0,24]	NNT = 17 [13; 25]		[27]
Rasa	Biała	22/1447 (2)	53/747 (7)	78,7% [65,2; 86,9]	0,21 [0,13; 0,35]	NNT = 18 [14; 28]	0,8561	[27]
	Czarna / Afroamerykanie	2/419 (1)	6/178 (3)	85,6% [29,6; 97,1]	0,14 [0,03; 0,69]	NNT = 35 [18; 621]		[27]
	Inna	7/709 (1)	21/368 (6)	82,7% [59,7; 92,6]	0,17 [0,07; 0,40]	NNT = 22 [14; 45]		[27]
Waga w 1. dniu trwania badania	<5 kg	19/1370 (1)	42/682 (6)	77,6% [61,8; 86,9]	0,23 [0,13; 0,38]	NNT = 21 [15; 35]	0,4288	[27]
	≥5 kg	12/1206 (1)	38/611 (6)	84,0% [69,6; 91,6]	0,16 [0,08; 0,30]	NNT = 20 [14; 31]		[27]
Region geograficzny	Ameryka Północna	8/505 (2)	19/241 (8)	79,9% [54,7; 91,1]	0,20 [0,09; 0,45]	NNT = 16 [11; 37]	0,8335	[27]
	Europa	9/799 (1)	19/396 (5)	76,7% [48,9; 89,3]	0,23 [0,11; 0,51]	NNT = 28 [17; 70]		[27]
	Inny	14/1275 (1)	42/656 (6)	82,8% [68,7; 90,5]	0,17 [0,09; 0,31]	NNT = 19 [14; 30]		[27]

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (*Poisson regression with robust variance*).

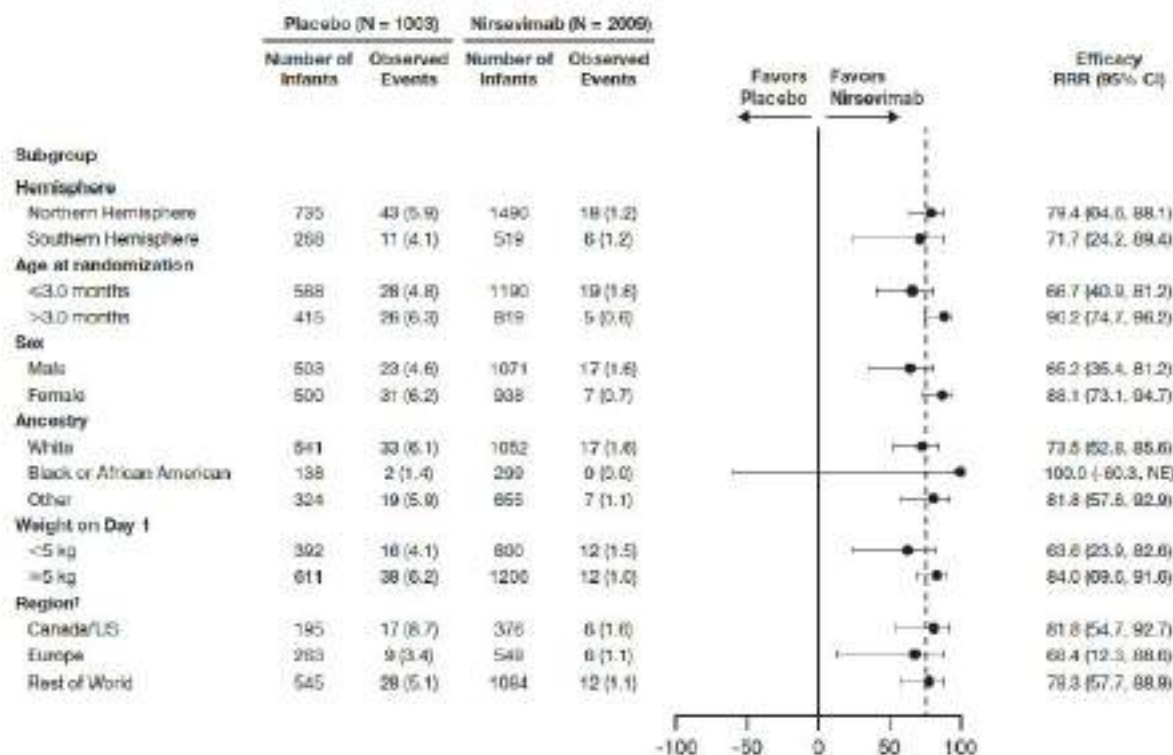
Wykres 5. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV - Griffin 2020



OB: 151 dni. Opracowanie własne na podstawie: Griffin 2020 [33], raport EMA 2022 [26].

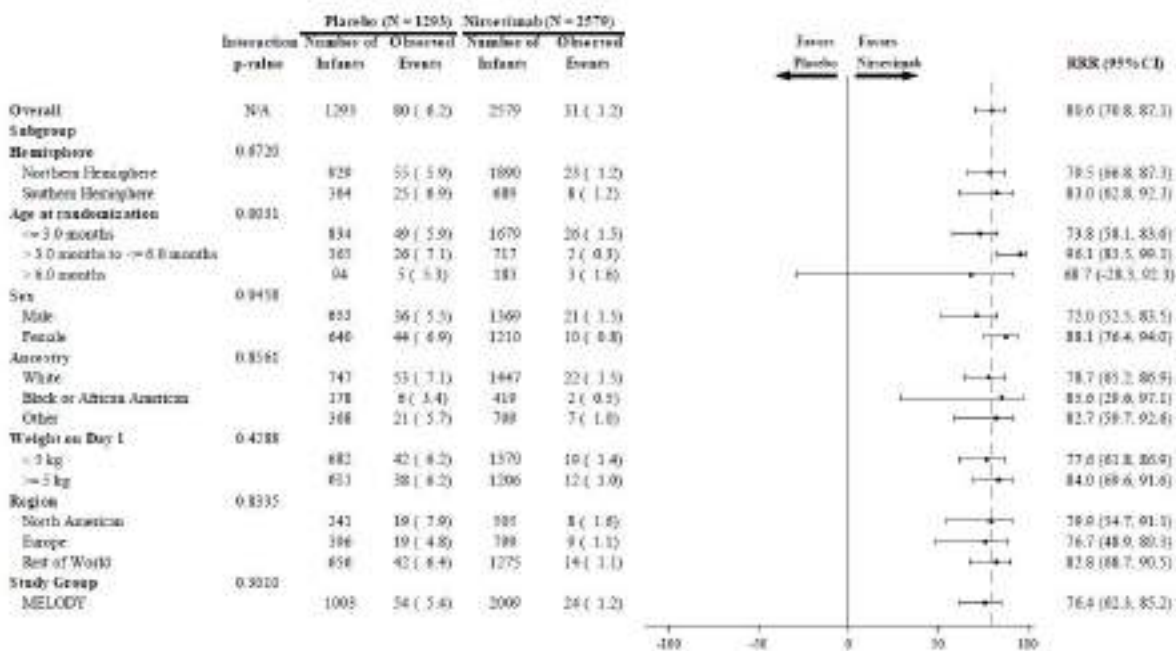
Beyfortus (nirsevimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV – analiza efektywności klinicznej

Wykres 6. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV – MELODY



OB: 151 dni. Źródło: Muller 2023 [32].

Wykres 7. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV analizy łączna Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT)



OB: 151 dni. Źródło: Prezentacja dla produktu leczniczego Beyfortus® [27].

W badaniach *Griffin 2020*, *MELODY* oraz w analizie zbiorczej obu badań w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na położenie geograficzne (półkula), wiek dzieci w momencie randomizacji, płeć, rasę, wiek ciążowy, rodzeństwo włączone do badania, wagę w momencie urodzenia oraz wagę w 1. dniu trwania badania. Wyniki analiz warstwowych były spójne z analizą dla całej populacji badanej i dla większości podgrup potwierdzały istotną statystycznie przewagę NIR nad PLC. Wyjątek stanowiły dwie podgrupy z badania *Griffin 2020* (wiek >6 mies. w momencie randomizacji, waga urodzeniowa >2,5 kg) oraz jedna z badania *MELODY* (rasa czarna/Afroamerykanie), dla których różnice pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie z uwagi na małą liczebność próby. W analizie zbiorczej obu badań nie wykazano znamiennych statystycznie różnic wyłącznie w podgrupie dzieci w wieku >6 mies. w momencie randomizacji (Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7).

Nie stwierdzono występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami w zdecydowanej większości przypadków, co oznacza, że korzyści związane z profilaktyką NIR odnośnie do redukcji ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV dotyczą całej badanej populacji. Wyjątek stanowiły wyniki analizy zbiorczej badania *MELODY* i *Griffin 2020*, gdzie istotną interakcję obserwowano dla wieku w momencie randomizacji ($p = 0,0031$) oraz płci ($p = 0,0458$). W pierwszym przypadku źródłem tej interakcji wydaje się być niska liczebność podgrupy dzieci starszych niż 6 miesięcy, natomiast w drugim przypadku istotne statystycznie korzyści obserwowano niezależnie od płci, przy czym różnica w efektach była nieco większa wśród dziewczynek niż wśród chłopców.

4.3.2. Hospitalizacje

W tabelach oraz na wykresach poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania nirsewimabu w porównaniu z placebo w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badań *Griffin 2020* i *MELODY* w zakresie punktu końcowego hospitalizacje.

Tabela 10. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p*	
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	8/969 (1)	20/484 (4)	78,4% [51,9; 90,3]	0,20 [0,09; 0,45]	NNT = 30,3 [19,4; 69,5]*	0,0002	[33, 34]
		ITT/PD	151	3/570 (1)	13/290 (5)	86,5% [53,5; 96,1]	0,13 [0,04; 0,45]	NNT = 28 [17; 81]	bd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	9/2009 (<1)	20/1003 (2)	76,8% [49,4; 89,4]	0,22 [0,10; 0,49]	NNT = 65 [41; 158]	bd	[27]
Griffin 2020 (ITT) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	14/1963 (1)	28/980 (3)	73,5% [50,16; 85,7]	0,25 [0,13; 0,47]	NNT = 47 [31; 97]	<0,0001	[28]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	12/2579 (1)	33/1293 (3)	80,6% [62,3; 90,1]	0,18 [0,09; 0,35]	NNT = 48 [34; 85]	bd	[27]
Hospitalizacja z powodu RSV										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	9/994 (1)	11/496 (2)	59,0% [1,8; 82,9]	0,41 [0,17; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,001]	bd	[28]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.	
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p*		
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego											
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	53/969 (6)	46/484 (10)	42,5% [16,3; 60,5]	0,58 [0,39; 0,84]	NNT = 25 [15; 95]	bd	[33]	
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	45/2009 (2)	37/1003 (4)	38,9% [6,3; 60,2]	0,61 [0,40; 0,93]	NNT = 70 [36; 870]	bd	[32]	
Griffin 2020 (ITT) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	57/1564 (4)	51/786 (6)	43,8% [18,8; 61,1]	0,56 [0,39; 0,81]	NNT = 36 [21; 113]	0,0022	[29]	
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego (dowolny test RSV)											
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD	151	8/570 (1)	15/290 (5)	72,9% [36,9; 88,4]	0,27 [0,12; 0,63]	NNT = 27 [16; 96]	bd	[26]	
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	9/686 (1) ^b	11/342 (3) ^b	59% [2,1; 82,9] ^a	0,41 [0,17; 0,97]	NNT = 53 [32; 182] ^a	bd	[28]	
		ITT	151	9/994 (1)	11/496 (2)	59% [1,8; 82,9]	0,41 [0,17; 0,98]	-0,01 [-0,03; 0,001]	bd	[26]	
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	17/1564 (1)	26/786 (3)	67,1 [39,7; 82]	0,33 [0,18; 0,60]	NNT = 46 [28; 116]	bd	[26]	

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.	
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p ^a		
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego (centralny test RSV)											
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD	151	3/570 (1)	13/290 (4)	88,3% [59,1; 96,6]	0,12 [0,03; 0,41]	NNT = 26 [16; 67]	bd	[26]	
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	7/686 (1) ^b	9/342 (3) ^b	61,1% [-3,7; 85,4]	0,39 [0,15; 1,03]	NNT = 62 [36; 223] ^a	bd	[28]	
		ITT	151	7/994 (1)	9/496 (2)	61,1% [-3,9; 85,4]	0,39 [0,15; 1,04]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd	[26]	
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	10/1564 (1)	22/786 (3)	77,1% [51,9; 89,1]	0,23 [0,11; 0,48]	NNT = 47 [30; 107]	bd	[26]	

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

b) Dane wyłącznie dla pacjentów z półkuli północnej.

Tabela 11. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu LRTI lub z powodu choroby układu oddechowego

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR			PLC			NIR vs. PLC		Ref.
				N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	N	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	MD [95% CI] ^a	p	
Z powodu LRTI wymagającej interwencji medycznej												
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	25	bd	6,5 dnia (3–14)	46	bd	7,0 dni (2–20)	nd	bd	[33]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	6	7,2 dnia (4,6)	bd	8	4,0 dni (2,2)	bd	3,2 [-0,78; 7,18]	bd	[28]
Z powodu choroby układu oddechowego												
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	9	6,6 dnia (4,1)	bd	11	4,4 dnia (2,0)	bd	2,2 [-0,73; 5,13]	bd	[28]
Griffin 2020 (ITT/PD) + MELODY	Analiza zbiorcza		151	57	6,4 dnia (6,7)	bd	51	7,1 dnia (5,3)	bd	-0,7 [-2,97; 1,57]	bd	[29]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia

a) Obliczenia własne.

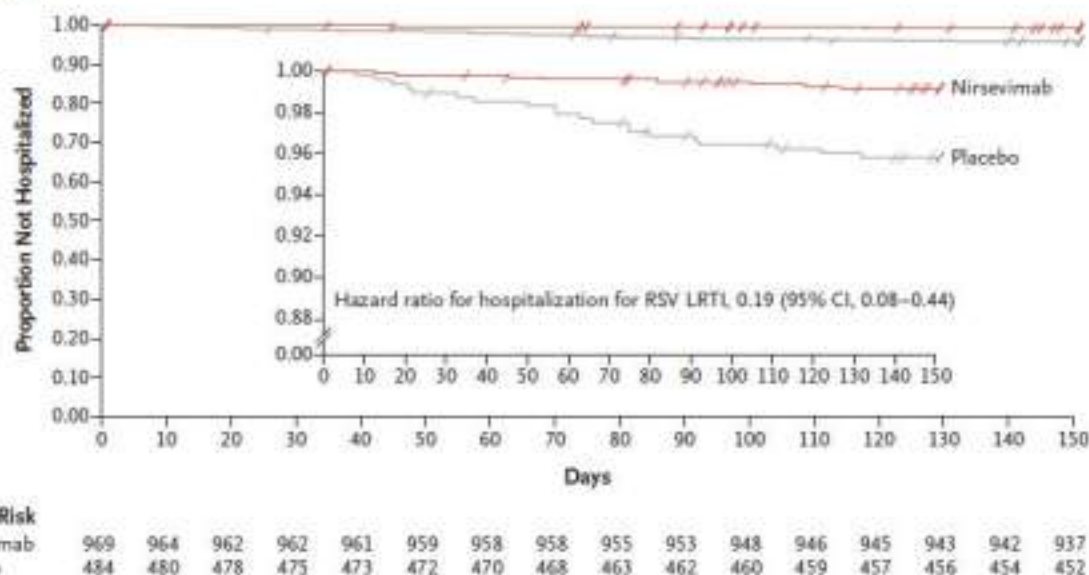
Tabela 12. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do czasu do pierwszej hospitalizacji

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR vs. PLC		Ref.
				HR [95% CI]	p	
Z powodu LRTI związanej z RSV						
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0,19 [0,08; 0,44]	bd	[33]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR vs. PLC		Ref.
				HR [95% CI]	p	
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	0,21 [0,10; 0,46]	<0,0001	[29]
Z powodu choroby układu oddechowego						
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	151	0,56 [0,37; 0,83]*	bd	[33]

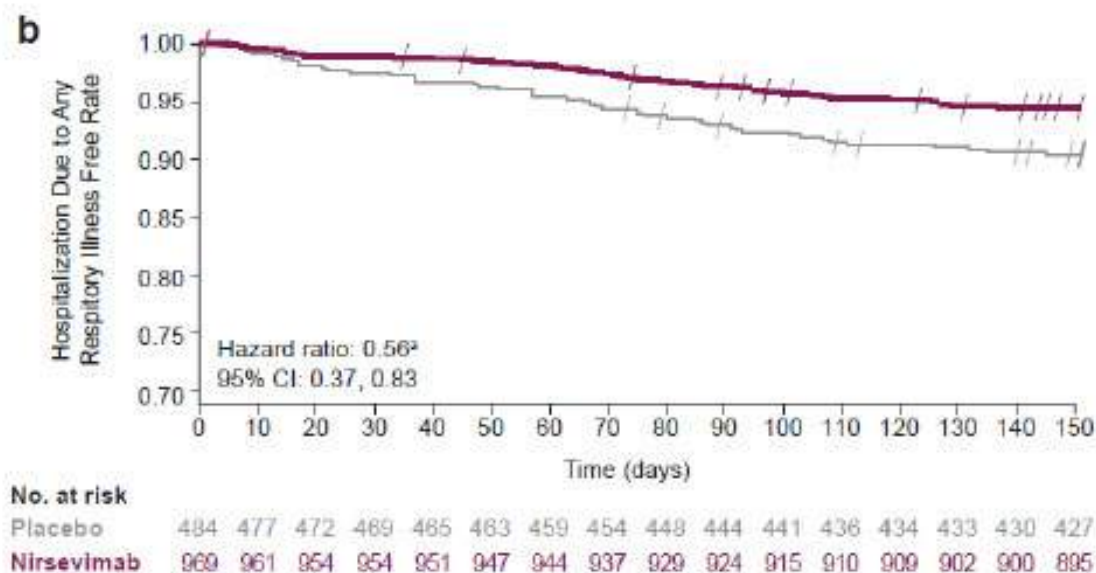
a) Analiza post-hoc.

Wykres 8. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV dla porównania NIR vs. PLC w badaniu Griffin 2020



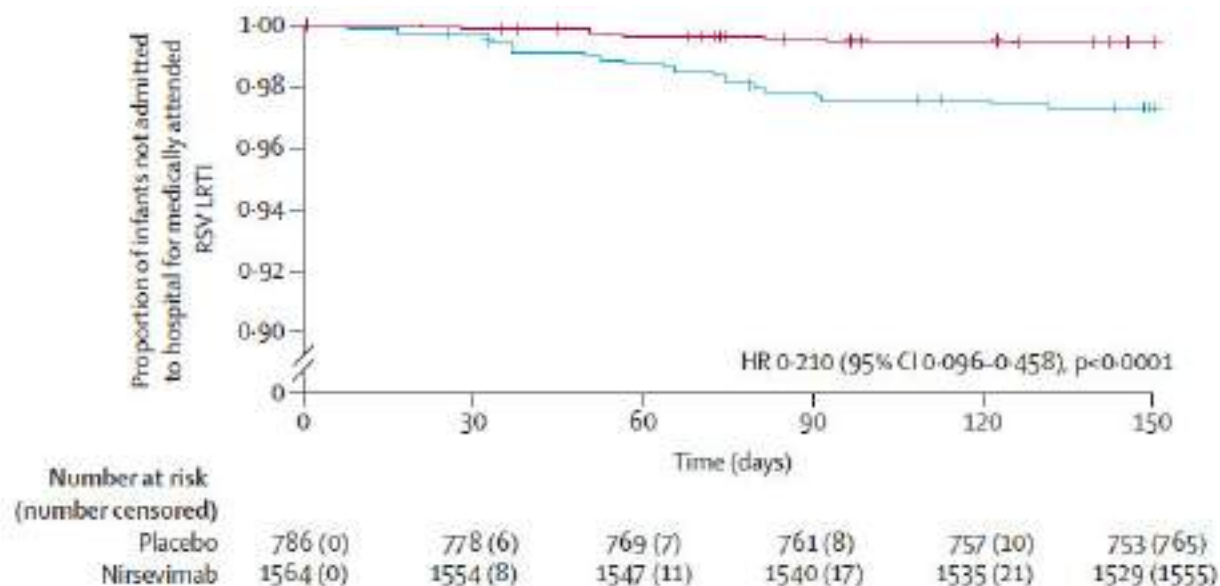
OB: 151 dni. Źródło: Griffin 2020 [33].

Wykres 9. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego dla porównania NIR vs. PLC - Griffin 2020



OB: 151 dni. Analiza post-hoc. Źródło: Griffin 2020 [33].

Wykres 10. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV dla porównania NIR vs. PLC w analizie łącznej Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY



OB: 151 dni. Źródło: Simões 2023 [29].

W analizie zbiorczej badań Griffin 2020 i MELODY wykazano istotną statystycznie przewagę NIR nad PLC w odniesieniu do redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV, która wyniosła 80,6% wśród pacjentów, u których zastosowano dawkę zgodną z aktualną ChPL. Znamienne statystycznie różnicę odnotowano także w poszczególnych badaniach (Griffin 2020: 86,5%, MELODY: 76,8%, Tabela 10).

Ponadto, w grupie NIR uzyskano również istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego (niezależnie od czynnika etiologicznego), wynoszącą 42,5% w badaniu *Griffin 2020*, 38,9% w badaniu *MELODY* oraz 43,8% w analizie zbiorczej badań *Griffin 2020* (ITT/PD) i *MELODY* (Tabela 10).

Wyniki porównania NIR i PLC odnośnie do ryzyka hospitalizacji z powodu RSV oraz hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego (dowolny test RSV) w badaniu *MELODY* są niejednoznaczne, ponieważ parametry RR i RRR wskazują na istotność statystyczną, w przeciwieństwie do parametru RD (Tabela 10).

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem czasu trwania hospitalizacji zarówno w poszczególnych badaniach, jak również w analizie zbiorczej (Tabela 11).

W badaniu *Griffin 2020* oraz w analizie łącznej badań *Griffin 2020* i *MELODY*, w trakcie całego okresu obserwacji dzieci, u których zastosowano profilaktykę NIR znamienne niższy w porównaniu z grupą kontrolną był czas do pierwszej hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV (*Griffin 2020*: HR = 0,19 [0,08; 0,44], analiza zbiorcza: 0,21 [0,10; 0,46]), a w samym badaniu *Griffin 2020* także z powodu choroby układu oddechowego (HR = 0,56 [0,37; 0,83], Tabela 12, Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10).

Analiza w podgrupach

W tabelach oraz na wykresach poniżej przedstawiono wyniki w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w zakresie punktu końcowego hospitalizacje, w oparciu o dane z badania *Griffin 2020*.

Tabela 13. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV - *Griffin 2020*

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p dla interakcji ^b	
Półkula	Północna	2/659 (<1)	9/329 (3)	bd	0,11 [0,02; 0,51]	NNT = 42 [24; 162]	0,33	[33]
	Południowa	6/310 (2)	11/155 (7)	bd	0,27 [0,10; 0,72]	NNT = 20 [11; 120]		[33]
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	3/516 (1)	12/257 (5)	bd	0,12 [0,04; 0,44]	NNT = 25 [15; 71]	0,55	[33]
	>3 i ≤6 mies.	4/320 (1)	6/153 (4)	bd	0,32 [0,09; 1,11]	-0,03 [-0,06; 0,01]		[33]
	>6 mies.	1/133 (1)	2/74 (3)	bd	0,28 [0,03; 3,02]	-0,02 [-0,06; 0,02]		[33]
Płeć	Żeńska	1/468 (<1)	11/224 (5)	bd	0,04 [0,01; 0,33]	NNT = 22 [14; 55]	0,05	[33]
	Męska	7/501 (1)	9/260 (4)	bd	0,40 [0,15; 1,07]	-0,02 [-0,05; 0,004]		[33]
Rasa	Kaukaska	6/693 (1)	15/355 (4)	bd	0,20 [0,08; 0,52]	NNT = 30 [18; 87]	0,96	[33]
	Inna niż kaukaska	2/275 (1)	5/129 (4)	bd	0,19 [0,04; 0,95]	-0,03 [-0,07; 0,003]		[33]
Wiek ciążowy	≥29 i ≤32 tyg.	3/363 (1)	8/185 (4)	bd	0,19 [0,05; 0,71]	NNT = 29 [16; 237]	0,91	[33]
	>32 tyg.	5/606 (1)	12/299 (4)	bd	0,21 [0,07; 0,58]	NNT = 32 [19; 118]		[33]
Tak		2/336 (1)	4/172 (2)	bd	0,26 [0,05; 1,38]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,71	[33]

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs. PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]	p dla interakcji ^b	
Rodzeństwo włączone do badania	Nie	6/633 (1)	16/312 (5)	bd	0,18 [0,07; 0,47]	NNT = 24 [15; 62]		[33]

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

b) Wartość policzona przez autorów analizy.

W badaniu *Griffin 2020* w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na położenie geograficzne (półkula), wiek dzieci w momencie randomizacji, płeć, rasę, wiek ciążowy oraz rodzeństwo włączone do badania. Istotną statystycznie przewagę NIR nad PLC obserwowano dla większości podgrup. W wybranych podgrupach nie stwierdzono wprawdzie istotności statystycznej, co najpewniej było związane z niską częstością zdarzeń (Tabela 13).

Nie stwierdzono występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy żadnymi z analizowanych podgrup, co oznacza, że korzyści związane z profilaktyką NIR odnośnie do ryzyka hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV dotyczą całej badanej populacji (Tabela 13).

4.3.3. Przeciwciała przeciwlukowe

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania nirsewimabu w porównaniu z placebo w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badań *Griffin 2020* i *MELODY* w zakresie punktu końcowego przeciwciała przeciwlukowe.

Tabela 14. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu obecności przeciwciał przeciwlukowych

Badanie	Wiek ciążowy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC			Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p	
<i>Griffin 2020</i>	29–35 tyg.	361	52/929 (5)	18/469 (4)	1,46 [0,86; 2,46]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	[33]
<i>MELODY</i>	≥35 tyg.	361	58/951 (6)	5/473 (1)	5,77 [2,33; 14,29]	NNH = 19 [14; 30]	bd	[28]

Odsetki dzieci, u których wykryto przeciwciała przeciwlukowe były wyższe w grupach NIR w porównaniu z grupą PLC, przy czym jedynie w badaniu *MELODY* różnica ta była znamienna statystycznie (Tabela 14). W badaniu tym, w sytuacji, gdy przeciwciała przeciwlukowe były obecne, najczęściej pierwsze ich wykrycie następowało w 361. dniu. W badaniu nie obserwowano wpływu przeciwciał przeciwlukowych na farmakokinetykę NIR do 151. dnia, od którego stężenie NIR w surowicy było porównywalne wśród pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwlukowych. W 361. dniu stężenie NIR w surowicy było wyższe wśród dzieci z obecnymi przeciwciałami przeciwlukowymi w przeciwieństwie do dzieci, u których tych przeciwciał nie wykryto. Sugeruje to, że przeciwciała przeciwlukowe mają wpływ na farmakokinetykę NIR dopiero pomiędzy 151. a 361. dniem.

4.4. Bezpieczeństwo

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane (AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, AEs ≥ 3 . stopnia nasilenia, AEs specjalnego zainteresowania, SAEs, SAEs związane z leczeniem, zgony, poszczególne AEs, inne kategorie zdarzeń niepożądanych);
- Utrata z badania.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.4.1. Zdarzenia niepożądane

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dla porównania nirsewimab vs. placebo dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach *Griffin 2020* i *MELODY*.

Tabela 15. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – *Griffin 2020* i *MELODY*

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	
AE ogółem								
Griffin 2020*	29–35 tyg.	AT	361	834/968 (86)	416/479 (87)	0,99 [0,95; 1,04]	-0,01 [-0,04; 0,03]	[33]
		AT/PD ^b	361	485/572 (85)	245/288 (85)	1,00 [0,94; 1,06]	-0,003 [-0,05; 0,05]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	1673/1998 (84)	815/996 (82)	1,02 [0,99; 1,06]	0,02 [-0,01; 0,05]	[32]
Griffin 2020* (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	2207/2570 (86)	1088/1284 (85)	1,01 [0,99; 1,04]	0,01 [-0,01; 0,04]	[31]
Griffin 2020* (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	1697/1955 (87)	842/970 (87)	1,00 [0,97; 1,03]	-0,00001 [-0,03; 0,03]	[26]
AE związane z leczeniem*								
Griffin 2020*	29–35 tyg.	AT	361	22/968 (2)	10/479 (2)	1,09 [0,52; 2,28]	0,002 [-0,01; 0,02]	[33]
		AT/PD ^b	361	8/572 (1)	3/288 (1)	1,34 [0,36; 5,02]	0,004 [-0,01; 0,02]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	25/1998 (1)	15/996 (2)	0,83 [0,44; 1,57]	-0,003 [-0,01; 0,01]	[32]
Griffin 2020* (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	33/2570 (1)	18/1284 (1)	0,92 [0,52; 1,62]	-0,01 [-0,001; 0,01]	[31]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNNT/NNH [95% CI]	
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	32/1955 (2)	17/970 (2)	0,93 [0,52; 1,67]	-0,001 [-0,01; 0,01]	[26]
AE ≥3. stopnia								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	77/968 (8)	60/479 (13)	0,64 [0,46; 0,87]	NNT = 22 [13; 87]	[33]
		AT/PD ^b	361	41/572 (7)	43/288 (15)	0,48 [0,32; 0,72]	NNT = 13 [9; 32]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	61/1998 (3)	38/996 (4)	0,80 [0,54; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	121/2570 (5)	83/1284 (7)	0,73 [0,56; 0,96]	NNT = 57 [31; 552]	[31]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	113/1955 (6)	81/970 (8)	0,69 [0,53; 0,91]	NNT = 39 [22; 184]	[26]
AE ≥3. stopnia związane z leczeniem								
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	1/1998 (<1)	1/996 (<1)	0,50 [0,03; 7,96]	-0,001 [-0,003; 0,002]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	bd/2570 (<1)	bd/1284 (<1)	nd	nd	[31]
AE pojawiające się ≤1 dnia po przyjęciu dawki								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	24/968 (3)	12/479 (3)	0,99 [0,50; 1,96]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	[33]
		AT/PD ^b	361	12/572 (2)	3/288 (1)	2,01 [0,57; 7,08]	0,01 [-0,01; 0,03]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	38/1998 (2)	11/996 (1)	1,72 [0,88; 3,35]	0,01 [-0,001; 0,02]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	30/1559 (2)	6/779 (1)	2,50 [1,04; 5,98]	NNH = 86 [48; 422]	[31]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	42/1955 (2)	15/970 (2)	1,39 [0,77; 2,49]	0,01 [-0,004; 0,02]	[26]
AE pojawiające się ≤3 dni po przyjęciu dawki								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT/PD ^b	361	33/572 (6)	16/288 (6)	1,04 [0,58; 1,85]	0,002 [-0,03; 0,03]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	118/1998 (6)	52/996 (5)	1,13 [0,82; 1,55]	0,01 [-0,01; 0,02]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	89/1559 (6)	39/779 (5)	1,14 [0,79; 1,64]	0,01 [-0,01; 0,03]	[26]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNNT/NNH [95% CI]	
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	115/195 5 (6)	54/970 (6)	1,06 [0,77; 1,45]	0,003 [-0,01; 0,02]	[26]
AE pojawiające się ≤7 dni po przyjęciu dawki								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	121/968 (13)	73/479 (15)	0,82 [0,63; 1,07]	-0,03 [-0,07; 0,01]	[33]
		AT/PD ^b	361	64/572 (11)	40/288 (14)	0,81 [0,56; 1,16]	-0,03 [-0,07; 0,02]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	252/199 8 (13)	130/996 (13)	0,97 [0,79; 1,18]	-0,004 [-0,03; 0,02]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	196/155 9 (13)	103/779 (13)	0,95 [0,76; 1,19]	-0,01 [-0,04; 0,02]	[26]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	253/195 5 (13)	136/970 (14)	0,92 [0,76; 1,12]	-0,01 [-0,04; 0,02]	[26]
AE specjalnego zainteresowania ^c								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	5/968 (1) ^e	3/479 (1) ^e	0,82 [0,20; 3,44]	-0,001 [-0,01; 0,01]	[33]
		AT/PD ^b	361	2/572 (<1)	0/288 (0)	2,52 [0,12; 52,35]	0,003 [- 0,004; 0,01]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	4/1998 (<1) ^f	0/996 (0)	4,49 [0,24; 83,29]	0,002 [- 0,0005; 0,005]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	6/2570 (<1)	0/1284 (0)	6,50 [0,37; 115,25]	NNH = 428 [219; 8763]	[31]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	6/1955 (<1)	3/970 (<1)	0,99 [0,25; 3,96]	-0,00002 [- 0,004; 0,004]	[26]
AE specjalnego zainteresowania związane z leczeniem ^c								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	5/968 (1)	3/479 (1)	0,82 [0,20; 3,44]	-0,001 [-0,01; 0,01]	[33]
SAE ogółem								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	108/968 (11)	81/479 (17)	0,66 [0,51; 0,86]	NNT = 18 [11; 54]	[33]
		AT/PD ^b	361	70/572 (12)	61/288 (21)	0,58 [0,42; 0,79]	NNT = 12 [7; 29]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	125/199 8 (6)	74/996 (7)	0,84 [0,64; 1,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	137/155 9 (9)	97/779 (13)	0,71 [0,55; 0,90]	NNT = 28 [16; 105]	[26]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	175/195 5 (9)	117/970 (12)	0,74 [0,59; 0,93]	NNT = 33 [19; 143]	[26]
SAE związane z leczeniem ^a								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	0/968 (0)	0/479 (0)	nd	nd	[33]
		AT/PD ^b	361	0/572 (0)	0/288 (0)	nd	nd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	0/1998 (0)	1/996 (<1)	0,17 [0,01; 4,08]	-0,001 [- 0,004; 0,001]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	0/2570 (0)	1/1284 (<1)	0,17 [0,01; 4,09]	-0,001 [- 0,003; 0,001]	[31]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	0/1955 (0)	0/970 (0)	nd	nd	[26]
SAE i/lub AE ≥3. stopnia								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT/PD ^b	361	104/572 (18)	76/288 (26)	0,69 [0,53; 0,89]	NNT = 13 [8; 46]	nd
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	132/199 8 (7)	76/996 (8)	0,87 [0,66; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	236/257 0 (9)	152/1284 (12)	0,78 [0,64; 0,94]	NNT = 39 [22; 178]	[31]
AE związane z Covid-19								
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	72/1998 (4)	44/996 (4)	0,82 [0,56; 1,18]	-0,01 [-0,02; 0,01]	[32]
Potwierdzone przypadki Covid-19								
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	62/1998 (3)	41/996 (4)	0,75 [0,51; 1,11]	-0,01 [-0,02; 0,004]	[32]
AE podejrzewane o związek z Covid-19								
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	10/1998 (1)	3/996 (<1)	1,66 [0,46; 6,02]	0,002 [- 0,003; 0,01]	[32]
Zgony ogółem								
Griffin 2020	29–35 tyg.	AT	361	2/969 (<1)	4/484 (1)	0,25 [0,05; 1,36]	-0,01 [-0,01; 0,002]	[26]
		AT/PD	361	2/570 (<1)	4/290 (1)	0,25 [0,05; 1,38]	-0,01 [-0,02; 0,004]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	511	5/1998 (<1)	0/996 (0)	5,49 [0,30; 99,12]	0,003 [- 0,0002; 0,01]	[32]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN/NNH [95% CI]	
AE prowadzące do zgonu								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	2/968 (<1)	3/479 (1)	0,33 [0,06; 1,97]	-0,004 [-0,01; 0,003]	[33]
		AT/PD ^b	361	2/572 (<1)	3/288 (1)	0,34 [0,06; 2,00]	-0,01 [-0,02; 0,01]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	4/1998 (<1)	0/996 (0)	4,49 [0,24; 83,29]	0,002 [-0,0005; 0,005]	[32]
Griffin 2020 ^a (PD) / MELODY (mITT)		Analiza zbiorcza	361	6/2570 (<1)	3/1284 (<1)	1,00 [0,25; 3,99]	-0,000002 [-0,003; 0,003]	[31]
Griffin 2020 ^a (mITT) / MELODY (mITT)		Analiza zbiorcza	361	5/1955 (<1)	3/970 (<1)	0,83 [0,20; 3,45]	-0,001 [-0,005; 0,004]	[26]
Zgony związane z leczeniem ^c								
Griffin 2020 ^a	29–35 tyg.	AT	361	0/968 (0)	0/479 (0)	nd	nd	[33]
		AT/PD ^b	361	0/572 (0)	0/288 (0)	nd	nd	[26]
MELODY	≥35 tyg.	AT	361	0/987 (0)	0/491 (0)	nd	nd	[32]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	0/1559 (0)	0/779 (0)	nd	nd	[26]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	0/1995 (0)	0/970 (0)	nd	nd	[26]
Nowy epizod choroby przewlekłej								
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	1/1559 (<1)	4/779 (1)	0,12 [0,01; 1,12]	-0,004 [-0,01; 0,001]	[26]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	5/1955 (<1)	6/970 (1)	0,41 [0,13; 1,35]	-0,004 [-0,01; 0,002]	[26]
Nowy epizod choroby przewlekłej związany z leczeniem								
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	0/1559 (0)	0/779 (0)	nd	nd	[26]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)		Analiza zbiorcza	361	0/1995 (0)	0/970 (0)	nd	nd	[26]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; AT (as treated) – analiza zgodna z zastosowanym leczeniem; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

a) W badaniu Griffin 2020 2 pacjentów z ramienia PLC otrzymało NIR i w analizie bezpieczeństwa byli uwzględniani w ramieniu NIR.

b) Wyniki obliczone przez autorów niniejszej analizy i stanowią wartości dla Griffin 2020 (AT/PD) / MELODY (AT) pomniejszone o wartości dla MELODY (AT).

c) AEs uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza, który w momencie oceny pozostawał nieświadomy przypisanego schematu badania.

d) AEs specjalnego zainteresowania w ocenie badacza: nadwrażliwość, choroba kompleksów immunologicznych, trombocytopenia.
 e) Nie odnotowano anafilaksji lub innych znacznych reakcji nadwrażliwości. Wszystkie AEs specjalnego zainteresowania były 1. stopnia i zostały uznane za związane z NIR lub PLC w ocenie badacza. AEs specjalnego zainteresowania w grupie NIR stanowiły: wysypka (4 pacjentów), wybroczyny (1 pacjent); w grupie PLC: wysypka (3 pacjentów).
 f) Nie odnotowano anafilaksji lub innych znacznych reakcji nadwrażliwości. AEs specjalnego zainteresowania w grupie NIR stanowiła wysypka 1. stopnia (3 pacjentów) i 3. stopnia (1 pacjent), uznana za związaną z NIR w ocenie badacza.

Tabela 16. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup - Griffin 2020

Punkt końcowy	Wiek ciążowy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	29–35 tyg.	361	263/968 (27)	146/479 (31)	0,89 [0,75; 1,06]	-0,03 [-0,08; 0,02]	[33]
Biegunka	29–35 tyg.	361	100/968 (10)	50/479 (10)	0,99 [0,72; 1,36]	-0,001 [-0,03; 0,03]	[33]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	29–35 tyg.	361	127/968 (13)	70/479 (15)	0,90 [0,69; 1,18]	-0,01 [-0,05; 0,02]	[33]
Gorączka	29–35 tyg.	361	111/968 (12)	64/479 (13)	0,86 [0,64; 1,14]	-0,02 [-0,06; 0,02]	[33]
Infekcje i infestacje	29–35 tyg.	361	747/968 (77)	377/479 (79)	0,98 [0,93; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,03]	[33]
Zapalenie oskrzelików	29–35 tyg.	361	96/968 (10)	55/479 (12)	0,86 [0,63; 1,18]	-0,02 [-0,05; 0,02]	[33]
Zapalenie oskrzeli	29–35 tyg.	361	96/968 (10)	55/479 (12)	0,86 [0,63; 1,18]	-0,02 [-0,05; 0,02]	[33]
Zapalenie żołądkowo-jelitowe	29–35 tyg.	361	122/968 (13)	46/479 (10)	1,31 [0,95; 1,81]	0,03 [-0,004; 0,06]	[33]
LRTI	29–35 tyg.	361	86/968 (9)	53/479 (11)	0,80 [0,58; 1,11]	-0,02 [-0,06; 0,01]	[33]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	29–35 tyg.	361	164/968 (17)	94/479 (20)	0,86 [0,69; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,02]	[33]
Zapalenie błony śluzowej nosa	29–35 tyg.	361	111/968 (12)	50/479 (10)	1,10 [0,80; 1,51]	0,01 [-0,02; 0,04]	[33]
Choroba górnych dróg oddechowych	29–35 tyg.	361	395/968 (41)	170/479 (36)	1,15 [0,997; 1,33]	NNH = 18 [9; 3482]	[33]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	29–35 tyg.	361	203/968 (21)	91/479 (19)	1,10 [0,88; 1,38]	0,02 [-0,02; 0,06]	[33]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29–35 tyg.	361	237/968 (25)	110/479 (23)	1,07 [0,87; 1,30]	0,02 [-0,03; 0,06]	[33]

Tabela 17. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup – MELODY

Punkt końcowy		Wiek ciążowy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Choroba górnych dróg oddechowych	1. stopnia	≥35 tyg.	361	494/1998 (25)	252/996 (25)	0,98 [0,86; 1,11]	-0,01 [-0,04; 0,03]	[32]
	2. stopnia	≥35 tyg.	361	92/1998 (5)	31/996 (3)	1,48 [0,99; 2,21]	NNH = 67 [34; 1328]	[32]
Gorączka	1. stopnia	≥35 tyg.	361	223/1998 (11)	90/996 (9)	1,24 [0,98; 1,56]	0,02 [-0,001; 0,04]	[32]
	2. stopnia	≥35 tyg.	361	24/1998 (1)	12/996 (1)	1,00 [0,50; 1,99]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	[32]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	1. stopnia	≥35 tyg.	361	384/1998 (19)	206/996 (21)	0,93 [0,80; 1,08]	-0,01 [-0,05; 0,02]	[32]

a) Założenie przyjęte przez autorów analizy.

Tabela 18. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów – Griffin 2020 i MELODY

Punkt końcowy	Rodzaj analizy	NIR	PLC	NIR vs. PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Infekcje górnych dróg oddechowych	Analiza zbiorcza	869/2570 (34)	417/1284 (33)	1,04 [0,95; 1,15]	0,01 [-0,02; 0,04]
Zapalenie nosogardzieli	Analiza zbiorcza	524/2570 (20)	291/1284 (23)	0,90 [0,79; 1,02]	-0,02 [-0,05; 0,005]
Gorączka	Analiza zbiorcza	347/2570 (14)	152/1284 (12)	1,14 [0,95; 1,36]	0,02 [-0,01; 0,04]
Nieżyt żołądka i jelit	Analiza zbiorcza	285/2570 (11)	128/1284 (10)	1,11 [0,91; 1,36]	0,01 [-0,01; 0,03]
Pieluszkowe zapalenie skóry	Analiza zbiorcza	270/2570 (11)	126/1284 (10)	1,07 [0,88; 1,31]	0,01 [-0,01; 0,03]

a) Założenie przyjęte przez autorów analizy

Stosowanie NIR w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem AEs ≥ 3 . stopnia i SAEs ogółem w badaniu Griffin 2020 oraz w analizie zbiorczej obu badań (MELODY i Griffin 2020) oraz istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia AEs pojawiających się ≤ 1 dnia po przyjęciu dawki w analizie zbiorczej (Tabela 15).

Nie odnotowano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem, AEs specjalnego zainteresowania, AEs prowadzących do zgonów czy nowych epizodów choroby przewlekłej. W obu badaniach nie wystąpił też żaden zgon związany z leczeniem (Tabela 15). Szczegółowe przyczyny zgonów w badaniach Griffin 2020 i MELODY przedstawiono tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do szczegółowych wyników AEs prowadzących do zgonu – Griffin 2020 i MELODY

Badanie	Ramię badania	Dzień zgonu	Przyczyna zgonu pacjenta	Związek z badanym lekiem	Ref.
Griffin 2020 ^a	NIR	97.	niezdiagnozowana wcześniej stenoza żyły płucnej	Brak	[26]
	NIR	123.	nieznana przyczyna	Brak	[26]
	PLC	26.	zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	Brak	[26]
	PLC	109.	zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	Brak	[26]
	PLC	343.	wysięk osierdziowy	Brak	[26]
MELODY	NIR	140.	nieznana przyczyna	Brak	[26]
	NIR	143.	zapalenie żołądka i jelit	Brak	[26]
	NIR	338.	zapalenie żołądka i jelit (ostre)	Brak	[26]

a) Ponadto odnotowano 1 zgon po zakończeniu trwania badania (w 367. dniu).

Ryzyko wystąpienia najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy grupami NIR i PLC w obu badaniach. W badaniu Griffin 2020 oraz MELODY wynik dla choroby górnych dróg oddechowych był niejednoznaczny, ponieważ parametr RR wskazał na brak istotności statystycznej w przeciwieństwie do parametru NNH (Tabela 16, Tabela 17, Tabela 18).

4.4.2. Utrata z badania

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania nirsewimab vs. placebo dotyczące częstości utraty pacjentów z badania, raportowanych w próbach klinicznych Griffin 2020 i MELODY.

Tabela 20. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do utraty pacjentów z badania – Griffin 2020 i MELODY

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ogółem								
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	361	56/969 (6)	30/484 (6)	0,93 [0,61; 1,43]	-0,004 [-0,03; 0,02]	[33]
		ITT/PD	361	28/570 (5)	17/290 (6)	0,84 [0,47; 1,51]	-0,01 [-0,04; 0,02]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	511	114/1998 (6)	61/996 (6)	0,93 [0,69; 1,26]	-0,004 [-0,02; 0,01]	[32]
Z powodu zgonu								
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	361	2/969 (<1)	4/484 (1)	0,25 [0,05; 1,36]	-0,01 [-0,01; 0,002]	[33]
		ITT/PD	361	2/570 (<1)	4/290 (1)	0,25 [0,05; 1,36]	-0,01 [-0,02; 0,004]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	511	5/1998 (<1)	0/996 (0)	5,49 [0,30; 99,12]	0,003 [-0,0002; 0,01]	[32]
Z powodu utraty z okresu obserwacji								
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	361	26/969 (3)	11/484 (2)	1,18 [0,59; 2,37]	0,004 [-0,01; 0,02]	[33]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
		ITT/PD	361	12/570 (2)	5/290 (2)	1,22 [0,43; 3,43]	0,004 [-0,02; 0,02]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	511	47/1998 (2)	21/996 (2)	1,12 [0,67; 1,86]	0,002 [-0,01; 0,01]	[32]
Z powodu wycofania zgody								
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	361	21/969 (2)	11/484 (2)	0,95 [0,46; 1,96]	-0,001 [-0,02; 0,02]	[33]
		ITT/PD	361	9/570 (2)	5/290 (2)	0,92 [0,31; 2,71]	-0,001 [-0,02; 0,02]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	511	38/1998 (2)	27/996 (3)	0,70 [0,43; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,004]	[32]
Z innego powodu								
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT	361	7/969 (1)	4/484 (1)	0,87 [0,26; 2,97]	-0,001 [-0,01; 0,01]	[33]
		ITT/PD	361	5/570 (1)	3/290 (1)	0,85 [0,20; 3,52]	-0,002 [-0,02; 0,01]	[26]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	511	21/1998 (1)	12/996 (1)	0,87 [0,43; 1,77]	-0,002 [-0,01; 0,01]	[32]
Z powodu pandemii Covid-19								
MELODY	≥35 tyg.	ITT	511	3/1998 (<1)	1/996 (<1)	1,50 [0,16; 14,36]	0,0005 [-0,002; 0,003]	[32]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

Odsetki pacjentów utraconych z badania *Griffin 2020* i *MELODY* były niskie i wynosiły odpowiednio 6% i 4%. Przyczyny utraty były porównywalne pomiędzy grupą badaną i kontrolną (Tabela 20).

5. Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. brak profilaktyki

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku systematycznego przeszukania literatury odnaleziono jedno pragmatyczne, wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie kliniczne w toku, tj. *HARMONIE* (fazy IIIb) [36, 38], którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa NIR w porównaniu do braku profilaktyki u noworodków i niemowląt rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania RSV w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej. W ramach niniejszego rozdziału uwzględniono zarówno wyniki „primary analysis” z publikacji *Drysdale 2023* jak i najbardziej aktualne dane z publikacji *Munro 2025*.

Pod względem metodologicznym badanie *HARMONIE* prezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (podtyp IIA wg wytycznych HTA) i stanowi źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji vs. brak profilaktyki w populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonego badania przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

5.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Hospitalizacje z powodu RSV LRTI w sezonie RSV [ocena do 180 dni od iniekcji] - I-rzędowy punkt końcowy;
- LRTI oraz hospitalizacje z powodu zakażenia RSV i bez względu na przyczynę - II-rzędowy punkt końcowy.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

W tabelach i na wykresach poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania nirsewimabu w porównaniu z brakiem profilaktyki w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badania *HARMONIE* w zakresie rozpatrywanych punktów końcowych.

Tabela 21. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w badaniu *HARMONIE* – primary analysis (*Drysdale 2023*)

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p ^a	
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV										

HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	11/4037 (<1)	60/4021 (1)	83,2% [67,8; 92,0]	0,18 [0,09; 0,34]	NNT = 82 [62; 124]	<0,0001	[36]
Hospitalizacja w trakcie sezonu RSV z powodu LRTI, bez względu na przyczynę										
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	45/4037 (1)	98/4021 (2)	58,0% [39,7; 71,2]	0,48 [0,32; 0,64]	NNT = 76 [53; 134]	<0,0001	[36]
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV, przy saturacji <90% i tlenoterapii (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu)										
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	5/4037 (<1)	19/4021 (<1)	75,7% [32,7; 92,9]	0,26 [0,10; 0,70]	NNT = 287 [171; 905]	0,0036	[36]
Wymagane przyjęcie na OAIITb										
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	2/4037 (<1)	5/4021 (<1)	bd	0,40 [0,08; 2,05]	-0,001 [-0,002; 0,001]	bd	[36]
Wymagane stosowanie wspomaganie oddechowego (wentylacja mechaniczna)										
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	0/4037 (0)	1/4021 (<1)	bd	0,33 [0,01; 8,15]	-0,0002 [-0,0009; 0,0004]	bd	[36]

a) Obliczenia własne.

Tabela 22. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w badaniu HARMONIE (Munro 2025)

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNT [95% CI]*	Skuteczność [95% CI]	p	
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV										
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	12/4038 (0,3)	68/4019 (1,7)	0,18 [0,10; 0,32]	72 [54; 103]	82,7% [67,8; 91,5]	<0,0001	[38]
Hospitalizacja w trakcie sezonu RSV z powodu LRTI, bez względu na przyczynę										
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	82/4038 (2,0)	138/4019 (3,4)	0,59 [0,45; 0,78]	72 [48; 145]	41,9% [23,1; 56,3]	<0,0001	[38]
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV, przy saturacji <90% i tlenoterapii (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu)										
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	6/4038 (0,1)	24/4019 (0,6)	0,25 [0,10; 0,61]	223 [134; 538]	75,3% [38,1; 91,8]	0,0013	[38]

*Obliczenia własne.

Tabela 23. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do czasu do pierwszej hospitalizacji w badaniu *HARMONIE – primary analysis (Drysdale 2023)*

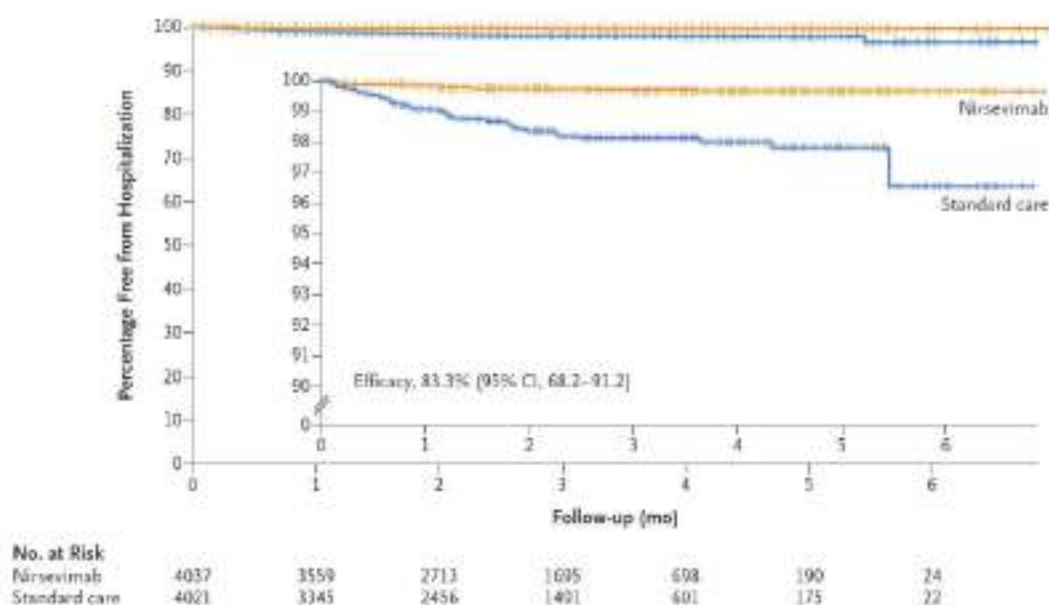
Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR vs. Brak profilaktyki		Ref.
				HR [95% CI]	p*	
Z powodu LRTI RSV						
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	0,167 [0,088; 0,318] ^a	bd	[36]
Z powodu LRTI RSV z saturacją <90% (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu)						
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	180	0,246 [0,092; 0,66] ^b	bd	[36]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

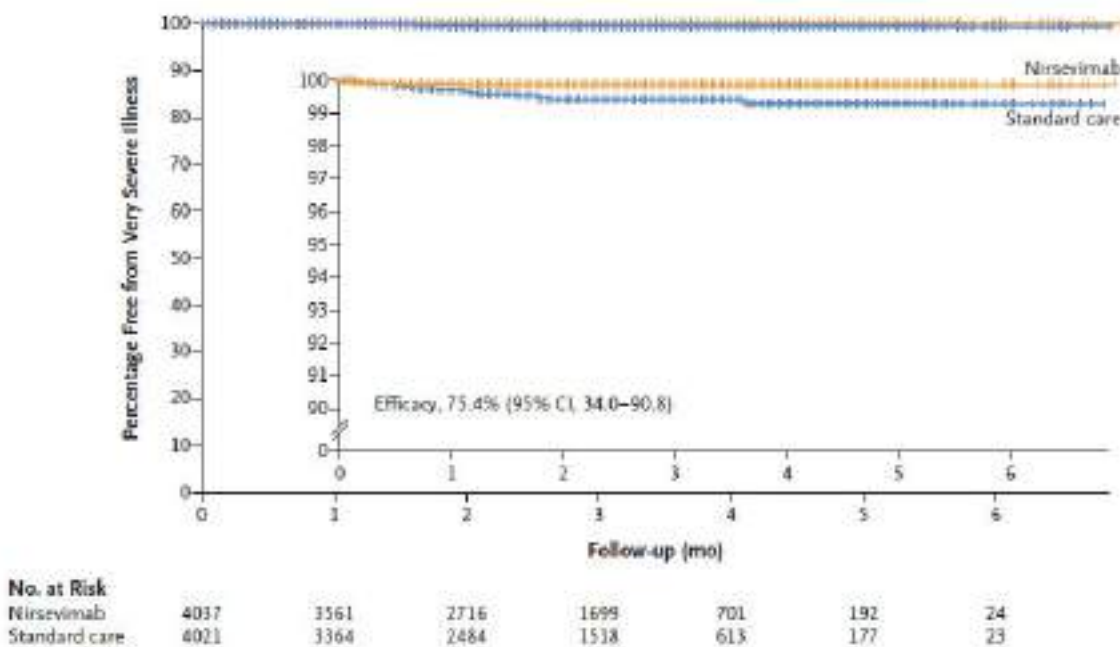
b) Obliczenia własne w oparciu o dane z publikacji; HR = 1-Efficacy

Wykres 11. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu LRTI RSV w badaniu *HARMONIE – primary analysis (Drysdale 2023)*



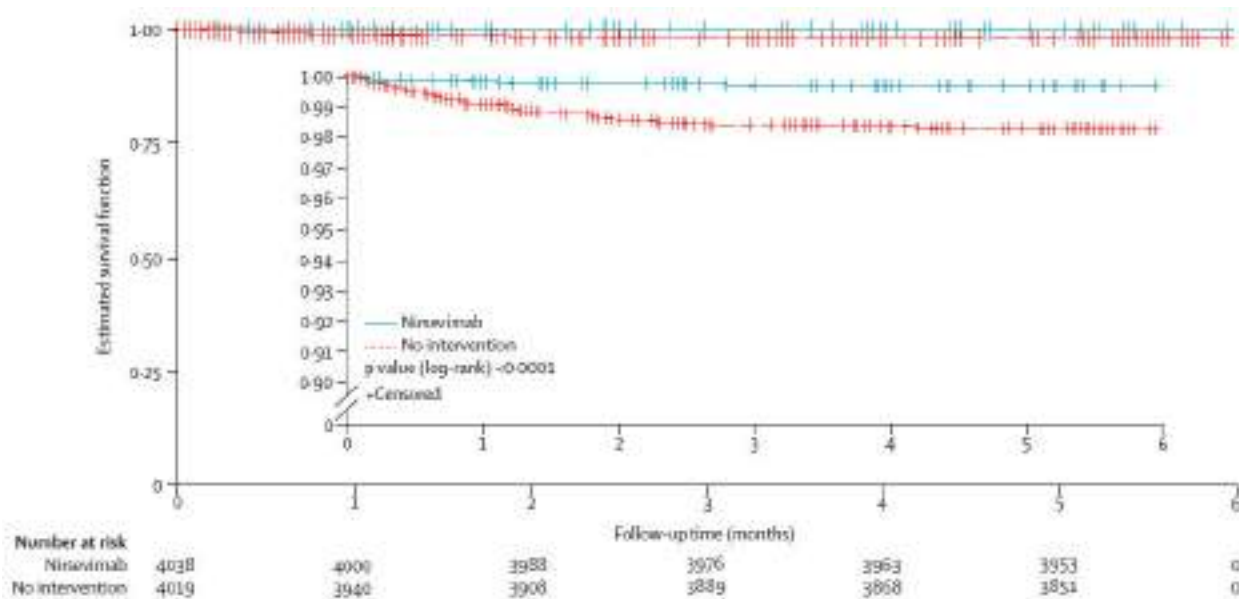
Efficacy oszacowano jako 1-HR.

Wykres 12. Czas do pierwszej hospitalizacji LRTI RSV z saturacją <90% (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu) w badaniu *HARMONIE* – primary analysis (Drysda 2023)



Efficacy oszacowano jako 1-HR.

Wykres 13. Wykres Kaplana-Meiera częstości hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z wirusem RSV - badanie *HARMONIE* (Munro 2025)



Wyniki badania *HARMONIE* wskazują, że NIR w porównaniu z brakiem profilaktyki istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu LRTI z powodu RSV, w tym hospitalizacji z saturacją <90% (tj. o bardzo ciężkim przebiegu). Ponadto w grupie NIR znamienne niższe było również ryzyko hospitalizacji z powodu LRTI bez względu na etiologię (Tabela 21).

Ochrona przed hospitalizacją z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z zakażeniem RSV, którą zapewnia nirsewimab, pozostaje silna po zakończeniu pierwszego sezonu zakażeń RSV, nawet do 180 dni, a skuteczność utrzymuje się na poziomie ponad ~83%, natomiast w przypadku hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu na ponad 75%.

Zastosowanie NIR w porównaniu do braku profilaktyki w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do wydłużenia czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu LRTI RSV, jak również czasu do hospitalizacji z powodu LRTI RSV przebiegającego z obniżeniem saturacji <90% i koniecznością zastosowania tlenoterapii (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu) (Tabela 23, Wykres 11, Wykres 12).

W ciągu 7 dni od randomizacji wystąpiło 12 zdarzeń, tj. hospitalizacji z powodu RSV LRTI (cztery w grupie nirsewimabu i osiem w grupie standardowej opieki – brak profilaktyki). Mediana czasu wystąpienia zdarzeń wyniosła 28,5 dnia (IQR 5,5–52,0) u niemowląt otrzymujących NIR i 27 dni (IQR 13,5–55,5) u niemowląt w grupie nieotrzymującej immunizacji (Wykres 13).

Analiza w podgrupach

W tabeli i na wykresie poniżej przedstawiono wyniki w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w zakresie punktu końcowego hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV, w oparciu o dane z badania HARMONIE.

Tabela 24. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV w badaniu HARMONIE – primary analysis (Drysdale 2023)

Podgrupa pacjentów		NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	5/1962 (<1)	43/1954 (<1)	89,6 [73,8; 96,8]	0,12 [0,05; 0,29]	NNT = 52 [38; 80]	bd	[36]
	>3 i ≤6 mies.	4/959 (<1)	9/953 (1)	58,7 [-47,9; 90,7]	0,44 [0,14; 1,43]	-0,01 [-0,01; 0,002]	bd	[36]
	>6 mies.	2/1116 (<1)	8/1114 (1)	76,5 [-17,9; 97,6]	0,25 [0,05; 1,17]	-0,01 [-0,01; 0,0002]	bd	[36]
Waga w momencie randomizacji	<5 kg	7/1537 (<1)	35/1524 (2)	82,1 [59,1; 93,3]	0,20 [0,09; 0,45]	NNT = 55 [38; 99]	bd	[36]
	≥5 kg	4/2500 (<1)	25/2497 (1)	85,2 [5,0; 96,2]	0,16 [0,06; 0,46]	NNT = 119 [80; 238]	bd	[36]
Wiek ciążowy	<37 tyg.	4/567 (<1)	17/541 (3)	78,3 [33,5; 94,7]	0,22 [0,08; 0,66]	NNT = 42 [25; 123]	bd	[36]
	≥37 tyg.	7/3434 (<1)	41/3434 (1)	84,4 [64,9; 94,1]	0,17 [0,08; 0,38]	NNT = 101 [73; 168]	bd	[36]
Płeć	Mężczyzna	7/2087 (<1)	37/2108 (2)	82,4 [60,0; 96,4]	0,19 [0,09; 0,43]	NNT = 71 [50; 124]	bd	[36]
	Kobieta	4/1950 (<1)	23/1913 (1)	84,4 [54,2; 96,1]	0,17 [0,06; 0,49]	NNT = 101 [66; 214]	bd	[36]
Czas randomizacji	W trakcie sezonu RSV	11/4020 (<1)	59/4001 (1)	83,0 [67,3; 91,9]	0,19 [0,10; 0,35]	NNT = 84 [63; 126]	bd	[36]

Podgrupa pacjentów		NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
	Przed sezonem RSV	0/17 (0)	1/20 (5)	nd	nd	nd	bd	[36]
Kraj	Francja	bd	bd	89,6 [58,8; 98,7]	nd	nd	bd	[36]
	Niemcy	bd	bd	74,2 [27,6; 92,5]	nd	nd	bd	[36]
	Wielka Brytania	bd	bd	83,4 [34,3; 97,6]	nd	nd	bd	[36]

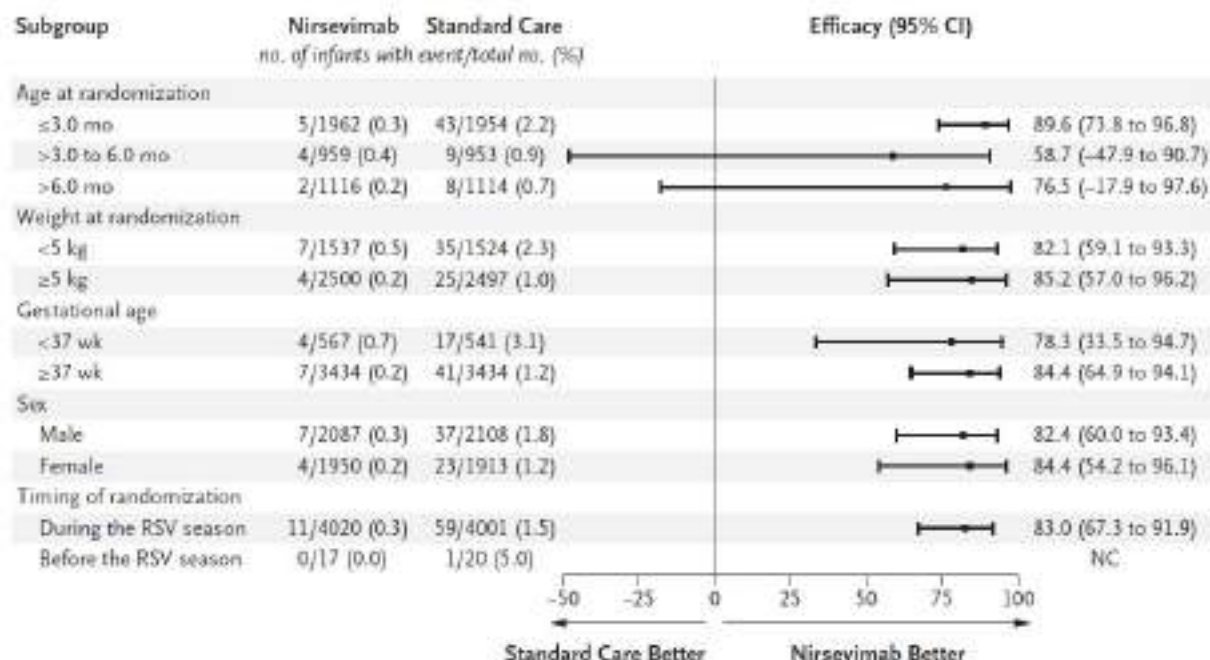
a) Wartości podane przez autorów publikacji

Tabela 25. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI związanego z RSV w trakcie 180 dni po randomizacji w badaniu HARMONIE (Munro 2025)

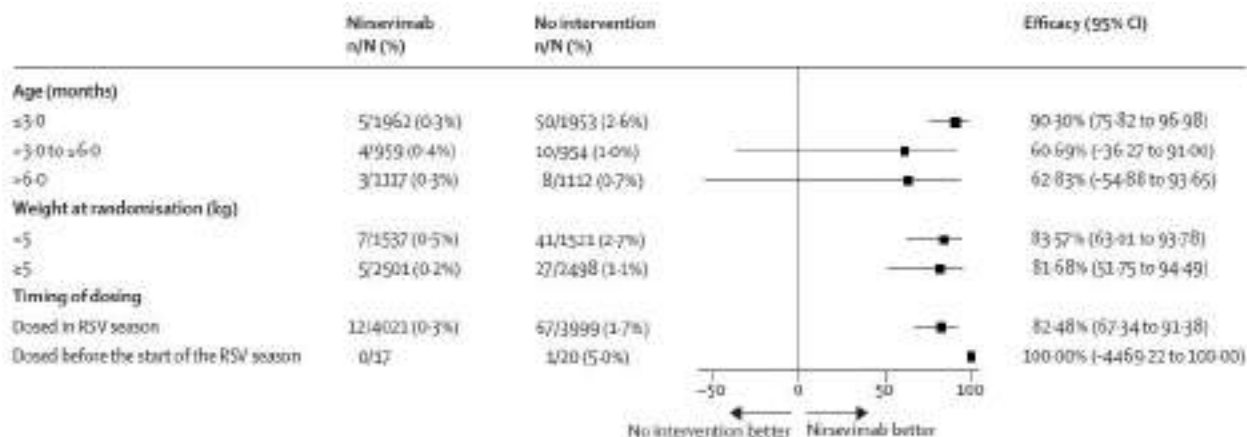
Podgrupa pacjentów		NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNT [95% CI]*	Skuteczność [95% CI]	p*	
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	5/1962 (0,3)	50/1953 (2,6)	0,10 [0,04; 0,25]	44 [33; 63]	90,30% (75,82; 96,98)	<0,001	[38]
	>3 i ≤6 mies.	4/959 (0,4)	10/954 (1,0)	0,40 [0,13; 1,26]	nd	60,69% (-36,27; 91,00)	0,118	[38]
	>6 mies.	3/1117 (0,3)	8/1112 (0,7)	0,37 [0,10; 1,40]	nd	62,83% (-54,88; 93,65)	0,145	[38]
Waga w momencie randomizacji	<5 kg	7/1537 (0,5)	41/1521 (2,7)	0,17 [0,08; 0,38]	45 [32; 73]	83,57% (63,01; 93,78)	<0,001	[38]
	≥5 kg	5/2501 (0,2)	27/2498 (1,1)	0,19 [0,07; 0,48]	114 [73; 222]	81,68% (51,75; 94,49)	<0,001	[38]
Czas podania	W trakcie sezonu RSV	12/4021 (0,3)	67/3999 (1,7)	0,18 [0,10; 0,33]	73 [55; 105]	82,48% (67,34; 91,38)	<0,001	[38]
	Przed sezonem RSV	0/17 (0,0)	1/20 (5,0)	0,35 [0,01; 8,91]	nd	100,00% (-4469,22; 100,00)	0,526	[38]

*Obliczenia własne

Wykres 14. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI RSV w badaniu *HARMONIE* – *primary analysis* (Drysdale 2023)



Wykres 15. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI RSV w badaniu *HARMONIE* (Munro 2025)



W badaniu *HARMONIE* (Drysdale 2023) przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek dzieci w momencie randomizacji, wagę, płeć, wiek ciążowy, czas uodpornienia, a także kraj zamieszkania. Istotną statystycznie przewagę NIR nad brakiem profilaktyki zaobserwowano niemal we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach. Wyjątek pod tym względem stanowiły dwie podgrupy, tj. dzieci uodpornione w wieku 3-6 mies. oraz >6 mies., przy czym brak istotnych statystycznie zależności należy raczej tłumaczyć niewielką liczbą zdarzeń w tych grupach wiekowych (Tabela 24).

Analizy podgrup, przedstawione w publikacji Munro 2025, według grupy wiekowej w momencie randomizacji (≤3,0 miesięcy, >3,0 do ≤6,0 miesięcy i >6,0 miesięcy), masy ciała w momencie randomizacji i czasu

dawkowania (przed i w trakcie sezonu zakażeń RSV) wykazały, iż skuteczność NIR względem braku profilaktyki jest podobna do uzyskanych w populacji ogólnej włączanej do badania (Wykres 15).

5.3. Bezpieczeństwo

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane: AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, AEs ≥ 3 . stopnia nasilenia, AEs specjalnego zainteresowania, SAEs, SAEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do zgonu, prowadzące do przerwania udziału w badaniu, poszczególne AEs, inne kategorie zdarzeń niepożądanych.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

5.3.1. Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania nirsewimab vs. brak profilaktyki dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *HARMONIE*.

Tabela 26. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (badanie *HARMONIE*) – primary analysis (Drysdale 2023)

Punkt końcowy	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE ogółem								
AE ogółem	≥29 tyg.	AT	bd	1479/4015 (37)	1326/4020 (33)	1,12 [1,05; 1,19]	NNH = 25 [16; 56]	[36]
AE ogółem wymagające interwencji medycznej	≥29 tyg.	AT	bd	1185/4015 (30)	1102/4020 (27)	1,08 [1,00; 1,15]	NNH = 47 [24; 777]	[36]
SAE ogółem	≥29 tyg.	AT	bd	89/4015 (2)	67/4020 (2)	1,33 [0,97; 1,82]	0,01 [-0,001; 0,01]	[36]
AE 3 stopnia	≥29 tyg.	AT	bd	48/4015 (1)	46/4020 (1)	1,04 [0,70; 1,56]	0,001 [-0,004; 0,005]	[36]
AE związane z leczeniem	≥29 tyg.	AT	bd	86/4015 (2)	0/4020 (0)	173,22 [10,75; 2790,56]	NNH = 46 [38; 59]	[36]
SAE związane z leczeniem	≥29 tyg.	AT	bd	1/4015 (<1)	0/4020 (0)	3,00 [0,12; 73,71]	0,0002 [-0,0004; 0,0009]	[36]
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	≥29 tyg.	ITT	bd	1/4037 (<1)	1/4021 (<1)	1,00 [0,06; 15,91]	-0,000001 [-0,001; 0,001]	[36]

Punkt końcowy	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE/SAE prowadzące do zgonu	≥29 tyg.	AT	bd	0/4016 (0)	0/4020 (0)	nd	nd	[37]
AE specjalnego zainteresowania	≥29 tyg.	AT	bd	3/4015 (<1)	1/4020 (<1)	3,00 [0,31; 28,86]	0,0005 [-0,0005; 0,0015]	[36]
AE ≤30 min po iniekcji	≥29 tyg.	AT	bd	26/4015 (1)	0/4020 (0)	53,07 [3,24; 870,47]	NNH = 154 [111; 253]	[36]
AE szczegółowe raportowane ≥10% pacjentów w jednej z grup w badaniu								
Infekcje i zakażenia ogółem, wymagające interwencji medycznej	≥29 tyg.	AT	bd	863/4015 (21)	799/4020 (20)	1,08 [0,99; 1,18]	0,02 [-0,002; 0,03]	[36]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; AT (as treated) – analiza zgodna z zastosowanym leczeniem;

Tabela 27. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych - badanie HARMONIE (Munro 2025)

Punkt końcowy	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [m-ce]	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki			Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH [95% CI]*	p*	
Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs)									
TEAEs ogółem	≥29 tyg.	SAS	12	3212/4016 (80,0)	3192/4018 (79,4)	1,01 [0,99; 1,03]	nd	0,549	[38]
TEAEs związane z leczeniem#	≥29 tyg.	SAS	12	102/4016 (2,5)&	0/4018 (0)	205,05 [12,75; 3298,36]	40 [33; 48]	<0,001	[38]
Ciężkie TEAEs	≥29 tyg.	SAS	12	262/4016 (6,5)	222/4018 (5,5)	1,18 [0,99; 1,04]	nd	0,060	[38]
Ciężkie TEAEs związane z leczeniem	≥29 tyg.	SAS	12	1/4016 (0,02)	0/4018 (0)	3,00 [0,12; 73,62]	nd	0,501	[38]
TEAEs ≤30 min po iniekcji	≥29 tyg.	SAS	12	27/4016 (0,07)**	0/4018 (0)	55,01 [3,36; 901,30]	149 [103; 227]	0,005	[38]
TEAEs wymagające interwencji medycznej	≥29 tyg.	SAS	12	3106/4016 (77,3)	3100/4018 (77,2)	1,00 [0,98; 1,03]	nd	0,841	[38]
TEAEs o szczególnym znaczeniu	≥29 tyg.	SAS	12	11/4016 (0,3)	3/4018 (0,07)	2,55 [0,93; 7,02]	nd	0,070	[38]

Punkt końcowy	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [m-ce]	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki			Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH [95% CI]*	p*	
TEAEs prowadzące do przerwania badania	≥29 tyg.	SAS	12	1/4016 (0,02)	1/4018 (0,02)	1,00 [0,06; 15,99]	nd	1,000	[38]
TEAEs prowadzące do zgonu	≥29 tyg.	SAS	12	0/4016 (0,0)	0/4018 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[38]
TEAEs 3.stopnia nasilenia	≥29 tyg.	SAS	12	151/4016 (3,8)	143/4018 (3,6)	1,06 [0,84; 1,32]	nd	0,631	[38]
Zdarzenia niepożądane (wg klasyfikacji MedDRA) występujące w trakcie leczenia, wymagające interwencji medycznej*									
Infekcje i zakażenia	≥29 tyg.	SAS	12	2658/4016 (66,2)	2676/4018 (66,6)	0,99 [0,96; 1,03]	nd	0,694	[38]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	≥29 tyg.	SAS	12	662/4016 (16,5)	665/4018 (16,6)	0,996 [0,90; 1,10]	nd	0,936	[38]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	≥29 tyg.	SAS	12	567/4016 (14,1)	548/4018 (13,6)	1,04 [0,93; 1,15]	nd	0,534	[38]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	≥29 tyg.	SAS	12	485/4016 (12,1)	480/4018 (11,9)	1,01 [0,90; 1,14]	nd	0,857	[38]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	≥29 tyg.	SAS	12	395/4016 (9,8)	356/4018 (8,9)	1,11 [0,97; 1,27]	nd	0,133	[38]

SAS – safety analysis set; *Obliczenia własne; #Związek między zdarzeniem niepożądanym a leczeniem oceniano jako powiązany lub niepowiązany. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za powiązane lub o nieznanym/brakującym związku z leczeniem u uczestników, którzy otrzymali nirsewimab w 1. dniu. Nieznany/brakujący związek między zdarzeniem niepożądanym a leczeniem u uczestników, którzy nie otrzymali żadnej interwencji, uznano za niepowiązany; **wszystkie TEAEs były 1.stopnia nasilenia; #wszystkie TEAEs związane z leczeniem były 1 lub 2.stopnia nasilenia (odpowiednio 81 i 26 przypadków), tylko 1 przypadek był 3.stopnia nasilenia; *nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetków wystąpienia poszczególnych TEAEs (zapalenie nosogardła, infekcja ucha, infekcja wirusowa, zapalenie spojówek, zapalenie oskrzeli, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, infekcja dolnych dróg oddechowych, kaszel, biegunka, egzema, gorączka)

Stosowanie NIR w porównaniu z brakiem profilaktyki wiązało się, jak wykazano w *primary analysis* (Drysdale 2023), z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem AEs ogółem, AEs ogółem wymagających interwencji medycznych, AEs występujących ≤30 min od iniekcji oraz AEs związanych z leczeniem (Tabela 26). Nie odnotowano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka AEs stopnia 3, AEs specjalnego zainteresowania, AEs prowadzących do przerwania udziału w badaniu, SAEs ogółem, SAEs związanych z leczeniem oraz AEs i SAEs prowadzących do zgonów (Tabela 26).

Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie najczęściej raportowanego zdarzenia niepożądanego jakim były infekcje i zakażenia ogółem wymagające interwencji medycznej (Tabela 26).

Najnowsze dane z badania *HARMONIE* (Munro 2025) wskazują, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami odnotowane w zakresie TEAEs związanych z leczeniem oraz TEAEs ≤30 min po iniekcji. W przypadku pozostałych typów zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic pomiędzy NIR a brakiem profilaktyki. U większości uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane 1. stopnia (2759 [68,7%] w grupie nirsewimabu; 2696 [67,1%] w grupie z brakiem profilaktyki) lub 2. stopnia (1447 [36,0%] w grupie NIR; 1436 [35,7%] w grupie bez profilaktyki). Nirsewimab był dobrze tolerowany i nie wystąpiły żadne wyraźne obawy dotyczące bezpieczeństwa w ciągu 12 miesięcy po randomizacji co potwierdza dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

5.3.2. Utrata z badania

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania nirsewimab vs. brak profilaktyki dotyczące częstości utraty pacjentów z badania raportowanych w próbie *HARMONIE*.

Tabela 28. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do utraty pacjentów z badania – *HARMONIE* – primary analysis (Drysdale 2023)

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	Brak profilakt.	NIR vs. brak profilaktyki		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD [95% CI]*	
Ogółem								
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	bd	16/4037 (<1)	16/4021 (<1)	0,996 [0,499; 1,989] p=0,991	0,000 [-0,003; 0,003] p=0,991	[36]
Z powodu wycofania zgody								
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	bd	15/4037 (<1)	11/4021 (<1)	1,358 [0,625; 2,954] p=0,440	0,001 [-0,001; 0,003] p=0,438	[36]
Z powodu AEs								
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	bd	1/4037 (<1)	1/4021 (<1)	0,996 [0,062; 15,919] p=0,998	0,000 [-0,001; 0,001] p=0,998	[36]
Z powodu odstępstw od protokołu								
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	bd	0/4037 (0)	4/4021 (<1)	0,111 [0,006; 2,054] p=0,140	-0,001 [-0,002; 0,000] p=0,073	[36]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; *oszacowano na podstawie dostępnych danych

Tabela 29. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do utraty pacjentów z badania – *HARMONIE* (Munro 2025)

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [m-ce]	NIR	Brak profilakt.	NIR vs. brak profilaktyki			Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH [95% CI]*	p*	
Ogółem									

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [m-ce]	NIR	Brak profilakt.	NIR vs. brak profilaktyki			Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH [95% CI]*	p*	
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	12	244/4038 (6,0)	318/4019 (7,9)	0,76 [0,65; 0,90]	54 [34; 132]	0,001	[38]
Utrata z okresu obserwacji									
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	12	219/4038 (5,4)	289/4019 (7,2)	0,75 [0,64;0,90]	57 [36; 142]	0,001	[38]
Z powodu wycofania zgody									
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	12	23/4038 (0,6)	22/4019 (0,5)	1,04 [0,58; 1,86]	nd	0,894	[38]
Z powodu AEs									
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	12	1/4038 (0,02)	1/4019 (0,02)	1,00 [0,06; 15,91]	nd	0,997	[38]
Z powodu odstępstw od protokołu									
HARMONIE	≥29 tyg.	ITT	12	1/4038 (0,02)	6/4019 (0,14)	0,17 [0,02; 1,38]	nd	0,096	[38]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; *oszacowano na podstawie dostępnych danych

W ramach *primary-analysis* badania *HARMONIE* (Drysdale 2023) wskazano, iż odsetki pacjentów utraconych z badania były niskie i wyniosły <1% w obu grupach. Przyczyny utraty były porównywalne pomiędzy grupą badaną i kontrolną (Tabela 28).

Najnowsze doniesienia (Munro 2025) wskazują statystycznie istotną różnicę na korzyść NIR w zakresie punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem oraz utrata z okresu obserwacji. W przypadku pozostałych przyczyn utraty z badania nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi grupami (niskie odsetki <1%).

6. Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. paliwizumab

6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono jedno wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne (fazy II/III) – *MEDLEY* [39] (podtyp IIA wg AOTMiT), którego celem była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki NIR w porównaniu do PAL w dwóch populacjach określanych jako kohorta 1 i kohorta 2. W kohorcie 1 uwzględniono dzieci urodzone w wieku ciążowym ≤ 35 tyg. 0 dni, w tym również dzieci z małym ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej / międzykomorowej lub przetrwałym przewodem tętniczym bez powikłań, lub ze zwężeniem aorty / zastawki płucnej lub koarktacją samej aorty), a w kohorcie 2 dzieci z przewlekłą chorobą płuc (CLD) lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca (CHD). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci kwalifikujące się do immunoprofilaktyki z wykorzystaniem PAL wg lokalnych kryteriów kwalifikacji, przy czym podobnie jak w przypadku badań *Griffin 2020* i *MELODY*, pacjenci leczeni wcześniej PAL lub innym przeciwciałem monoklonalnym anti-RSV byli wykluczani z badania.

W badaniu *MEDLEY* randomizacji poddano łącznie 925 dzieci, z czego 615 dzieci w kohorcie 1 a 310 w kohorcie 2. Do kohorty 1 zakwalifikowano łącznie 615 dzieci, z czego 208 uczestników przydzielono do ramienia PAL a 407 osób do ramienia NIR. Większość uczestników stanowiły dzieci w wieku ≤ 3 m.ż., zarówno w ramieniu PAL (54%), jak i poddawanych immunoprofilaktyce NIR (53%). Do kohorty 2 włączono 310 dzieci z CLD/CHD, z czego 101 uczestników otrzymało PAL a 209 osób – NIR.

Łącznie 262 uczestników z kohorty CHD/CLD kontynuowało udział w badaniu w sezonie 2, z czego 180 uczestników w grupie nirsewimab/nirsewimab, 40 uczestników w grupie paliwizumab/nirsewimab i 42 uczestników w grupie paliwizumab/paliwizumab. W dalszej części analizy dotyczącej sezonu 2 rozpatrywano wyniki dla grup NIR/NIR oraz PAL/PAL.

W grupie interwencji w obydwu kohortach w pierwszym sezonie zakażeń RSV, podawano domięśniowo 1 iniekcję NIR, w dawce uzależnionej od masy ciała w momencie uodpornienia, tj. 50 mg u dzieci z masą ciała < 5 kg lub 100 mg, gdy masa ciała wynosiła ≥ 5 kg (dzień 1). Następnie zastosowano 4 dawki placebo, imitujące PAL, podawane w comiesięcznych odstępach (dzień 31, 61, 91, 121). Schemat immunoprofilaktyki w grupie kontrolnej w obu kohortach obejmował podanie domięśniowe pięciu dawek PAL (15 mg/kg m.c.) w odstępach comiesięcznych.

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonego badania przedstawiono w rozdziale w Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

6.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) 150 dni po iniekcji pierwszej dawki, od 151 do 360 dnia obserwacji oraz po 361 dniach;
- hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji pierwszej dawki, od 151 do 360 dnia obserwacji oraz po 361 dniach;

- potwierdzone zakażenia RSV.

Dodatkowo uwzględniono wyniki dla punktu końcowego przeciwciała przeciwlękowe.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

6.2.1. LRTI wymagająca interwencji medycznej

W badaniu *MEDLEY* dla porównania NIR vs PAL nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w analizie podgrup z uwzględnieniem typu RSV (A lub B), wieku urodzeniowego (≤ 35 tyg.), chorób współistniejących (CLD/CHD), a także ciężkości zdarzenia oraz rodzaju interwencji medycznej. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej – *MEDLEY*

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p*	
Związana z RSV							
Ogółem	151	4/616 (1)	3/309 (1)	0,67 [0,15; 2,97]	-0,003 [-0,02; 0,01]	nd	[40]
	151-360	1/593 (<1)	1/293 (<1)	0,49 [0,03; 7,87]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	361	5/616 (1)	4/309 (1)	0,63 [0,17; 2,32]	-0,005 [-0,02; 0,01]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	2/407 (1)	1/208 (1)	1,02 [0,09; 11,21]	0,0001 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	151-360	1/389 (<1)	1/198 (1)	0,51 [0,03; 8,09]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	361	3/407 (1)	2/208 (1)	0,77 [0,13; 4,55]	-0,002 [-0,02; 0,01]	nd	[40]
CLD/CHD	151	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd	[40]
	151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd	[40]
Związana z RSV – typ A							
Ogółem	151	4/616 (1)	1/309 (1)	2,01 [0,23; 17,88]	0,003 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	151-360	1/593 (<1)	1/293 (<1)	0,49 [0,03; 7,87]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	361	5/616 (1)	2/309 (1)	1,25 [0,24; 6,43]	0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	2/407 (1)	1/208 (1)	1,02 [0,09; 11,21]	0,0001 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	151-360	1/389 (<1)	1/198 (1)	0,51 [0,03; 8,09]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	361	3/407 (1)	2/208 (1)	0,77 [0,13; 4,55]	-0,002 [-0,02; 0,01]	nd	[40]
CLD/CHD	151	2/209 (1)	0/101 (0)	2,43 [0,12; 50,12]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd	[40]
	151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	2/209 (1)	0/101 (0)	2,43 [0,12; 50,12]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd	[40]

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p*	
Związana z RSV – typ B							
Ogółem	151	0/616 (0)	2/309 (1)	0,10 [0,005; 2,09]	-0,01 [-0,02; 0,004]	nd	[40]
	151-360	0/593 (0)	0/293 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	0/616 (0)	2/309 (1)	0,10 [0,005; 2,09]	-0,01 [-0,02; 0,004]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
	151-360	0/389 (0)	0/198 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
CLD/CHD	151	0/209 (0)	2/101 (2)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,02 [-0,05; 0,01]	nd	[40]
	151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	0/209 (0)	2/101 (2)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,02 [-0,05; 0,01]	nd	[40]

a) Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu MEDLEY było bezpieczeństwo, natomiast skuteczność analizowana była wyłącznie opisowo, a wartości RR i RD zostały obliczone informacyjnie przez autorów analizy.

Tabela 31. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ciężkości LRTi wymagającej interwencji medycznej - MEDLEY

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p*	
Wymagana hospitalizacja							
Ogółem	151	17/616 (3)	8/309 (3)	1,07 [0,47; 2,44]	0,002 [-0,02; 0,02]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	5/407 (1)	2/208 (1)	1,28 [0,25; 6,53]	0,003 [-0,01; 0,02]	nd	[40]
CLD/CHD	151	12/209 (6)	6/101 (6)	0,97 [0,37; 2,50]	-0,002 [-0,06; 0,05]	nd	[40]
Wymagane przyjęcie na OAIIT ^b							
Ogółem	151	1/616 (<1)	2/309 (1)	0,25 [0,02; 2,76]	-0,005 [-0,01; 0,005]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	1/208 (1)	0,17 [0,01; 4,17]	-0,005 [-0,02; 0,01]	nd	[40]
CLD/CHD	151	1/209 (1)	1/101 (1)	0,48 [0,03; 7,65]	-0,01 [-0,03; 0,02]	nd	[40]
Wymagane stosowanie wspomaganie oddechowego (ogółem)							
Ogółem	151	4/616 (1)	1/309 (<1)	2,01 [0,23; 17,88]	0,003 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
CLD/CHD	151	4/209 (2)	1/101 (1)	1,93 [0,22; 17,07]	0,01 [-0,02; 0,04]	nd	[40]
Wymagane stosowanie wspomaganie oddechowego (ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych)							

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p*	
Ogółem	151	3/616 (1)	0/309 (0)	3,52 [0,18; 67,87]	0,005 [-0,003; 0,01]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
CLD/CHD	151	3/209 (1)	0/101 (0)	3,40 [0,18; 65,20]	0,01 [-0,01; 0,04]	nd	[40]
Wymagane stosowanie wspomaganie oddechowego (wentylacja mechaniczna)							
Ogółem	151	2/616 (<1)	1/309 (<1)	1,00 [0,09; 11,02]	0,00001 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
CLD/CHD	151	2/209 (1)	1/101 (1)	0,97 [0,09; 10,53]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	nd	[40]
Wymagana tlenoterapia							
Ogółem	151	12/616 (2)	5/309 (2)	1,20 [0,43; 3,39]	0,003 [-0,01; 0,02]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	3/407 (1)	1/208 (1)	1,53 [0,16; 14,65]	0,003 [-0,01; 0,02]	nd	[40]
CLD/CHD	151	9/209 (4)	4/101 (4)	1,09 [0,34; 3,45]	0,003 [-0,04; 0,05]	nd	[40]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (ogółem)							
Ogółem	151	43/616 (7)	20/309 (7)	1,08 [0,65; 1,80]	0,01 [-0,03; 0,04]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	33/407 (8)	13/208 (6)	1,30 [0,70; 2,41]	0,02 [-0,02; 0,06]	nd	[40]
CLD/CHD	151	10/209 (5)	7/101 (7)	0,69 [0,27; 1,76]	-0,02 [-0,08; 0,04]	nd	[40]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (oddział ratunkowy)							
Ogółem	151	8/616 (1)	5/309 (2)	0,80 [0,26; 2,43]	-0,003 [-0,02; 0,01]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	6/407 (2)	1/208 (1)	3,07 [0,37; 25,30]	0,01 [-0,01; 0,02]	nd	[40]
CLD/CHD	151	2/209 (1)	4/101 (4)	0,24 [0,05; 1,30]	-0,03 [-0,07; 0,01]	nd	[40]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (pogotowie ratunkowe)							
Ogółem	151	13/616 (2)	4/309 (1)	1,63 [0,54; 4,96]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	10/407 (3)	2/208 (1)	2,56 [0,57; 11,56]	0,01 [-0,01; 0,04]	nd	[40]
CLD/CHD	151	3/209 (1)	2/101 (2)	0,72 [0,12; 4,27]	-0,01 [-0,04; 0,03]	nd	[40]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (przychodnia)							
Ogółem	151	24/616 (4)	13/309 (4)	0,93 [0,48; 1,79]	-0,003 [-0,03; 0,02]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	19/407 (5)	11/208 (5)	0,88 [0,43; 1,82]	-0,01 [-0,04; 0,03]	nd	[40]
CLD/CHD	151	5/209 (2)	2/101 (2)	1,21 [0,24; 6,12]	0,004 [-0,03; 0,04]	nd	[40]
Wymagane podanie leków (ogółem)							

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p*	
Ogółem	151	44/616 (7)	22/309 (7)	1,00 [0,61; 1,64]	0,0002 [-0,03; 0,04]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	30/407 (7)	12/208 (6)	1,28 [0,67; 2,44]	0,02 [-0,02; 0,06]	nd	[40]
CLD/CHD	151	14/209 (7)	10/101 (10)	0,68 [0,31; 1,47]	-0,03 [-0,10; 0,04]	nd	[40]
Wymagane podanie leków (OTC)							
Ogółem	151	12/616 (2)	4/309 (1)	1,50 [0,49; 4,63]	0,01 [-0,01; 0,02]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	11/407 (3)	3/208 (1)	1,87 [0,53; 6,64]	0,01 [-0,01; 0,04]	nd	[40]
CLD/CHD	151	1/209 (1)	1/101 (1)	0,48 [0,03; 7,65]	-0,01 [-0,03; 0,02]	nd	[40]
Wymagane podanie leków (z przepisu lekarza)							
Ogółem	151	41/616 (7)	22/309 (7)	0,93 [0,57; 1,54]	-0,005 [-0,04; 0,03]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	28/407 (7)	12/208 (6)	1,19 [0,62; 2,30]	0,01 [-0,03; 0,05]	nd	[40]
CLD/CHD	151	13/209 (6)	10/101 (10)	0,63 [0,29; 1,38]	-0,04 [-0,10; 0,03]	nd	[40]
Wymagane podanie leków (inne)							
Ogółem	151	0/616 (0)	0/309 (0)	nd	nd	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
CLD/CHD	151	0/209 (0)	0/101 (0)	nd	nd	nd	[40]

a) Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu MEDLEY było bezpieczeństwo, natomiast skuteczność analizowana była wyłącznie opisowo, a wartości RR i RD zostały policzone informacyjnie przez autorów analizy.

b) W badaniu klinicznym raportowane jako przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej (ang. *Intensive Care Unit*).

6.2.2. Hospitalizacje

Odsetki dzieci, wymagających hospitalizacji z powodu RSV w badaniu MEDLEY były porównywalne pomiędzy ramionami NIR i PAL, a różnice nie były istotne statystycznie niezależnie od typu RSV czy analizowanej kohorty tj. dzieci urodzonych ≤35 tyg. i dzieci z CLD/CHD. Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do RSV wymagających hospitalizacji - MEDLEY

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p*	
Z powodu RSV							
Ogółem	151	2/616 (<1)	2/309 (1)	0,50 [0,07; 3,54]	-0,003 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	151-360	1/593 (<1)	0/293 (0)	1,48 [0,06; 36,34]	0,002 [-0,005; 0,01]	nd	[40]
	361	3/616 (1)	2/309 (1)	0,75 [0,13; 4,48]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]

Kohorta	OŚ [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p ^a	
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151-360	1/389 (<1)	0/198 (0)	1,53 [0,06; 37,41]	0,003 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	361	1/407 (<1)	0/208 (0)	1,54 [0,06; 37,56]	0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
CLD/CHD	151	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd	[40]
	151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd	[40]
Z powodu RSV – typ A							
Ogółem	151	2/616 (<1)	0/309 (0)	2,51 [0,12; 52,17]	0,003 [-0,003; 0,01]	nd	[40]
	151-360	1/593 (<1)	0/293 (0)	1,48 [0,06; 36,34]	0,002 [-0,005; 0,01]	nd	[40]
	361	3/616 (1)	0/309 (0)	3,52 [0,18; 67,87]	0,005 [-0,003; 0,01]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
	151-360	1/389 (<1)	0/198 (0)	1,53 [0,06; 37,41]	0,003 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
	361	1/407 (<1)	0/208 (0)	1,54 [0,06; 37,56]	0,002 [-0,01; 0,01]	nd	[40]
CLD/CHD	151	2/209 (1)	0/101 (0)	2,43 [0,12; 50,12]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd	[40]
	151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	2/209 (1)	0/101 (0)	2,43 [0,12; 50,12]	0,01 [-0,01; 0,03]	nd	[40]
Związana z RSV – typ B							
Ogółem	151	0/616 (0)	2/309 (1)	0,10 [0,005; 2,09]	-0,01 [-0,02; 0,004]	nd	[40]
	151-360	0/593 (0)	0/293 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	0/616 (0)	2/309 (1)	0,10 [0,005; 2,09]	-0,01 [-0,02; 0,004]	nd	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
	151-360	0/389 (0)	0/198 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd	[40]
CLD/CHD	151	0/209 (0)	2/101 (2)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,02 [-0,05; 0,01]	nd	[40]
	151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd	[40]
	361	0/209 (0)	2/101 (2)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,02 [-0,05; 0,01]	nd	[40]

a) Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu MEDLEY było bezpieczeństwo, natomiast skuteczność analizowana była wyłącznie opisowo, a wartości RR i RD zostały policzone informacyjnie przez autorów analizy.

6.2.3. Przeciwciała przeciwlkowe

Odsetek dzieci, u których wykryto przeciwciała przeciwlkowe był wyższy w ramieniu PAL niż w grupie NIR, a różnica ta była znamienna statystycznie. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu obecności przeciwciał przeciwlkowych - MEDLEY

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^a	
Ogółem	151	2/483 (<1)	9/251 (4)	0,12 [0,03; 0,53]	32 [19; 125]	0,006	[39]

a) Obliczono na podstawie dostępnych danych

6.2.4. Potwierdzone zakażenia RSV

Wyniki z badania MEDLEY (dla sezonu 1 i 2) w zakresie punktu końcowego potwierdzone zakażenia RSV, ujęto w tabeli poniżej.

Tabela 34. Potwierdzone zakażenia RSV - NIR vs PAL- MEDLEY (Turffy 2024)

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^a	
I sezon							
Ogółem	151	12/616 (1,9)	10/309 (3,2)	0,58 [0,23; 1,41]	nd	0,225	[41]
II sezon							
Ogółem	1-151 dzień	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[41]
	152-361 dzień*	1/180 (0,6)	1/42 (2,4)	0,23 [0,02; 3,67]	nd	0,300	[41]

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu MEDLEY było bezpieczeństwo, natomiast skuteczność analizowana była wyłącznie opisowo, oszacowania tu przedstawione zostały przeprowadzone w oparciu o dostępne dane; kalkulacje przeprowadzone dla okresu 151-361 dni drugiego sezonu są zbliżne dla drugiego sezonu ogółem (tj. dni 1-361)

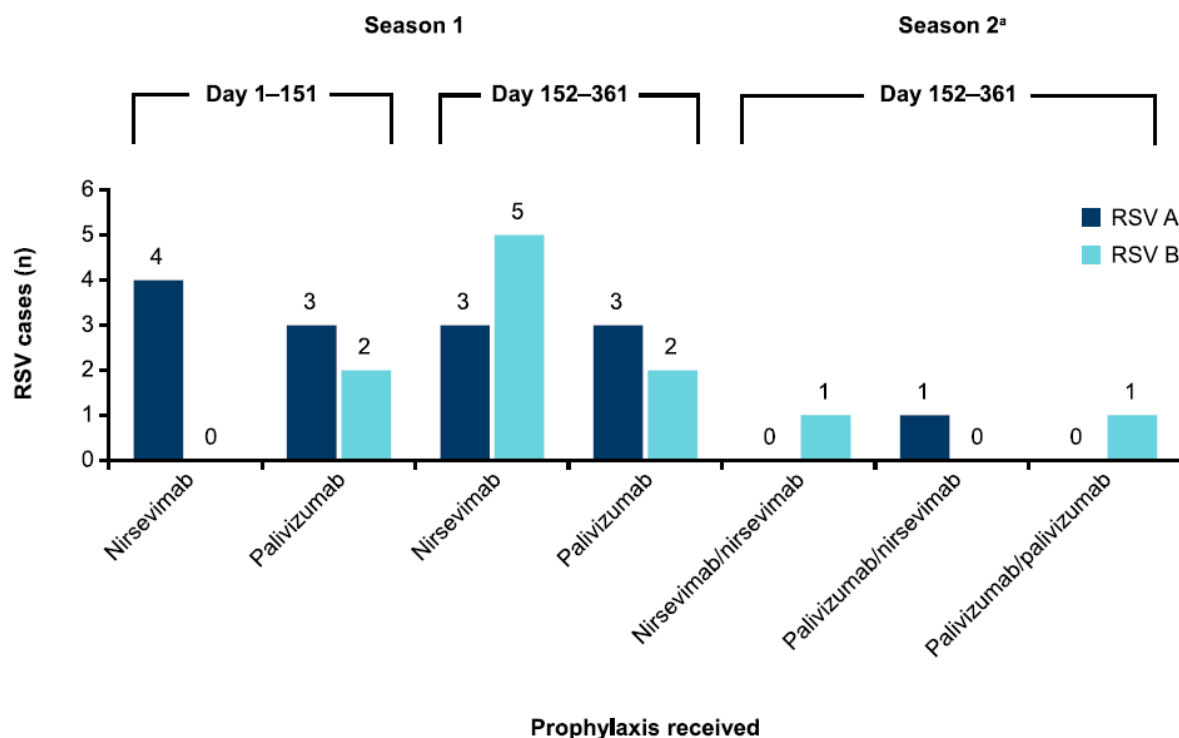
Przypadki potwierdzonego zakażenia wirusem RSV zaobserwowano u 1,9% (n=12/616) pacjentów, którzy otrzymali nirsewimab i u 3,2% (n=10/309) dzieci immunizowanych paliwizumabem w sezonie 1. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami.

Spośród 22 przypadków w sezonie 1, 9 przypadków wystąpiło w okresie pobierania próbek od 1. do 151. dnia (4 przypadki u biorców NIR [wszystkie RSV A] i 5 przypadków u biorców PAL [3 RSV A, 2 RSV B]), a 13 przypadków wystąpiło w okresie pobierania próbek od 152. do 361. dnia (8 przypadków u biorców NIR [3 RSV A, 5 RSV B] i 5 przypadków u biorców PAL [3 RSV A, 2 RSV B]). Dwa przypadki eksploracyjne zakażenia RSV A zaobserwowano u biorców paliwizumabu w sezonie 1, od 1. do 151. dnia, przy czym wszystkie pozostałe przypadki w tym okresie pobierania próbek spełniały definicję protokołu MA RSV LRTI.

W każdej z dwu rozpatrywanych grup sezonu 2 odnotowano pojedynczy przypadek zakażenia RSV, co stanowiło 0,5% (n=1/180) uczestników w grupie nirsewimab/nirsewimab, i 2,4% (n=1/42) uczestników w grupie paliwizumab/paliwizumab. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami. Wszystkie przypadki zaobserwowane w sezonie 2 wystąpiły w okresie pobierania próbek od 152 do 361 dnia, z 1 przypadkiem RSV B zarówno w grupie NIR/NIR jak i PAL/PAL.

Odsetki dzieci, u których odnotowano potwierdzone zakażenie RSV były zatem niższe (choć w sposób nieistotny statystycznie) w ramieniu NIR w porównaniu z ramieniem PAL zarówno w sezonie 1 jak i sezonie 2. Na poniższym wykresie w sposób graficzny przedstawiono wyniki dotyczące potwierdzonych przypadków RSV.

Wykres 16. Przegląd potwierdzonych przypadków RSV według podtypu antygenowego RSV, okresu pobierania próbek oraz interwencji w sezonie 1 i 2 - badanie MEDLEY (Tuffy 2024)



a) Nie zaobserwowano żadnych przypadków zakażenia RSV w okresie pobierania próbek od 1. do 151. dnia Sezonu 2.

6.3. Bezpieczeństwo

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania *MEDLEY* było bezpieczeństwo i tolerancja NIR do 360 dni po iniekcji (wg kryteriów NCI-CTCAE), oceniane jako częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich i specjalnego zainteresowania oraz nowych epizodów choroby przewlekłej.

Analiza profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane (AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, AEs ≥ 3 . stopnia nasilenia, AEs ≥ 3 . stopnia nasilenia związane z leczeniem, AE pojawiające się ≤ 1 dnia po przyjęciu dawki, AE pojawiające się ≤ 7 dni po przyjęciu dawki, AE specjalnego zainteresowania, SAE ogółem, SAE związane z leczeniem, SAE i/lub AE ≥ 3 . stopnia nasilenia, AE związane z COVID-19, zgony ogółem, AE prowadzące do zgonu, zgony związane z leczeniem, nowy epizod choroby przewlekłej, nowy epizod choroby przewlekłej związany z leczeniem, reakcje skórne związane z leczeniem, poszczególne AEs);
- Utrata z badania (ogółem, z powodu zgonu, z powodu utraty z okresu obserwacji, z powodu wycofania zgody, z powodu COVID-19, z innego powodu).

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

6.3.1. Zdarzenia niepożądane

Pomiędzy ramionami NIR i PAL (w sezonie 1) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka AE ogółem, AE specjalnego zainteresowania, SAE ogółem czy nowych epizodów choroby przewlekłej, które stanowiły I-rzędowy punkt końcowy w badaniu MEDLEY. Zarówno wśród dzieci, które otrzymały NIR, jak i PAL nie wystąpił żaden zgon związany z leczeniem (Tabela 34). Szczegółowe przyczyny zgonów w przedstawiono w rozdziale 16.3 (Tabela 114).

Wyniki bezpieczeństwa NIR i PAL (w sezonie 1) raportowano także w podgrupie dzieci urodzonych <29 tyg., a także w podgrupie dzieci z CHD/CLD wykazując, że stosowanie NIR wiązało się z istotnie statystycznie niższym niż w ramieniu PAL ryzykiem zapalenia jamy gardłowo-nosowej w podgrupie dzieci urodzonych <29 tyg., a także dzieci z CLD. Dla pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami NIR i PAL.

W sezonie 2 nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy NIR i PLA (odsetki były w większości przypadków bardzo zbliżone pomiędzy ramionami), stosowanymi w populacji dzieci z o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu RSV, w zakresie następujących punktów końcowych: AE ogółem, AE zw. z leczeniem (brak zdarzeń w obu grupach), AE ≥ 3 . stopnia, SAE ogółem, AE prowadzące do zgonu (brak zdarzeń w obu grupach), AE specjalnego zainteresowania (brak zdarzeń w obu grupach) oraz AE zw. z COVID-19.

Tabela 35. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – MEDLEY – sezon 1

Punkt końcowy	Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
AE ogółem	Ogółem	≥ 151	416/614 (68)	206/304 (68)	1,00 [0,91; 1,10]	-0,0001 [-0,06; 0,06]	[40]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	268/406 (66)	134/206 (65)	1,01 [0,90; 1,15]	0,01 [-0,07; 0,09]	[40]
	CLD/CHD	361	148/208 (71)	72/98 (74)	0,97 [0,84; 1,12]	-0,02 [-0,13; 0,08]	[40]
AE zw. z leczeniem	Ogółem	≥ 151	10/614 (2)	6/304 (2)	0,83 [0,30; 2,25]	-0,003 [-0,02; 0,02]	[40]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	6/406 (2)	4/206 (2)	0,76 [0,22; 2,67]	-0,005 [-0,03; 0,02]	[40]
	CLD/CHD	361	4/208 (2)	2/98 (2)	0,94 [0,18; 5,06]	-0,001 [-0,03; 0,03]	[40]
AE ≥ 3 . stopnia	Ogółem	≥ 151	44/614 (7)	20/304 (7)	1,09 [0,65; 1,81]	0,01 [-0,03; 0,04]	[40]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	14/406 (3)	7/206 (3)	1,01 [0,42; 2,48]	0,001 [-0,03; 0,03]	[40]
	CLD/CHD	361	30/208 (14)	13/98 (13)	1,09 [0,59; 1,99]	0,01 [-0,07; 0,09]	[40]
AE ≥ 3 . stopnia zw. z leczeniem	Ogółem	≥ 151	0/614 (0)	0/304 (0)	nd	nd	[40]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	0/406 (0)	0/206 (0)	nd	nd	[40]
	CLD/CHD	361	0/208 (0)	0/98 (0)	nd	nd	[40]
AE pojawiające się ≤ 1 dnia	Ogółem	≥ 151	30/614 (5)	13/304 (4)	1,14 [0,60; 2,16]	0,01 [-0,02; 0,03]	[40]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	21/406 (5)	9/206 (4)	1,18 [0,55; 2,54]	0,01 [-0,03; 0,04]	[40]
	CLD/CHD	361	9/208 (4)	4/98 (4)	1,06 [0,33; 3,36]	0,002 [-0,05; 0,05]	[40]

Punkt końcowy	Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
po przyjęciu dawki							
AE pojawiające się ≤7 dni po przyjęciu dawki	Ogółem	≥151	151/614 (25)	78/304 (26)	0,96 [0,76; 1,21]	-0,01 [-0,07; 0,05]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	103/406 (25)	50/206 (24)	1,05 [0,78; 1,40]	0,01 [-0,06; 0,08]	[40]
	CLD/CHD	361	48/208 (23)	26/98 (29)	2,48 [0,12; 51,49]	0,003 [-0,004; 0,01]	[40]
AE specjalnego zainteresowania ^a	Ogółem	≥151	2/614 (<1) ^b	0/304 (0)	2,48 [0,12; 51,49]	0,003 [-0,004; 0,01]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	1/406 (<1) ^b	0/206 (0)	1,53 [0,06; 37,29]	0,002 [-0,01; 0,01]	[40]
	CLD/CHD	361	1/208 (1) ^b	0/98 (0)	1,42 [0,06; 34,57]	0,005 [-0,01; 0,02]	[40]
SAE ogółem	Ogółem	≥151	68/614 (11)	31/304 (10)	1,09 [0,73; 1,62]	0,01 [-0,03; 0,05]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	28/406 (7)	11/206 (5)	1,29 [0,66; 2,54]	0,02 [-0,02; 0,05]	[40]
	CLD/CHD	361	40/208 (19)	20/98 (20)	0,94 [0,58; 1,52]	-0,01 [-0,11; 0,08]	[40]
SAE zw. z leczeniem	Ogółem	≥151	0/614 (0)	0/304 (0)	nd	nd	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	0/406 (0)	0/206 (0)	nd	nd	[40]
	CLD/CHD	361	0/208 (0)	0/98 (0)	nd	nd	[40]
SAE i/lub AE ≥3. stopnia	Ogółem	≥151	73/614 (12)	32/304 (11)	1,13 [0,76; 1,67]	0,01 [-0,03; 0,06]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	28/406 (7)	11/206 (5)	1,29 [0,66; 2,54]	0,02 [-0,02; 0,05]	[40]
	CLD/CHD	361	45/208 (22)	21/98 (21)	1,01 [0,64; 1,60]	0,002 [-0,10; 0,10]	[40]
AE zw. z COVID-19	Ogółem	≥151	10/614 (2)	2/304 (1)	2,48 [0,55; 11,23]	0,01 [-0,004; 0,02]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	8/406 (2)	1/206 (1)	4,06 [0,51; 32,23]	0,01 [-0,002; 0,03]	[40]
	CLD/CHD	361	2/208 (1)	1/98 (1)	0,94 [0,09; 10,27]	-0,001 [-0,02; 0,02]	[40]
Zgony ogółem	Ogółem	≥151	5/614 (1)	1/304 (1)	2,48 [0,29; 21,10]	0,005 [-0,005; 0,01]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	2/406 (1)	0/206 (0)	2,54 [0,12; 52,73]	0,005 [-0,01; 0,02]	[40]
	CLD/CHD	361	3/208 (1)	1/98 (1)	1,41 [0,15; 13,42]	0,004 [-0,02; 0,03]	[40]
AE prowadzące do zgonu	Ogółem	≥151	5/614 (1)	1/304 (<1)	2,48 [0,29; 21,10]	0,005 [-0,005; 0,01]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	2/406 (1)	0/206 (0)	2,54 [0,12; 52,73]	0,005 [-0,01; 0,02]	[40]
	CLD/CHD	361	3/208 (1)	1/98 (1)	1,41 [0,15; 13,42]	0,004 [-0,02; 0,03]	[40]
Zgony zw. z leczeniem	Ogółem	≥151	0/614 (0)	0/304 (0)	nd	nd	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	0/406 (0)	0/206 (0)	nd	nd	[40]
	CLD/CHD	361	0/208 (0)	0/98 (0)	nd	nd	[40]
	Ogółem	≥151	2/614 (<1)	0/304 (0)	2,48 [0,12; 51,49]	0,003 [-0,004; 0,01]	[40]

Punkt końcowy	Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Nowy epizod choroby przewlekłej	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	1/406 (<1)	0/206 (0)	1,53 [0,06; 37,29]	0,002 [-0,01; 0,01]	[40]
	CLD/CHD	361	1/208 (1)	0/98 (0)	1,42 [0,06; 34,57]	0,005 [-0,01; 0,02]	[40]
Nowy epizod choroby przewlekłej zw. z leczeniem	Ogółem	≥151	0/614 (0)	0/304 (0)	nd	nd	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	0/406 (0)	0/206 (0)	nd	nd	[40]
	CLD/CHD	361	0/208 (0)	0/98 (0)	nd	nd	[40]
Reakcje skórne zw. z leczeniem	Ogółem	≥151	2/614 (<1)	2/304 (1)	0,50 [0,07; 3,50]	-0,003 [-0,01; 0,01]	[40]
	Dzieci ur. ≤35 tyg.	361	1/406 (<1)	1/206 (1)	0,51 [0,03; 8,07]	-0,002 [-0,01; 0,01]	[40]
	CLD/CHD	361	1/208 (1)	1/98 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,01 [-0,03; 0,02]	[40]

a) AE specjalnego zainteresowania: nadwrażliwość, choroba kompleksów immunologicznych, trombocytopenia.

b) AE specjalnego zainteresowania w grupie NIR stanowiły: trombocytopenia indukowana heparyną (1 pacjent w kohorcie CLD/CHD, wysypka grudkowo-plamista (1 pacjent w kohorcie dzieci ur. ≤35 tyg.).

Tabela 36. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – MEDLEY – sezon 2

Punkt końcowy		Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH [95% CI]*	p*	
AE ogółem	W całym okresie obserwacji	CLD/ CHD	≥150	126/180 (70,0)	29/42 (69,0)	1,01 [0,81; 1,27]	nd	0,905	[42]
	≤1 dnia po przyjęciu 1. dawki	CLD/ CHD	≥150	2/180 (1,1)	0/42 (0,0)	3,47 [0,03; 360,15]	nd	0,600	[42]
	≤3 dnia po przyjęciu 1. dawki	CLD/ CHD	≥150	4/180 (2,2)	0/42 (0,0)	5,93 [0,06; 579,59]	nd	0,446	[42]
	≤7 dnia po przyjęciu 1.dawki	CLD/ CHD	≥150	7/180 (3,9)	2/42 (4,8)	0,82 [0,18; 3,79]	nd	0,796	[42]
	≤14 dnia po przyjęciu 1. dawki	CLD/ CHD	≥150	28/180 (15,6)	9/42 (21,4)	0,73 [0,37; 1,42]	nd	0,350	[42]
	≤30 dnia po przyjęciu 1. dawki	CLD/ CHD	≥150	54/180 (30,0)	11/42 (26,2)	1,15 [0,66; 1,99]	nd	0,631	[42]
AE zw. z leczeniem		CLD/ CHD	≥150	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]
AE ≥3. stopnia	W całym okresie obserwacji	CLD/ CHD	≥150	14/180 (7,8)**	1/42 (2,4)**	3,27 [0,44; 24,16]	nd	0,246	[42]
	≤1 dnia po przyjęciu 1. dawki	CLD/ CHD	≥150	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]
	≤3 dnia po przyjęciu 1. dawki	CLD/ CHD	≥150	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]
	≤7 dnia po przyjęciu 1.dawki	CLD/ CHD	≥150	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]

Punkt końcowy	Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH [95% CI]*	p*	
≤14 dnia po przyjęciu 1. dawki	CLD/CHD	≥150	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]
	CLD/CHD	≥150	3/180 (1,7)	1/42 (2,4)	0,70 [0,08; 6,56]	nd	0,755	[42]
SAE ogółem	CLD/CHD	≥150	17/180 (9,4)^	0/42 (0,0)	21,97 [0,24; 2012,66]	nd	0,180	[42]
	CLD/CHD	≥150	4/180 (2,2)	0/42 (0,0)	5,93 [0,06; 579,59]	nd	0,446	[42]
AE prowadzące do zgonu	CLD/CHD	≥150	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]
AE specjalnego zainteresowania*	CLD/CHD	≥150	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]
AE zw. z COVID-19	CLD/CHD	≥150	13/180 (7,2)	5/42 (11,9)	0,61 [0,23; 1,61]	nd	0,315	[42]
	CLD/CHD	≥150	3/180 (1,7)	0/42 (0,0)	4,7 [0,05; 469,71]	nd	0,510	[42]

a) AE specjalnego zainteresowania: nadwrażliwość typu (anafilaksja), choroba kompleksów immunologicznych, trombocytopenia.

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **w ramieniu NIR: zaburzenia serca (n=2), zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne (n=1), zaburzenia żółdkowo-jelitowe (n=2), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=1), infekcje i infestacje (n=10), zaburzenia naczyniowe (n=1) i w ramieniu PAL: infekcja i infestacja (n=1); *w tym: zaburzenia serca (n=1), zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne (n=1), zaburzenia żółdkowo-jelitowe (n=2), infekcje i infestacje (n=13), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (n=1), zaburzenia nerek i dróg moczowych (n=1), zaburzenia naczyniowe (n=1)

Tabela 37. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u ≥10%* pacjentów w jednej z grup – MEDLEY – sezon 1

Punkt końcowy	Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zaburzenia żółdkowo-jelitowe	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	31/128 (24)	20/68 (29)	0,82 [0,51; 1,33]	-0,05 [-0,18; 0,08]	[39]
	CHD ^a	361	26/70 (37)	11/33 (33)	1,11 [0,63; 1,97]	0,04 [-0,16; 0,23]	[39]
	CLD ^a	361	38/147 (26)	13/68 (19)	1,35 [0,77; 2,37]	0,07 [-0,05; 0,18]	[39]
Zaparcia	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	8/128 (6)	8/68 (12)	0,53 [0,21; 1,35]	-0,06 [-0,14; 0,03]	[39]
	CHD ^a	361	12/70 (17)	3/33 (9)	1,89 [0,57; 6,23]	0,08 [-0,05; 0,21]	[39]
	CLD ^a	361	10/147 (7)	6/68 (9)	0,77 [0,29; 2,03]	-0,02 [-0,10; 0,06]	[39]
Biegunka	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	2/128 (2)	2/68 (3)	0,53 [0,08; 3,69]	-0,01 [-0,06; 0,03]	[39]
	CHD ^a	361	5/70 (7)	4/33 (12)	0,59 [0,17; 2,05]	-0,05 [-0,18; 0,08]	[39]
	CLD ^a	361	bd ^d	bd ^d	nd	nd	[39]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	24/128 (19)	9/68 (13)	1,42 [0,70; 2,87]	0,06 [-0,05; 0,16]	[39]
	CHD ^a	361	18/70 (26)	7/33 (21)	1,21 [0,56; 2,61]	0,05 [-0,13; 0,22]	[39]
	CLD ^a	361	17/147 (12)	7/68 (10)	1,12 [0,49; 2,58]	0,01 [-0,08; 0,10]	[39]

Punkt końcowy	Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Gorączka	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	16/128 (13)	6/68 (9)	1,42 [0,58; 3,45]	0,04 [-0,05; 0,13]	[39]
	CHD ^a	361	13/70 (19)	3/33 (9)	2,04 [0,62; 6,68]	0,09 [-0,04; 0,23]	[39]
	CLD ^a	361	12/147 (8)	4/68 (6)	1,39 [0,46; 4,15]	0,02 [-0,05; 0,09]	[39]
Infekcje i infestacje	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	68/128 (53)	36/68 (53)	1,00 [0,76; 1,32]	0,002 [-0,14; 0,15]	[39]
	CHD ^a	361	43/70 (61)	19/33 (58)	1,07 [0,75; 1,51]	0,04 [-0,17; 0,24]	[39]
	CLD ^a	361	67/147 (46)	33/68 (49)	0,94 [0,69; 1,27]	-0,03 [-0,17; 0,11]	[39]
Zapalenie błony śluzowej nosa	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	26/128 (20)	11/68 (16)	1,26 [0,66; 2,38]	0,04 [-0,07; 0,15]	[39]
	CHD ^a	361	6/70 (9)	1/33 (3)	2,83 [0,35; 22,55]	0,06 [-0,03; 0,14]	[39]
	CLD ^a	361	19/147 (13)	6/68 (9)	1,46 [0,61; 3,50]	0,04 [-0,05; 0,13]	[39]
Choroba górnych dróg oddechowych	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	18/128 (14)	9/68 (13)	1,06 [0,50; 2,24]	0,01 [-0,09; 0,11]	[39]
	CHD ^a	361	13/70 (19)	9/33 (27)	0,68 [0,32; 1,43]	-0,09 [-0,26; 0,09]	[39]
	CLD ^a	361	19/147 (13)	8/68 (12)	1,10 [0,51; 2,38]	0,01 [-0,08; 0,11]	[39]
Zapalenie jamy gardłowo- nosowej	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	10/128 (8)	13/68 (19)	0,41 [0,19; 0,88]	NNT = 9 [5; 116]	[39]
	CHD ^a	361	4/70 (6)	2/33 (6)	0,94 [0,18; 4,89]	-0,003 [-0,10; 0,09]	[39]
	CLD ^a	361	14/147 (10)	16/68 (24)	0,40 [0,21; 0,78]	NNT = 8 [4; 35]	[39]
Urazy, zatrucia i powiktania proceduralne	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	10/128 (8)	7/68 (10%)	0,76 [0,30; 1,90]	-0,02 [-0,11; 0,06]	[39]
	CHD ^a	361	8/70 (11)	3/33 (9)	1,26 [0,36; 4,44]	0,02 [-0,10; 0,15]	[39]
	CLD ^a	361	9/147 (6)	10/68 (15)	0,42 [0,18; 0,98]	-0,09 [-0,18; 0,01]	[39]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	20/128 (16)	13/68 (19)	0,82 [0,43; 1,54]	-0,03 [-0,15; 0,08]	[39]
	CHD ^a	361	27/70 (39)	7/33 (21)	1,82 [0,88; 3,74]	0,17 [-0,01; 0,35]	[39]
	CLD ^a	361	20/147 (14)	10/68 (15)	0,93 [0,46; 1,87]	-0,01 [-0,11; 0,09]	[39]
Wysypka	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	2/128 (2)	2/68 (3)	0,53 [0,08; 3,69]	-0,01 [-0,06; 0,03]	[39]
	CHD ^a	361	8/70 (11)	2/33 (6)	1,89 [0,42; 8,39]	0,05 [-0,06; 0,16]	[39]
	CLD ^a	361	4/147 (3)	3/68 (4)	0,62 [0,14; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,04]	[39]
Zaburzenia serca	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	2/128 (2)	1/68 (2)	1,06 [0,10; 11,51]	0,001 [-0,03; 0,04]	[39]
	CHD ^a	361	7/70 (10)	8/33 (24)	0,41 [0,16; 1,04]	-0,14 [-0,30; 0,02]	[39]
	CLD ^a	361	0/147 (0)	0/68 (0)	nd	nd	[39]
Nieprawidłowość ci	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	3/128 (2)	1/68 (2)	1,59 [0,17; 15,03]	0,01 [-0,03; 0,05]	[39]

Punkt końcowy	Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
w badaniach laboratoryjnych	CHD ^a	361	11/70 (16)	4/33 (12)	1,30 [0,45; 3,77]	0,04 [-0,10; 0,18]	[39]
	CLD ^a	361	5/147 (3)	1/68 (2)	2,31 [0,28; 19,42]	0,02 [-0,02; 0,06]	[39]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dzieci ur. <29 tyg ^b	361	18/128 (14)	9/68 (13)	1,06 [0,50; 2,24]	0,01 [-0,09; 0,11]	[39]
	CHD ^a	361	16/70 (23)	8/33 (24)	0,94 [0,45; 1,96]	-0,01 [-0,19; 0,16]	[39]
	CLD ^a	361	18/147 (12)	6/68 (9)	1,39 [0,58; 3,34]	0,03 [-0,05; 0,12]	[39]

a) Założenie przyjęte przez autorów analizy.

b) Obejmuje wszystkie dzieci urodzone <29 tyg., zarówno z kohorty dzieci urodzonych <35 tyg., jak i dzieci z kohorty CHD/CLD.

c) Dzieci z zarówno CHD i CLD uwzględniane były zarówno w podgrupie CHD, jak i CLD.

d) AE wystąpiło u 4 pacjentów w jednym z ramion, jednak w celu utrzymania zasłepienia badania nie podano, w której grupie.

6.3.2. Utrata z badania

Odsetki pacjentów utraconych z badania *MEDLEY* były bardzo niskie w obu grupach. Przyczyny utraty także były porównywalne pomiędzy ramionami badania zarówno w sezonie 1 jak i sezonie 2 stosowania nirsewimabu lub paliwizumabu w populacji o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu RSV.

Tabela 38. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do utraty pacjentów z badania *MEDLEY* – sezon 1

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ogółem						
Ogółem	151	44/616 (7)	25/309 (8)	0,88 [0,55; 1,41]	-0,01 [-0,05; 0,03]	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	29/407 (7)	17/208 (8)	0,87 [0,49; 1,55]	-0,01 [-0,06; 0,03]	[40]
CLD/CHD	151	15/209 (7)	8/101 (8)	0,91 [0,40; 2,07]	-0,01 [-0,07; 0,06]	[40]
Z powodu zgonu						
Ogółem	151	5/616 (<1)	1/309 (<1)	2,51 [0,29; 21,37]	0,005 [-0,005; 0,01]	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	2/407 (<1)	0/208 (0)	2,56 [0,12; 53,11]	0,005 [-0,01; 0,01]	[40]
CLD/CHD	151	3/209 (1)	1/101 (1)	1,45 [0,15; 13,76]	0,004 [-0,02; 0,03]	[40]
Z powodu utraty z okresu obserwacji						
Ogółem	151	7/616 (1)	1/309 (<1)	3,51 [0,43; 28,41]	0,01 [-0,002; 0,02]	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	4/407 (1)	0/208 (0)	4,61 [0,25; 85,22]	0,01 [-0,002; 0,02]	[40]
CLD/CHD	151	3/209 (1)	1/101 (1)	1,45 [0,15; 13,76]	0,004 [-0,02; 0,03]	[40]
Z powodu wycofania zgody						
Ogółem	151	28/616 (5)	17/309 (6)	0,83 [0,46; 1,49]	-0,01 [-0,04; 0,02]	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	19/407 (5)	13/208 (6)	0,75 [0,38; 1,48]	-0,02 [-0,05; 0,02]	[40]
CLD/CHD	151	9/209 (4)	4/101 (4)	1,09 [0,34; 3,45]	0,003 [-0,04; 0,05]	[40]

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Z powodu COVID-19						
Ogółem	151	0/616 (0)	2/309 (<1)	0,10 [0,005; 2,09]	-0,01 [-0,02; 0,004]	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	2/208 (1)	0,10 [0,005; 2,12]	-0,01 [-0,02; 0,01]	[40]
CLD/CHD	151	0/209 (0)	0/101 (0)	nd	nd	[40]
Z innego powodu						
Ogółem	151	4/616 (<1)	4/309 (1)	0,50 [0,13; 1,99]	-0,01 [-0,02; 0,01]	[40]
Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	4/407 (1)	2/208 (1)	1,02 [0,19; 5,53]	0,0002 [-0,02; 0,02]	[40]
CLD/CHD	151	0/209 (0)	2/101 (2)	0,10 [0,005; 2,00]	-0,02 [-0,05; 0,01]	[40]

Tabela 39. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do utraty pacjentów z badania MEDLEY – sezon 2

Kohorta	OB [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL			Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	p*	
Ogółem							
CLD/CHD	1-151 dzień	4/180 (2,2)	2/42 (4,8)	0,47 [0,09; 2,46]	nd	0,369	[42]
	152-361 dzień	2/174 (1,1)	0/40 (0,0)	3,46 [0,03; 368,84]	nd	0,602	[42]
Z powodu wycofania zgody							
CLD/CHD	1-151 dzień	3/180 (1,7)	1/42 (2,4)	0,70 [0,08; 6,56]	nd	0,755	[42]
	152-361 dzień	0/174 (0,0)	0/40 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)			[42]
Z innego powodu							
CLD/CHD	1-151 dzień	1/180 (0,6)	1/42 (2,4)	0,23 [0,02; 3,66]	nd	0,300	[42]
	152-361 dzień	2/174 (1,1)	0/40 (0,0)	3,46 [0,03; 368,84]	nd	0,602	[42]

7. Analiza efektywności klinicznej nirsewimab vs. Abrysvo (analiza pośrednia)

7.1. Cel i podejście

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną nirsewimabu względem szczepionki Abrysvo w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u noworodków, niemowląt i dzieci.

W przypadku braku takich badań, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], przeprowadzono odrębny przegląd systematyczny polegający na identyfikacji randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo podawania szczepionki Abrysvo, uwzględniając predefiniowane kryteria włączenia badań (PICOS). Celem takiego przeglądu jest ocena możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (placebo) lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*) z wykorzystaniem danych z badań *Griffin 2020* i *MELODY* (nirsewimab vs placebo).

W ramach przeglądu dostępnych publikacji dla Abrysvo, poszukiwano prób klinicznych najbardziej homogennych względem badań dla nirsewimabu, zarówno pod kątem metodologii, populacji docelowej, ocenianych punktów końcowych, jak i analizowanych okresów obserwacji, które umożliwiałyby przeprowadzenie porównania pośredniego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie III fazy z grupą kontrolną placebo i podwójnym zaślepieniem, tj. *MATISSE* (podtyp IIA wg AOTMiT) [53, 54, 55]. Do badania włączono kobiety w ciąży w wieku ≤ 49 lat, u których planowano podać szczepionkę Abrysvo w 24 do 36 tygodniu ciąży celem uodpornienia noworodków.

Ponadto zidentyfikowano także randomizowane badanie fazy IIb typu *double-blind* z kontrolną grupą placebo, tj. *Simoes 2022* [272]. W badaniu *Simoes 2022* porównano dwie dawki szczepionki Abrysvo: 120 mikrogramów (zgodna z ChPL) i 240 mikrogramów (niezgodna z ChPL) oraz placebo. Celem tego eksperymentu była ocena bezpieczeństwa (1 m-ąc i 24 m-ce po porodzie) – I-rzędowy punkt końcowy oraz immunogenności – II-rzędowy punkt końcowy. Ocena skuteczności szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u niemowląt stanowiła jedynie eksploracyjny punkt końcowy (zbliżony do definicji w badaniu *MATISSE*, odmienny od definicji w *Griffin 2020/MELODY*). Dysponując badaniem wyższej fazy (III), tj próbą *MATISSE* oraz faktem, iż kluczowy efekt zdrowotny (zapobieganie LRTI wywołanej przez RSV) oceniany był tylko eksploracyjnie (a nie jako I- lub II-rzędowy punkt, wraz z ograniczeniami metodologicznymi takiego faktu), badanie *Simoes 2022* zostało wykluczone z dalszych analiz, mających na celu porównanie efektywności nirsewimabu vs. szczepionki Abrysvo.

Reasumując, dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa uodpornienia nirsewimabem vs. szczepienie z użyciem Abrysvo, wybrano badania *Griffin 2020* i *MELODY* dla ramienia NIR oraz *MATISSE* dla ramienia Abrysvo.

7.2. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

W celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla nirsewimabu względem komparatora Abrysvo, w oparciu o zidentyfikowane badania kliniczne, przeprowadzono szczegółową analizę homogenności prób klinicznych, zarówno pod względem metodologicznym, jak i klinicznym.

Szczegółowe charakterystyki badań RCT włączonych do zestawienia danych znajdują się w załączniku – rozdział Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Poniższa tabela zawiera najważniejsze informacje dotyczące porównania charakterystyki populacji oraz badań włączonych do analizy pośredniej.

Tabela 40. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej: *Griffin 2020/MELODY* dla NIR vs PLC oraz *MATISSE* dla Abrysvo vs PLC

Parametr	<i>Griffin 2020/MELODY</i> - NIR	<i>MATISSE</i> - Abrysvo
Populacja	Noworodki i niemowlęta Wiek ciążowy w czasie porodu: średnia 32,7 tyg., 38% pacjentów to dzieci urodzone w ≥ 29 do < 32 tyg. (kryterium włączenia w badaniu <i>Griffin 2020</i>: zdrowe niemowlęta urodzone między 29 tyg. 0 dni a 34 tyg. 6 dni wieku ciążowego), ~88 % urodzone w ≥ 37 tyg. ciąży (kryterium włączenia w próbie <i>MELODY</i>: zdrowe niemowlęta urodzone w wieku ciążowym ≥ 35 tyg. 0 dni) Wiek w czasie podania nirsewimabu: średnia ~3,3 m-cy (<i>Griffin 2020</i>), ~3 m-ca (<i>MELODY</i>) Wiek dzieci w czasie oceny: 150 po iniekcji, czyli średnio 8-8,3 m-cy	Kobiety w ciąży (natomiast efekty zdrowotne z zakresu skuteczności oceniano głównie u noworodków) Abrysvo podane w 24-36 tyg. ciąży u matek (średnia: 30,8 tyg.) ~94% dzieci urodziło się w 37-42 tyg. ciąży) Wiek dzieci w czasie oceny: ocenę punktów końcowych przeprowadzono w 150 dni po porodzie (rozpatrywano również inne punkty czasowe – na potrzeby niniejszej analizy wybrano punkt odcięcia najbardziej zbliżony z danymi po stronie NIR), zatem wiek dzieci w czasie oceny: 5 m-cy
Punkty końcowe	Różnice w zakresie definicji zbieżnych (i/lub zbliżonych) punktów końcowych (LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji/ w ciągu 150 dni po porodzie, hospitalizacja z powodu RSV/z powodu RTI spowodowanych RSV/z powodu LRTI spowodowanych RSV, do 150 dni po iniekcji/ w ciągu 150 dni po porodzie); Znaczące różnice w wynikach ww. punktów końcowych w ramionach PLC w badaniach <i>Griffin 2020/MELODY</i> vs. <i>MATISSE</i> potwierdzają różnice metodologiczne i kliniczne porównywanych badań. W zakresie oceny bezpieczeństwa, większość punktów końcowych oceniano w niespójnym pomiędzy badaniami okresie obserwacji (czas oceny: 361 dni po iniekcji w badaniach dla NIR vs. 1 m-ąc lub 24 m-ca po porodzie). Jedynie dane dotyczące zgonów w badaniu <i>MATISSE</i> podano dla 12 miesięcznego okresu obserwacji. W badaniu dla Abrysvo na równi z wynikami uzyskiwanymi u noworodków, analizowano także parametry oceny profilu bezpieczeństwa u kobiet w ciąży.	
Interwencja (mechanizm działania/sposób dostarczenia/metoda uodpornienia)	Przeciwciało monoklonalne bezpośrednio podawane noworodkom/niemowlętom Czas rozpoczęcia uodpornienia: natychmiast po podaniu	Szczepionka, której podanie prowadzi do wytworzenia przeciwciał u matki, a następnie odbywa się ich transfer przez łożysko do jeszcze nienarodzonego dziecka (min. 2 tygodnie na wytworzenie i transfer); wykazano, że optymalny

Parametr	Griffin 2020/MELODY - NIR	MATISSE - Abrysvo
	Czas trwania ochrony wg ChPL: co najmniej 5 miesięcy	czas na przekazanie przeciwciał to ≥5 tyg. [23] (dzieci urodzone przed tym czasem mogą nie być dobrze uodpornione) Czas trwania ochrony wg ChPL: od urodzenia do 6 m.ż. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Na podstawie stwierdzonych heterogeniczności metodologicznych i klinicznych pomiędzy badaniami *Griffin 2020/MELODY* dla nirsewimabu, a próbą *MATISSE* dla szczepionki Abrysvo podjęto decyzję o przeprowadzeniu prostego zestawienia badań bez dostosowania. Klasyczna analiza pośrednia metodą Bucher'a (z analizą statystyczną dostępnych wyników) jest bowiem w tym przypadku niewiarygodna, a wnioski z niej płynące obarczone byłyby bardzo dużym ryzykiem błędu. [REDACTED]

7.3. Wyniki analizy pośredniej

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla wybranych zbliżonych (w definicji i czasie oceny) punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięte z badań *Griffin 2020/MELODY* dla ramienia nirsewimabu oraz *MATISSE* dla szczepionki Abrysvo.

Tabela 41. Zestawienie danych z badań *Griffin 2020/MELODY* dla ramienia NIR oraz *MATISSE* dla ramienia Abrysvo

Punkt końcowy	Badanie	NIR lub Abrysvo n/N (%)	PLC	Skuteczność (95% CI)
LRTI wymagające interwencji medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji/ Potwierdzone LRTI wymagające interwencji medycznej wywołane przez RSV występujące w ciągu 150 dni po urodzeniu	NIR (<i>Griffin 2020/MELODY</i>)	31/2579 (1,20)	80/1293 (6,19)	79,0% (68,5; 86,1)
	Abrysvo (<i>MATISSE</i>)	55/3585 (1,53)	110/3563 (3,09)	50,0% (30,3; 64,5)
LRTI wymagająca interwencji medycznej, związana z RSV, o ciężkim przebiegu do 150 dni od iniekcji/ Ciężka LRTI związana z RSV, wymagająca konsultacji lekarskiej, w ciągu 150 dni po porodzie	NIR (<i>Griffin 2020/MELODY</i>)	7/2579 (0,27)	28/1293 (2,17)	86,2% (68,1; 94,0)
	Abrysvo (<i>MATISSE</i>)	18/3585 (0,50)	61/3563 (1,71)	70,5% (49,4; 83,6)
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego (dowolny test RSV) do 150 dni po iniekcji/ Hospitalizacja związana z RSV po 150 dniach od porodu	NIR (<i>Griffin 2020/MELODY</i>)	17/1564 (1,09)	26/786 (3,31)	67,1 (39,7; 82)
	Abrysvo (<i>MATISSE</i>)	18/3585 (0,50)	42/3563 (1,18)	57,1 (23,9; 76,8)
Punkt końcowy	Badanie	NIR/Abrysvo n/N (%)	PLC	RR (95% CI)
Zgony ogółem w trakcie 361 dni obserwacji/12 m-cy follow-up	<i>Griffin 2020</i> **	2/969 (0,21)*	4/484 (0,83)*	0,25 (0,05; 1,36)
	Abrysvo (<i>MATISSE</i>)	7/3659 (0,19)*	14/3646 (0,38)	0,50 (0,20; 1,23)

*żaden z raportowanych zgonów nie był efektem przyjętej profilaktyki; **Jedynie z badania *Griffin 2020* dostępne są dane dla rocznego okresu obserwacji (w badaniu *MELODY follow-up* wynosił 511 dni)

Analiza porównawcza dla NIR vs. Abrysvo wskazuje, zarówno oceniana interwencja jak i komparator stanowią skuteczną względem braku profilaktyki (placebo) opcję zapobiegania chorobom dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV. Skuteczność uodpornienia z użyciem nirsewimabu kształtuje się na poziomie 79% w zakresie punktu końcowego LRTI wymagające interwencji medycznej z powodu potwierdzonego zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji, natomiast w przypadku szczepionki Abrysvo, której efektywność oceniano 150 dni po porodzie, skuteczność ta wynosi 50%. Porównując bezpośrednio odsetki wystąpienia analizowanych zdarzeń w ramionach NIR oraz Abrysvo, należy zauważyć niewielką różnicę pomiędzy porównywanymi metodami profilaktyki, odpowiednio 1,20% vs. 1,53%.

W przypadku punktu końcowego ciężka LRTI związana z RSV, skuteczność (względem placebo) oszacowano w badaniach dla NIR i Abrysvo odpowiednio na poziomie: 86,2% vs. 70,5%. Przy czym odsetki odnotowanych ciężkich LRTI wymagających interwencji medycznej, związanych z RSV wynosiły: 0,27% w grupie NIR oraz 0,50% w ramieniu Abrysvo.

Skuteczność nirsewimabu vs. PLC w zakresie punktu końcowego hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego (dowolny test RSV) do 150 dni po iniekcji wyniosła 67,1%, natomiast w przypadku szczepionki Abrysvo vs. PLC w analogicznym punkcie końcowym, tj. hospitalizacje związane z RSV po 150 dniach od porodu, skuteczność uodpornienia oszacowano na 57,1%. Odsetki pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV w trakcie 150 dni wynosiły 1,09% i 0,50% odpowiednio w ramionach z nirsewimabem oraz Abrysvo.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa jedynym zbieżnym (w długości okresu obserwacji) punktem końcowym były zgony, których wystąpienie raportowano u 0,21% w grupie NIR oraz 0,19% w ramieniu szczepionki Abrysvo.

Analizując powyższe dane należy pamiętać, o licznych heterogenicznościach metodologicznych i klinicznych pomiędzy badaniami *Griffin 2020/MELODY* dla nirsewimabu oraz *MATISSE* dla Abrysvo, a wnioskowanie dotyczące porównania efektywności ocenianej interwencji stosowanej u niemowląt względem komparatora tj. szczepionki Abrysvo wskazanej do podania u kobiet w ciąży, jest z tych przyczyn niewiarygodne.

8. Analiza efektywności klinicznej nirsewimabu w populacji dzieci z obniżoną odpornością – dane z dodatkowego badania *MUSIC*

Dzieci z niedoborem odporności narażone są na zwiększone ryzyko ciężkiego zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) wirusem RSV, co może prowadzić do przedłużonej hospitalizacji, intensywnej terapii i zgonu. W otwartym jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy *MUSIC* (NCT04484935) [56] oceniono bezpieczeństwo i farmakokinetykę nirsewimabu oraz jego skuteczność w zakresie zmniejszenia częstości wystąpienia LRTI z powodu RSV wymagającego interwencji medycznej (MA RSV LRTI), u dzieci z niedoborem odporności w wieku do 24 miesięcy, w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji. Mimo iż są to dane nieporównawcze, ujęto je w ramach niniejszej analizy z uwagi na ograniczony zakres dowodów naukowych dotyczących skuteczności nirsewimabu w populacji dzieci <24 m.ż. z ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia RSV.

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonego badania przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

8.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny punktu końcowego: LRTI z powodu RSV wymagającego interwencji medycznej (MA RSV LRTI).

Dodatkowo uwzględniono wyniki dla punktu końcowego obecność przeciwciał przeciwlękowych po podaniu NIR.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

8.1.1. LRTI z powodu RSV wymagająca interwencji medycznej

W badaniu *MUSIC* do 151. dnia, czyli okresu obserwacji, w którym potwierdzono skuteczność, nie odnotowano żadnych przypadków zdefiniowanego w protokole zakażenia dolnych dróg oddechowych wymagającego interwencji medycznej, wywołanego wirusem RSV. Jednak u 3 uczestników po 151. dniu wystąpiło zakażenie dolnych dróg oddechowych wywołane wirusem RSV typu MA, które nie spełniało definicji protokołu. 1 z nich wymagał hospitalizacji (u 2 nie stwierdzono obiektywnej miary ciężkości choroby, a u 1 odnotowano dodatni wynik testu łańcuchowej reakcji polimerazy odwrotnej transkryptazy RSV wykonanego w lokalnym laboratorium, który nie został potwierdzony w laboratorium centralnym). U żadnego z 3 uczestników nie zaobserwowano zwiększonego klirensu nirsewimabu. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. LRTI z powodu RSV wymagająca interwencji medycznej – nirsewimab (*MUSIC*)

Punkt końcowy	OB [dni]	NIR		Ref.
		N	n (%)	
MA RSV LRTI	1-151 dnia	100	0 (0)	[56]
	152-361 dnia	100	3 (3)*	[56]

*przypadki te nie spełniały definicji ujętej w protokole badania protokołu

8.1.2. Przeciwciała przeciwlkowe

U jedenastu (11%) uczestników badania *MUSIC* odnotowano wystąpienie przeciwciał przeciwlkowe (ADA) po podaniu nirsewimabu w trakcie 361 dni okresu obserwacji. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Obecności przeciwciał przeciwlkowych – nirsewimab (*MUSIC*)

Punkt końcowy	OB [dni]	NIR		Ref.
		N	n (%)	
Obecność przeciwciał przeciwlkowych	361	100	11 (11)	[56]

8.2. Bezpieczeństwo

Głównym celem badania *MUSIC* była ocena bezpieczeństwa i tolerancji nirsewimabu, w tym:

- zdarzeń niepożądanych (AE) pojawiających się w trakcie leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI; natychmiastowej nadwrażliwości [w tym anafilaksji], choroby kompleksów immunologicznych [np. zapalenie naczyń, zapalenie wsierdza, zapalenie nerwów, kłębuszkowe zapalenie nerek, choroba posurowicza, bóle stawów] lub małopłytkowość) oraz nowo występujących chorób przewlekłych (NOCD), w okresie 360 dni po podaniu nirsewimabu.

Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według stopnia nasilenia zgodnie z kryteriami terminologii National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 5.0, i kodowano zgodnie ze słownikiem medycznym Medical Dictionary for Regulatory Activities, wersja 25.0.

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

8.2.1. Zdarzenia niepożądane

W trakcie trwania badania *MUSIC* 81 (81,0%) dzieci doświadczyło zdarzeń niepożądanych.

U trzydziestu pięciu (35,0%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 . stopnia, z których większość wystąpiła > 30 dni po podaniu dawki ($n=24$, 24,0%). W ciągu 1 dnia od podania nirsewimabu u 6 uczestników raportowano wystąpienie TEAEs (gorączka $n=4$; ból brzucha $n=1$; wysypka $n=1$).

W ciągu 30 dni od immunizacji zdarzenia niepożądane odnotowano u 54 dzieci, z których najczęstszymi (zgłoszonymi u $> 4\%$ uczestników) były gorączka ($n=13$), infekcja górnych dróg oddechowych ($n=9$) i wymioty ($n=8$). Sześciu uczestników doświadczyło 8 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (gorączka $n=4$; ból brzucha $n=1$; rumień $n=1$; wysypka $n=2$); wszystkie były stopnia 1, z wyjątkiem 1 epizodu gorączki stopnia 2, które wystąpiło w ciągu 7 dni od podania NIR i ustąpiło w ciągu 3 dni od wystąpienia. U 32 pacjentów odnotowano ≥ 1 ciężkie AEs, a 31 (31,0%) doświadczyło ≥ 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego o nasileniu ≥ 3 ; nie zaobserwowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ani NOCD. Sześć AESI zgłoszono u 5 uczestników; wszystkie były zdarzeniami nadwrażliwości stopnia 1 ograniczonymi do zmian

skórnych (alergia pokarmowa n=2; alergia na środek kontrastowy n=1; pokrzywka n=2; rumień n=1), przy czym 1 uznano za związane z leczeniem (rumień). W trakcie trwania badania odnotowano 3 zgony, które nastąpiły w wyniku zakażenia dolnych dróg oddechowych innego niż RSV (test na RSV dał wynik ujemny; zaobserwowano paciorkowce Gram-dodatnie), wstrząsu septycznego (wyizolowano *Klebsiella pneumoniae*) i podejrzenia krwawienia z guza; zdarzeń tych nie uznano za związane z leczeniem.

Wyniki dotyczące częstości wystąpienia AEs przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych – nirsewimab (MUSIC)

Punkt końcowy		OB [dni]	NIR		Ref.
			N	n (%)	
AEs ogółem	W całym okresie obserwacji	361	100	81 (81,0)	[56]
	≤1 dnia po przyjęciu dawki			4 (4,0)	
	≤3 dnia po przyjęciu dawki			9 (9,0)	
	≤7 dnia po przyjęciu dawki			23 (23,0)	
	≤14 dnia po przyjęciu dawki			34 (34,0)	
	≤30 dnia po przyjęciu dawki			54 (54,0)	
AE zw. z leczeniem	W całym okresie obserwacji			6 (6,0)	
	≤1 dnia po przyjęciu dawki			3 (3,0)	
	≤3 dnia po przyjęciu dawki			5 (5,0)	
	≤7 dnia po przyjęciu dawki			6 (6,0)	
AE ≥3. stopnia nasilenia	W całym okresie obserwacji			35 (35,0)	
	≤1 dnia po przyjęciu 1. dawki			0 (0,0)	
	≤3 dnia po przyjęciu 1. dawki			1 (1,0)	
	≤7 dnia po przyjęciu 1.dawki			6 (6,0)	
	≤14 dnia po przyjęciu 1. dawki			8 (8,0)	
	≤30 dnia po przyjęciu 1. dawki			11 (11,0)	
AE zw. z leczeniem ≥3. stopnia nasilenia		0 (0,0)			
AE prowadzące do zgonu		3 (3,0)			
SAE ogółem		32 (32,0)			
SAE związane z leczeniem		0 (0,0)			

Punkt końcowy	OB [dni]	NIR		Ref.
		N	n (%)	
AE specjalnego zainteresowania*			5 (5,0)	
AE specjalnego zainteresowania związane z leczeniem*			1 (1,0)	
NOCD			0 (0,0)	

*w ocenie badacza

9. Ocena efektywności praktycznej

Dane dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego reprezentowane są przez szeroki zakres doniesień z rzeczywistej praktyki. Do niniejszego przeglądu dotyczącego efektywności praktycznej kwalifikowano tylko badania, w których, w ramieniu nirsewimabu włączono >5000 pacjentów (dotyczy populacji noworodków i niemowląt urodzonych w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV) lub >200 pacjentów (dotyczy dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby), z dostępnymi wynikami z zakresu skuteczności i/lub długotrwałego bezpieczeństwa. W wyniku wyszukiwania i selekcji dostępnych badań, w ramach niniejszej analizy uwzględniono **14 badań** oceniających efektywność praktyczną nirsewimabu w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV w rozpatrywanej populacji pacjentów.

Należy do nich 13 doniesień zawierające dane porównawcze dla NIR vs brak profilaktyki: *Ares-Gómez 2024* [70] (dostępne wyniki dla 1. i 2. sezonu - także dzieci z grupami ryzyka), *Barbas Del Buey 2024* [71], *Estrella-Porter 2024* [73] (do badania włączano także dzieci z grupami ryzyka), *Coma 2024* [72], *Ma 2025* [75], *Mallah 2024* [74], *Coma 2025* [76], *Hsaio 2025* [77], *Jabagi 2025b* [78], *Pelletier 2025* [79], *Perramon-Malavez 2025* [80], *Torres 2025* [81], *Razzini 2026* [82] oraz 1 doniesienie z danymi porównawczymi dla NIR vs Abrysvo: *Jabagi 2025* [83].

Analizie poddano główne efekty zdrowotne zaczerpnięte z ww. prób (spełniających kryteria w zakresie populacji, interwencji czy wielkości próby) ze szczególnym uwzględnieniem punktów końcowych związanych z infekcją wirusem RS. Uwzględnione dane typu RWD cechują się znaczną heterogenicznością w zakresie danych klinicznych i/lub definicji punktów końcowych.

Charakterystykę badań w zakresie metodologii oraz populacji pacjentów analizowanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 16.1.4.2. Ocenę wiarygodności zaprezentowanych badań przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 16.2.2.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniku z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa nirsewimabu.

Tabela 45. Ocena skuteczności dla porównania NIR vs. brak profilaktyki

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwen.	N	Osob o-lata	Zdarzenia	IRR (95% CI)	Skuteczność, % (95% CI)*
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV*	Ares-Gómez 2024 (NIRSE-GAL)	3 mies. (od 25 września do 31 grudnia, 2023 roku)	NIR	9408	1877,71	30	0,18 (0,10; 0,34)	82 (65,6; 90,2)
Brak NIR			851	207,03	16			
Ciężkie LRTI związane z RSV ze wspomaganie tlenowym*			NIR	9408	1877,71	15	0,13 (0,06; 0,31)	86,9 (69,1; 94,2)
Brak NIR			851	207,03	10			
Ciężkie LRTI związane z RSV z przyjęciem na oddział intensywnej terapii			NIR	9408	1877,71	10	NR	NR
Brak NIR			851	207,03	0			
Ciężkie LRTI związane z RSV z nieinwazyjną wentylacją mechaniczną			NIR	9408	1877,71	7	NR	NR
Brak NIR			851	207,03	0			
Ciężkie LRTI związane z RSV z nieinwazyjną wentylacją mechaniczną			NIR	9408	1877,71	0	NR	NR
Brak NIR			851	207,03	0			
Hospitalizacja z powodu LRTI z jakiegokolwiek przyczyny			NIR	9237	1861,84	150	0,31 (0,22; 0,44)	69,2 (55,9; 78)
Brak NIR			826	206,8	43			
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny*			NIR	9072	1840,74	289	0,34 (0,26; 0,44)	66,2 (56; 73,7)
Brak NIR			817	208,81	77			
Grupa wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu RSV								
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwen.	N	n (%)*			

Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	Ares-Gómez 2024 (NIRSE-GAL)	3 mies. (od 25 września do 31 grudnia, 2023 roku)	NIR	348	20 (5,7)		
			Brak NIR	12	2 (16,7)		
Hospitalizacja z powodu LRTI z jakiegokolwiek przyczyny			NIR	348	7 (2,0)		
			Brak NIR	12	2 (16,7)		
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV			NIR	348	1 (0,3)		
			Brak NIR	12	2 (16,7)		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwen.	Osobo-miesiące	Zdarzenia	Skuteczność	
						Surowa % (95% CI) ^d	Skorygowana % (95% CI) ^e
Podejrzenie zakażenia RSV w ośrodku podstawowej opieki medycznej	Barbas Del Buey 2024	Pierwszy mies.	NIR	16453,70	199	61,7 (57,3; 65,7)	Zależna od wieku pacjenta
			Brak NIR	17337,43	285		
		Drugi mies.	NIR	25441,57	589	51,3 (47,5; 54,9)	
			Brak NIR	8157,95	490		
		Trzeci mies.	NIR	24751,25	605	38,1 (33,6; 42,3)	
			Brak NIR	6772,42	430		
		Czwarty mies.	NIR	21820,89	559	21,3 (13,3; 28,5)	
			Brak NIR	5737,09	200		
		Piąty mies.	NIR	18260,68	735	-0,1 (-14,9; 12,9)	
			Brak NIR	5187,33	171		
Podejrzenia zakażenia RSV w szpitalnych oddziałach ratunkowych (emergency care)		Pierwszy mies.	NIR	16455,91	118	69,4 (64,4; 73,8)	66,7 (61,0; 71,6)
			Brak NIR	17335,20	139		
		Drugi mies.	NIR	25442,11	293	62,7 (58,7; 66,3)	58,1 (53,5; 62,3)
			Brak NIR	8157,28	325		
		Trzeci mies.	NIR	24749,55	321	54,5 (49,4; 59,1)	47,3 (41,2; 52,9)
			Brak NIR	6771,48	327		
			NIR	21817,69	177	44,5 (34,7; 52,7)	33,8 (21,8; 43,9)

	Czwarty mies.	Brak NIR	5736,45	73		
	Piąty mies.	NIR	18233,37	187	32,2 (14,4; 46,4)	16,7 (-5,9; 34,5)
		Brak NIR	5179,91	44		
Potwierdzone zakażenia RSV u pacjentów hospitalizowanych	Pierwszy mies.	NIR	16453,70	34	80,4 (73,8; 85,3)	93,6 (89,7; 96,1)
		Brak NIR	17337,43	46		
	Drugi mies.	NIR	25441,57	50	89,0 (86,5; 91,1)	92,5 (89,9; 94,4)
		Brak NIR	8157,95	157		
	Trzeci mies.	NIR	24751,25	33	93,8 (91,0; 95,8)	91,1 (86,9; 94,0)
		Brak NIR	6772,42	138		
	Czwarty mies.	NIR	21820,89	8	96,5 (93,6; 98,1)	89,5 (79,8; 94,6)
		Brak NIR	5737,09	24		
	Piąty mies.	NIR	18260,68	7	98,1 (95,4; 99,2)	87,6 (67,7; 95,3)
		Brak NIR	5187,33	8		
Potwierdzone zakażenia RSV na oddziałach intensywnej opieki medycznej (<i>intensive care</i>)	Pierwszy mies.	NIR	16453,70	7	75,7 (57,1; 86,2)	94,4 (87,3; 97,5)
		Brak NIR	17337,43	17		
	Drugi mies.	NIR	25441,57	12	89,6 (79,9; 94,6)	93,3 (85,6; 96,9)
		Brak NIR	8157,95	25		
	Trzeci mies.	NIR	24751,25	5	92,1 (64,0; 98,3)	92,1 (64,0; 98,3)
		Brak NIR	6772,42	14		
	Czwarty mies.	NIR	21820,89	0	98,1 (85,8; 99,7)	90,7 (-3,6; 99,2)
		Brak NIR	5737,09	1		
	Piąty mies.	NIR	18260,68	0	99,2 (87,3; 99,9) ^f	89,0 (-207,3; 99,6) ^f
		Brak NIR	5187,33	0		
	5 mies.	NIR	124,42	NR	0,14 (0,12; 0,18)	NR

Wskaźnik hospitalizacji na 100 tys. osobo-mies.			Brak NIR	863,58			
Wskaźnik przyjęć do placówek intensywnej opieki medycznej (<i>intensive care</i>) na 100 tys. osobo-mies.			NIR	22.49	NR	0,17 (0,10; 0,28)	NR
			Brak NIR	131.97			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja		NNT (95% CI)		
Uniknięcie hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Barbas Del Buey 2024	30 dni	NIR		314,19 (306,22; 327,99)		
			Brak NIR				
		60 dni	NIR		45,29 (44,36; 46,59)		
			Brak NIR				
		90 dni	NIR		26,3 (125,4; 27,61)		
			Brak NIR				
		120 dni	NIR		24,56 (23,2; 27,61)		
			Brak NIR				
		150 dni	NIR		24,30 (22,31; 31,61)		
			Brak NIR				
Uniknięcie hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej z powodu zakażenia RSV		30 dni	NIR		94,4 (87,3; 97,5)		
			Brak NIR				
		120 dni	NIR		90,7 (-3,6; 99,2)		
			Brak NIR				
Uniknięcie hospitalizacji w szpitalnym oddziale ratunkowym (<i>emergency care</i>) z powodu zakażenia RSV		30 dni	NIR		66,7 (61,0; 71,6)		
			Brak NIR				
		150 dni	NIR		16,7 (-5,9; 34,5)		
			Brak NIR				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)		
			NIR	24223	168 (0,69)		

Częstość występowania zakażeń RSV w sezonie 2023-2024 – pozytywny wynik RSV	Estrella-Porter 2024	Od 1 października 2023 r. do 31 marca 2024 r. – 6 miesięcy	Brak NIR	3139	72 (2,29)				
Częstość występowania zakażeń RSV w sezonie 2023-2024 – negatywny wynik RSV			NIR	24223	24055 (99,31)				
Częstość występowania hospitalizacji			Brak NIR	3139	3067 (97,71)				
			NIR	24223	218 (0,9)				
			Brak NIR	3139	49 (1,6)				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwen.	N	n	Wskaźnik na 100000 osobodni	Nieskorygowany HR (95% CI)	Skorygowany HR (95% CI)	Skuteczność (95% CI)
Zakażenia RSV	Coma 2024	Od 1 października 2023 r. do 31 stycznia 2024 r. – 122 dni	NIR	23127	71	3,04	0,32 (0,21; 0,50)	0,31(0,20; 0,48)	68,9% (51,7%; 80%)
			Brak NIR	3398	31	4,57			
Zapalenie oskrzelików w ramach POZ			NIR	23127	1560	69,7	0,11 (0,46; 0,57)	0,52 (0,47; 0,58)	48,1% (42,4%; 53,3)
			Brak NIR	3398	617	93,9			
Wirusowe zapalenie płuc			NIR	23127	42	1,79	0,36 (0,19; 0,69)	0,39 (0,20; 0,76)	60,7% (24,2%; 79,7%)
			Brak NIR	3398	14	2,06			
Wizyty w szpitalu na ostrym dyżurze			NIR	23127	604	25,5	0,45 (0,39; 0,52)	0,45 (0,39; 0,52)	55,4% (48,4%; 61,5%)
			Brak NIR	3398	354	45,1			
Przyjęcie do szpitala			NIR	23127	52	2,16	0,13 (0,09; 0,19)	0,12 (0,09; 0,18)	87,6% (82,1%; 91,4%)
			Brak NIR	3398	76	9,55			
Przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej			NIR	23127	8	0,33	0,11 (0,05; 0,26)	0,1 (0,04; 0,24)	90,1% (76,3%; 95,9%)
			Brak NIR	3398	17	2,13			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwen.	N	Liczba zdarzeń	Łączna liczba osobo-miesięcy narażonych na ryzyko	Przypadki na 1000 osobo-miesięcy	HR (95% CI)	
Zakażenia RSV*	Ma 2025	233 dni (47 dni)*****	NIR	7042	142	81302	1,75	0,24 (0,17; 0,33)	

		245 dni (58 dni)	Brak NIR	7042	502	80380	6,25		
Świszczący oddech		233 dni (47 dni)****	NIR	7042	704	70796	9,94	0,73 (0,58; 0,93)	
		245 dni (58 dni)****	Brak NIR	7042	800	73402	10,90		
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwen.	N	Liczba zdarzeń	Osobo-dni	HR (95% CI)	Skuteczność (95% CI)	
Populacja ogółem									
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV	Analiza ITT ^a	Mallah 2024 (NIRSE-GAL)	Od 25 września 2023 r. do 15 kwietnia 2024 r.	NIR	13320	24	1168165	0,28 (0,14; 0,56)	70,7% (42,4; 85,1)
	Analiza wrażliwośc i ⁱ			Brak NIR	1156	15	254019		
Hospitalizacja ze wspomaganie m tlenowym z powodu LRTI związanej z RSV	Analiza ITT ^a			NIR	13320	20	1167967	0,18 (0,09; 0,34)	81,6% (65,1; 90,3)
	Analiza wrażliwośc i ⁱ			Brak NIR	1156	19	254222		
Zapalenie oskrzelików z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z powodu zapalenia oskrzeli ^j	Analiza ITT ^a			NIR	13320	12	1169685	0,19 (0,08; 0,46)	80,3% (54,6; 91,5)
	Analiza wrażliwośc i ⁱ			Brak NIR	1156	12	254298		
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc z dowolnej przyczyny ^k	Analiza ITT ^a			NIR	13320	10	1169116	0,13 (0,06; 0,31)	86,5% (69,1; 94,1)
	Analiza wrażliwośc i ⁱ			Brak NIR	1156	14	254873		
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc z dowolnej przyczyny ^k	Analiza ITT ^a			NIR	13320	57	1164532	0,53 (0,30; 0,92)	46,0% (6,8; 68,7)
	Analiza wrażliwośc i ⁱ			Brak NIR	1156	22	253784		
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc z dowolnej przyczyny ^k	Analiza ITT ^a			NIR	13320	16	1170803	1,23 (0,28; 5,33)	-19,3% (-425,6; 72,9)
	Analiza wrażliwośc i ⁱ			Brak NIR	1156	2	255136		
Hospitalizacja z powodu LRTI	Analiza ITT ^a			NIR	13320	87	1161464	0,64 (0,40; 1,03)	35,2% (-3,8; 59,6)
	Analiza wrażliwośc i ⁱ			Brak NIR	1156	27	253232		
				NIR	13320	260	1137454	1,05 (0,76; 1,44)	-3,3% (-41,0; 24,3)

Hospitalizacja z dowolnej przyczyny			Brak NIR		1156	77	250691			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwen.		N	n (%)				
Niemowlęta wysokiego ryzyka										
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV	Mallah 2024 (NIRSE-GAL)	Od 25 września 2023 r. do 15 kwietnia 2024 r.	NIR		348	2 (0,6)				
			Brak NIR		12	1 (8,3)				
Hospitalizacja z powodu zapalenia płuc z dowolnej przyczyny			NIR		347	7 (2,0)				
			Brak NIR		13	1 (7,7)				
Zapalenie oskrzelików z dowolnej przyczyny lub hospitalizacja z powodu zapalenia oskrzeli			NIR		348	4 (1,1)				
			Brak NIR		12	1 (8,3)				
Hospitalizacja z powodu LRTI			NIR		347	13 (3,7)				
			Brak NIR		13	3 (23,1)				
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny			NIR		342	48 (14,0)				
			Brak NIR		18	8 (44,4)				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	Skorygowana skumulowana częstość występowania (CInc) na 1000 osób (95% CI)		Risk difference (95% C)		RR (95% CI)	p
Zakażenia w podstawowej opiece zdrowotnej	Coma 2025	Od października 2023 r. do 15 stycznia 2024 r. (I sezon)	NIR	45534	3,35 (2,35; 4,44)		-3,93 (-9,18; 0,08)		0,46 (0,24; 1,02)	bd
			Brak NIR	5183	7,28 (3,48; 12,22)					
Zapalenie oskrzelików w podstawowej opiece zdrowotnej			NIR	45534	2,31 (1,56; 3,32)		-5,38 (-10,83; -1,48)		0,3 (0,15; 0,65)	bd
			Brak NIR	5183	7,696 4,04; 12,84)					
Wizyty na „ostrym dyżurze”			NIR	45534	3,42 (2,49; 4,55)		-14,38 (-22,21; -7,62)		0,19 (0,12; 0,33)	bd

			Brak NIR	5183	17,8 (11,14; 25,51)					
Przyjęcia do szpitala			NIR	45534	5,33 (4,08; 6,62)		-25,88 (-36,94; -16,22)	0,17 (0,11; 0,26)	0,11; bd	
			Brak NIR	5183	31,20 (21,62; 42,06)					
Przyjęcia na oddział intensywnej terapii pediatrycznej (PICU)			NIR	45534	1,13 (0,63; 1,86)		-7,3 (-13,52; -2,70)	0,13 (0,06; 0,33)	0,06; bd	
			Brak NIR	5183	8,43 (3,86; 14,74)					
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (IP)	IR (95% CI)	Nieskorygowany RR (95% CI)	Skorygowany HR (95% CI)	Skuteczność (95% CI)	p
Pierwszy epizod RSV LRTD potwierdzonego PCR	Hsiao 2025	193 dni po immunizacji (mediana: 148 dni; [IQR]: 126–167)	NIR	15 647	35 (0,002)	6,10 (4,38; 8,49)	0,104 (0,074; 0,147)	0,128 (0,089; 0,183)	87,2 (81,7; 91,1)	<0,001
Brak NIR			16 253	462 (0,03)	58,51 (53,41; 64,09)					
Zakażenie RSV potwierdzone PCR			NIR	15 647	158 (0,01)	27,53 (23,55; 32,17)	0,227 (0,192; 0,2697)	0,290 (0,242; 0,347)	71,0 (65,3; 75,8)	<0,001
			Brak NIR	16 253	956 (0,06)	121,00 (113,60; 129,00)				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n	HR (95% CI)	Ważony HR (95% CI)		Skuteczność, % (95% CI)	
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV	Jabagi 2025b	Od 15 września 2023 r. do 31 stycznia 2024 r.	NIR	41237	342	0,34 (0,30; 0,39)	0,35 (0,31; 0,39)		65 (61; 69)	
			Brak NIR	41237	992					
NIR			41237	110	0,36 (0,29; 0,44)	0,36 (0,29; 0,45)		64 (55; 71)		
Brak NIR			41237	309						
			NIR	41237	17	0,26 (0,15; 0,44)	0,26 (0,15; 0,44)		74 (56; 85)	

Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV z przyjęciem na PICU			Brak NIR	41237	66				
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV z wymaganą tlenoterapią			NIR	41237	79	0,33 (0,26; 0,43)	0,33 (0,25; 0,43)	67 (57; 75)	
			Brak NIR	41237	238				
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV z wymaganą wentylacją mechaniczną			NIR	41237	44	0,35 (0,25; 0,49)	0,34 (0,24; 0,49)	66 (51; 76)	
			Brak NIR	41237	126				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)	Nieskorygowany HR (95% CI)	Skorygowany HR (95% CI)	p	
Hospitalizacja związana z zakażeniem RSV	Pelletier 2025	Od października 2024 do marca 2025	NIR	194422	850 (0,4)	0,29 (0,26; 0,32)	0,23 (0,21; 0,26)	<0,001	
			Brak NIR	215301	2535 (1,2)				
Hospitalizacja związana z zakażeniem RSV z przyjęciem na ICU			NIR	194422	324 (0,2)	bd	bd	<0,001	
			Brak NIR	215301	765 (0,4)				
Hospitalizacja związana z zakażeniem RSV z intubacją			NIR	194422	49 (<0,1)	bd	bd	0,004	
			Brak NIR	215301	90 (<0,1)				
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n	Incidence (/100000 osobodni)	Nieskorygowany HR (95% CI)	Skorygowany HR (95% CI)	Skuteczność, % (95% CI)
Hospitalizacja z powodu zapalenia oskrzeli związanego z RSV	Perramon-Malavez 2025	Od 1 października 2023 r. do 31	NIR	14055	34	43,57	0,28 (0,19; 0,41)	0,26 (0,17; 0,38)	74 (62; 83)
			Brak NIR	1286	109	12,16			

Przyjęcie na PICU z powodu zapalenia oskrzelików związanego z RSV		stycznia 2024 r.	NIR	14055	14	17,76	0,16 (0,08; 0,30)	0,15 (0,07; 0,28)	85 (72; 93)
			Brak NIR	1286	25	2,78			
Wizyta na ostrym dyżurze z powodu zapalenia oskrzelików związanego z RSV			NIR	14055	10	12,65	0,49 (0,25; 0,95)	0,46 (0,23; 0,90)	54 (10-77)
			Brak NIR	1286	56	6,23			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n	Osobolota	Skuteczność % (95% CI)		p
Hospitalizacja z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV	Torres 2025	Mediana 137 dni (IQR: 87; 164)	NIR	145087	957	72128,31	76,41 (72,57; 79,72)	bd	
			Brak NIR	9086	327	5787,48			
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii związana z zakażeniem RSV			NIR	145087	189	72479,82	84,94 (79,47; 88,95)	bd	
			Brak NIR	9086	81	5789,00			
Hospitalizacja z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych z dowolnej przyczyny			NIR	145087	1689	71721,89	66,50 (61,97; 70,50)	bd	
			Brak NIR	9086	438	5776,54			
Hospitalizacja z dowolnej przyczyny			NIR	145087	6714	66897,67	47,90 (44,35; 51,21)	bd	
			Brak NIR	9086	1776	5830,63			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n	Zapobieżona N przypadków po wdrożeniu NIR	Zmiana względna % (95% CI)		
Pierwsza hospitalizacja z powodu zakażeń dolnych	Razzini 2026	Od październi	NIR	11796	57	350	-85,9 (-90,0; -80,2)		

drog oddechowych związanych z RSV	ka 2023 do kwietnia 2024	Brak NIR^^	696^s	407		
Pierwsza hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych		NIR	11796	220	327	-59,8 (-69,8; -46,5)
		Brak NIR^^	696^s	547		
Pierwsza hospitalizacja z powodu ostrego zapalenia oskrzeli lub zapalenia oskrzelików		NIR	11796	177	255	-59,0 (-72,9; -37,9)
		Brak NIR^^	696^s	432		
Pierwsza hospitalizacja z powodu zapalenia płuc		NIR	11796	22	24	-53,1 (-71,1; -23,9)
		Brak NIR^^	696^s	46		
Pierwsza hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny		NIR	11796	1539	393	-20,3 (-34,4; -3,1)
		Brak NIR^^	696^s	1932		
Kolejna hospitalizacja z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV		NIR	11796	2	7	-79,7 (-96,3; 12,5)
		Brak NIR^^	696^s	9		
Kolejna hospitalizacja z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych		NIR	11796	12	35	-74,7 (-88,2; -45,9)
		Brak NIR^^	696^s	47		
Kolejna hospitalizacja z powodu ostrego zapalenia oskrzeli lub zapalenia oskrzelików		NIR	11796	6	14	-75,9 (-93,0; -17,5)
		Brak NIR^^	696^s	20		
Kolejna hospitalizacja z powodu zapalenia płuc		NIR	11796	1	-	Nie oszacowano

			Brak NIR^^	696 ^a	-				
Kolejna hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny			NIR	11796	257				
			Brak NIR^^	696 ^a	363	106			-29,0 (-41,7; -13,6)
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)	Różnica % (95% CI)	Nieskorygowany HR (95% CI)	Skorygowany HR (95% CI)	p
Hospitalizacja z powodu LRTI związanego z RSV			NIR	481	212 (44,1)				
			Abrysvo	481	269 (55,9)	-11,8 (-18,1; -5,5)	nd	nd	<0,001
Hospitalizacja z powodu LRTI związanego z RSV (<i>by matched cohort</i>)			NIR	21 280	212 (1,0)				
			Abrysvo	21 280	269 (1,3)	-0,3 (-0,5; -0,1)	0,79 (0,65; 0,94)	0,74 (0,61; 0,88)	0,009
RSV LRTI z przyjęciem na oddział wzmożonej opieki (HDU)			NIR	21 280	58 (0,3)				
			Abrysvo	21 280	67 (0,3)	0 (-0,1; 0,1)	0,86 (0,61; 1,23)	0,87 (0,60; 1,25)	bd
RSV LRTI z przyjęciem na oddział intensywnej terapii pediatrycznej (PICU)	Jabagi 2025	Mediana (IQR): 84 dni (70-99 dni)	NIR	21 280	55 (0,3)				
			Abrysvo	21 280	101 (0,5)	-0,2 (-0,3; -0,1)	0,54 (0,39; 0,76)	0,58 (0,42; 0,80)	bd
RSV LRTI z koniecznością wentylacji mechanicznej			NIR	21 280	51 (0,2)				
			Abrysvo	21 280	89 (0,4)	-0,2 (-0,3; -0,1)	0,56 (0,40 to 0,79)	0,57 (0,40 to 0,81)	bd
RSV LRTI z koniecznością tlenoterapii			NIR	21 280	39 (0,2)				
			Abrysvo	21 280	76 (0,4)	-0,2 (-0,3; -0,1)	0,51 (0,34 to 0,76)	0,56 (0,38 to 0,81)	bd
1 dzień			NIR	212	3 (1,4)				
						0,7 (-1,2; 2,6)	nd	nd	0,08

Czas hospitalizacji **	2-3 dni	Abrysvo	269	2 (0,7)	5,2 (-2,5; 12,9)	nd	nd	
		NIR	212	56 (26,4)				
		Abrysvo	269	57 (21,2)				
	4 dni – 1 tydz.	NIR	212	108 (50,9)	0,8 (-8,2; 9,7)	nd	nd	
		Abrysvo	269	135 (50,2)				
		NIR	212	45 (21,2)				
	>1 tydz.	Abrysvo	269	75 (27,9)	-6,7 (-14,3; 1,0)	nd	nd	
		NIR	212	99 (46,7)				
	Przyjęcie na oddział HDU, PICU lub oba		Abrysvo	269	149 (55,4)	-8,7 (-17,7; 0,3)	nd	
Przyjęcie na oddział HDU		NIR	212	58 (27,4)				
Przyjęcie na oddział PICU		Abrysvo	269	67 (24,9)	2,5 (-5,2; 10,1)	nd	nd	0,54
		NIR	212	55 (25,9)				
		Abrysvo	269	101 (37,5)	-11,6 (-19,8; -3,3)	nd	nd	0,007

a) Dane z analizy zgodnej z intencją leczenia (ang. *intention-to-treat*, ITT). Każde zdarzenie, które miało miejsce po immunizacji nirsewimabem, uznano za zdarzenie; wszystkie analizy przeprowadzono w tej populacji, chyba że wskazano inaczej. b) Skuteczność nirsewimabu oszacowano na podstawie współczynników zapadalności obliczonych przy użyciu modeli regresji Poissons, które zostały skorygowane o włączoną grupę (sezonową oraz catch-up), płeć oraz obszar. Uwzględniono tylko pacjentów z określonym czasem obserwacji. c) Hospitalizacje nie obejmowały zakażeń dolnych dróg oddechowych (ang. *Lower Respiratory Tract Infection*, LRTI). d) Prosta regresja Coxa z wzajemnym oddziaływaniem immunizacji i czasu analizy. e) Wielozmienna regresja Coxa skorygowana o płeć, wiek w miesiącach, wiek ciążowy (skategoryzowany), rodzaj porodu, obecność chorób współistniejących, procenty średniego dochodu na osobę (skategoryzowany) w sekcji spisu ludności miejsca zamieszkania, skumulowaną częstość występowania podejrzenia RSV w populacji poniżej 5 roku życia w ich miejscu zamieszkania (skategoryzowane) oraz tydzień kalendarzowy rozpoczęcia obserwacji. f) Brak możliwości interpretacji danych ze względu na zerową liczbę zdarzeń. g) Obejmuje ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego i zakażenie górnych dróg oddechowych wywołane przez RSV. h) W przypadku analizy ITT każde zdarzenie występujące po podaniu NIR uznawano za przypadek przełomowy (ang. *breakthrough*). i) W przypadku analizy wrażliwości, po ocenie przez recenzentów i ekspercki komitet doradczy związku zdarzenia z zakażeniem RSV i po uwzględnieniu definicji przypadków przełomowych (ang. *breakthrough*), pacjentów zaszczepionych, ale niespełniających następujących kryteriów przełomowych (ang. *breakthrough*) przydzielono do grupy nieszczepionych NIR: 1) uczestnik otrzymał NIR co najmniej 7 dni przed przyjęciem w związku z LRTI związanym z RSV; 2) uczestnik nie wykazywał objawów klinicznych opisanych przez US Centers for Disease Control and Prevention jako zgodnych z zakażeniem RSV lub dodatniego wyniku testu na obecność RSV w ciągu 7 dni po podaniu NIR; i 3)

uczestnik nie miał dodatniego wyniku testu na obecność RSV w ciągu 15 dni przed uodpornieniem i 30 dni przed przyjęciem do szpitala. j) Zapalenie oskrzelików lub zapalenie oskrzeli z dowolnej przyczyny: stany z kodami ICD-10 zaczynającymi się od J20 i J21. k) Zapalenie płuc z dowolnej przyczyny: stany z kodami ICD-10 zaczynającymi się od J12, J13, J14, J15, J16, J17 i J18. l) Mediana w dniach (IQR); *oszacowano na podstawie dostępnych danych; **mediana 5 dni (IQR: 3-7) w grupie NIR i mediana 5 dni (IQR: 4-8); ^^ oczekiwana liczba w oparciu o dane historyczne); & N pts w ocenie kohorty, natomiast do szacowania skuteczności NIR wykorzystywano również dane historyczne dotyczące populacji dzieci niepoddanych immunizacji

Badanie *Ares-Gomez 2024* przeprowadzone w Galicji (Hiszpania) wykazało, iż skuteczność nirsewimabu wynosiła 82% (95% CI: 65,6; 90,2) w zapobieganiu hospitalizacjom związanym z RSV oraz 86,9% (95% CI: 69,1; 94,2) w zapobieganiu ciężkim przypadkom wymagającym tlenoterapii. Do analiz mających na celu oszacowanie skuteczności nirsewimabu w ramach badania *Ares-Gomez 2024* włączono tylko niemowlęta z grupy sezonowej i grupy uzupełniającej (*catch-up*). Grupa wysokiego ryzyka nie została uwzględniona przez autorów badania w analizie skuteczności ze względu na małą liczebność próby (obejmującej jedynie 12 niemowląt, które nie otrzymały nirsewimabu) oraz niską liczbę zdarzeń: 22 hospitalizacje z wszystkich przyczyn, w tym 9 hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych z wszystkich przyczyn i 3 hospitalizacje z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z RSV. Niemniej jednak dostrzec należy zdecydowaną różnicę na korzyść NIR (względem braku immunizacji) w częstości hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu LRTI z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV w uwzględnionych grupach ryzyka ciężkiego przebiegu RSV.

Analiza pełnego sezonu RSV w publikacji *Mallah 2024* potwierdza, że nirsewimab znacząco zmniejsza liczbę hospitalizacji niemowląt z powodu LRTI związanej z RSV, liczbę hospitalizacji ze wspomaganiami tlenowymi z powodu LRTI związanej z RSV oraz częstość występowania zapalenia oskrzelików z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzeli.

Podobne wyniki odnotowano w regionie Madrytu (Hiszpania), gdzie skuteczność nirsewimabu w zapobieganiu hospitalizacjom wynosiła 93,6% (95% CI: 89,7; 96,1) po 30 dniach i 87,6% (95% CI: 67,7; 95,3) po 150 dniach. Efektywność w zapobieganiu przyjęciom na oddział intensywnej opieki medycznej wynosiła 94,4% po 30 dniach oraz 92,1% po 90 dniach. Liczba potrzebnych immunizacji do uniknięcia jednej hospitalizacji wyniosła 314 po 30 dniach i 24 po 150 dniach.

W Walencji (Hiszpania), jak wykazano w ramach badania *Estrella-Porter 2024*, immunizacja nirsewimabem trzykrotnie zmniejszyła zapadalność na RSV wśród immunizowanych niemowląt w porównaniu do nieimmunizowanych (0,69% vs 2,29%), a liczba hospitalizacji związanych z ostrymi infekcjami dróg oddechowych była prawie dwukrotnie niższa w grupie immunizowanej (0,9% vs 1,6%). Należy odnotować, iż do omawianego badania oprócz noworodków i niemowląt do 6. miesiąca życia, kwalifikowano również dzieci do 24 m.ż. z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu RSV, m.in. z: wrodzonymi wadami serca, dysplazją oskrzelowo-płucną, immunosupresją, chorobami metabolicznymi, chorobami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami płuc czy zespołem Downa oraz noworodki urodzone przedwcześnie (<35. tygodnia ciąży) otrzymujące pojedynczą dawkę nirsewimabu przed ukończeniem 12. miesiąca życia. Brak jest odrębnych wyników dla tych podgrup.

W badaniu *Coma 2024* wykazano skuteczność nirsewimabu na podstawie zmniejszenia odpowiednio o 87,6% oraz 90,1% liczby przyjęć do szpitala oraz liczby przyjęć na oddział intensywnej opieki medycznej. Ponadto odnotowano statystycznie oraz klinicznie istotne zmniejszenie częstości występowania zapalenia oskrzelików w ramach POZ (48,1%), zakażeń wirusem RS (68,9%), wirusowego zapalenia płuc (60,7%) i wizyt na ostrym dyżurze w szpitalu z powodu nieswoistego zapalenia oskrzelików (55,4%).

W badaniu *Ma 2025* wykazano, że podawanie nirsewimabu w sezonie RSV 2023-2024 znacznie zmniejszyło częstość występowania zakażenia RSV i świszczącego oddechu do 365 dni po profilaktyce. Uzyskane wyniki są zgodne z istniejącymi dowodami z badań klinicznych i dużych badań kohortowych wykazując skuteczność nirsewimabu w zmniejszaniu częstości występowania zakażenia RSV.

W badaniu *Coma 2025* skorygowana skumulowana częstość występowania zdarzeń/interwencji była w sposób statystycznie istotny niższa w grupie dzieci, które otrzymały nirsewimab w porównaniu do grupy niepoddanej immunizacji NIR, w przypadku następujących punktów końcowych: zapalenie oskrzelików w

podstawowej opiece zdrowotnej (~2,3/1000 osób w grupie NIR vs ~7,7/1000 w grupie niepoddanej immunizacji), wizyty na „ostrym dyżurze” (3,4/1000 vs 17,8/1000), przyjęcia do szpitala (5,3/1000 vs 31,2/1000), przyjęcia na oddział intensywnej terapii pediatrycznej (PICU) (1,1/1000 vs 8,4/1000), co potwierdza, iż NIR zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań związanych z zakażeniem RSV.

W ramach badania *Hsiao 2025*, wśród niemowląt immunizowanych nirsewimabem odnotowano 35 epizodów RSV LRTD (6,10/1000 osobolat) w porównaniu z 462 (58,51/1000 osobolat) wśród niemowląt niepoddanych profilaktyce przy użyciu NIR. Skuteczność nirsewimabu wyniosła 87,2% (CI, 81,7%–91,1%) w przypadku LRTD wywołanego przez RSV, 98,0% (CI, 85,1%–99,7%) w przypadku hospitalizacji z powodu LRTD wywołanego przez RSV oraz 71,0% (CI, 65,3%–75,8%) w przypadku zakażenia RSV potwierdzonego PCR. U niemowląt z LRTD wywołanym przez RSV, które uprzednio otrzymały nirsewimab, odnotowano mniej zakażeń (skorygowana różnica średnich –0,86; $p = 0,001$) i niższe ryzyko hospitalizacji (iloraz szans 0,11; CI, 0,01–0,85) niż u niemowląt bez immunizacji. Nirsewimab był zatem wysoce skuteczny w ochronie niemowląt przed LRTD wywołanym przez RSV, a także przed łagodniejszym zakażeniem RSV. U niemowląt chorych na LRTD wywołaną RSV, którym podano nirsewimab, stwierdzono znacznie mniej wizyt lekarskich i mniejsze prawdopodobieństwo hospitalizacji niż u niemowląt nie objętych bierną profilaktyką przy użyciu NIR.

W dużym, opartym o francuski Narodowy System Danych Zdrowotnych, badaniu *Jabagi 2025b*, 342 niemowlęta (0,8%) w grupie, w której podano nirsewimab i 992 (2,4%) w grupie nieostusującej immunizacji były hospitalizowane z powodu RSV-LRTI. Skuteczność NIR oszacowano na 65% (95% CI: 61; 69) w przypadku hospitalizacji z powodu RSV-LRTI; 74% (95% CI: 56; 85) w przypadku przyjęć na PICU z powodu RSV-LRTI; 64% (95% CI, 55 do 71) w przypadku przyjęć na oddział HDU z powodu RSV-LRTI; 66% (95% CI, 51 do 76) w przypadku hospitalizacji z powodu RSV-LRTI wymagającej wentylacji mechanicznej; oraz 67% (95% CI, 57 do 75) w przypadku hospitalizacji z powodu RSV-LRTI wymagającej tlenoterapii. Potwierdzono zatem, iż pojedyncza iniekcja nirsewimabem wiąże się ze znaczną ochroną niemowląt przed hospitalizacją z powodu RSV-LRTI.

W badaniu *Pelletier 2025*, 850 z 194 422 pacjentów (0,4%), którzy otrzymali nirsewimab w porównaniu do 2535/215 301 dzieci niepoddanych immunizacji (1,2%) było hospitalizowanych w związku z zakażeniem RSV ($p < 0,001$). Maksymalny szacowany dzienny wskaźnik hospitalizacji wyniósł 2,90 (95% CI: 2,42; 3,38) na 100 000 niemowląt, u których zastosowano NIR w porównaniu do 13,84 (95%CI: 13,16; 14,53) na 100 000 dzieci bez profilaktyki. Nieskorygowane i skorygowane współczynniki ryzyka dla hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV po leczeniu nirsewimabem wyniosły odpowiednio 0,29 (95% CI: 0,26–0,32) i 0,23 (95%CI: 0,21–0,26). Badanie to dostarcza mocnych dowodów na to, iż oceniana interwencja jest bardzo skutecznym narzędziem ograniczającym częstość hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV.

Jak raportowano w badaniu *Perramon-Malavez 2025*, wśród niemowląt objętych immunizacją nirsewimabem odnotowano 56 wizyt na ostrym dyżurze w szpitalu z powodu zapalenia oskrzelików związanego z zakażeniem RSV, 109 hospitalizacji i 25 przyjęć na OIOM, co odpowiada odpowiednio 6,23, 12,16 i 2,78 przypadkom na 100 000 osobodni. Natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 10 wizyt na ostrym dyżurze, 34 hospitalizacje i 14 przyjęć na OIOM, co przekłada się odpowiednio na 12,65, 43,57 i 17,76 przypadków na 100 000 osobodni. Co istotne, w grupie kontrolnej odnotowano wyższe wskaźniki zapadalności dla wszystkich wyników, szczególnie w ciężkich przypadkach Skorygowany współczynnik ryzyka (aHR) dla przyjęcia do szpitala wyniósł 0,26 (95% CI: 0,18; 0,39) natomiast dla przyjęcia na OIOM 0,15 (95% CI: 0,08; 0,28). Szacowana skuteczność nirsewimabu, wyniosła 85% (95% CI: 72%; 92%) w odniesieniu do przyjęcia na OIOM i 74% (95% CI: 61%; 82%) w odniesieniu do przyjęcia do szpitala.

Skuteczność nirsewimabu (w kohortach uzupełniających i sezonowych) w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV oszacowano w badaniu *Torres 2025* (Chile) na

76,41% (95% CI: 72,57; 79,72), w zapobieganiu przyjęciom na OIOM związanym z RSV na 84,94% (79,47; 88,95), w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych z dowolnej przyczyny na 66,50% (61,97; 70,50), natomiast w zapobieganiu hospitalizacjom z dowolnej przyczyny na 47,90% (44,35; 51,21). Oszacowano ponadto względną redukcję liczby hospitalizacji z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV na poziomie o 77,46%, 30,05 przypadków zapobiegniętych na 1000 niemowląt oraz liczbę dzieci, które należy zaszczepić, aby zapobiec jednemu zakażeniu dolne dróg oddechowych związanemu z RSV, wynoszącą 35.

W hiszpańskim badaniu *Razzini 2025* (NIRSE-GAL) wykazano, iż w porównaniu z historycznymi kohortami, na skutek immunizacji nirsewimabem częstość hospitalizacji z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV zmniejszyła się o 85,9% (95% CI: 80,2; 90,0) w pierwszym sezonie. Liczba pierwszych hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych spadła o 59,8% (46,5; 69,8). Liczba przyjęć z powodu ostrego zapalenia oskrzeli lub zapalenia oskrzelików obniżyła się o 59,0% (37,9; 72,9). Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn spadła o 20,3% (3,1; 34,4). Liczba pierwszych wizyt ambulatoryjnych obniżył się w pierwszym sezonie o 30,8% (17,5; 41,9) w przypadku zapalenia oskrzeli lub zapalenia oskrzelików, o 33,4% (21,6; 43,4) w przypadku zakażeń dolnych dróg oddechowych i o 27,7% (14,9; 38,5) w przypadku świszczącego oddechu lub astmy. Liczba pierwszych, powtarzających się wizyt ambulatoryjnych również spadła: o 52,5% (39,7; 62,6) w przypadku ostrego zapalenia oskrzeli lub zapalenia oskrzelików, o 28,2% (17,8; 37,3) w przypadku świszczącego oddechu lub astmy i o 47,3% (35,3; 57,2) w przypadku zakażeń dolnych dróg oddechowych. Wyniki te wskazują, iż profilaktyka zakażeń RSV przy użyciu nirsewimabu znacząco zmniejsza liczbę hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV i zachorowalność ambulatoryjną.

W ramach badania *Jabagi 2025* porównano skuteczność nirsewimabu podawanego niemowlętom ze szczepionką Abrysvo stosowaną u kobiet w ciąży. Spośród 481 hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z RSV, 212 (44,1%) wystąpiło w grupie NIR w porównaniu z 269 (55,9%) w grupie szczepionki RSVpreF (różnica między grupami, -11,8% [95% CI, -18,1% do -5,5%]). W porównaniu ze szczepionką RSVpreF, bierne uodpornienie niemowląt nirsewimabem wiązało się z niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych związanego z wirusem RSV (skorygowany współczynnik ryzyka (HR): 0,74 [95% CI: 0,61–0,88]). W porównaniu ze szczepionką RSVpreF, bierne uodpornienie niemowląt NIR wiązało się z niższym ryzykiem ciężkich powikłań, w tym przyjęcia na oddział intensywnej terapii pediatrycznej (skorygowany HR: 0,58 [95% CI: 0,42–0,80]), konieczności stosowania respiratora (skorygowany HR: 0,57 [95% CI: 0,40–0,81]) lub tlenoterapii (skorygowany HR: 0,56 [95% CI: 0,38–0,81]). Mediana czasu pobytu w szpitalu wyniosła 5 dni i była identyczna w obu grupach. W niekorygowanych analizach (dotyczących wyników uzyskanych w badaniu *Jabagi 2025*), pobyty w szpitalu przekraczające 1 tydzień były rzadsze w grupie otrzymującej nirsewimab w porównaniu z grupą otrzymującą szczepionkę RSVpreF (45 [21,2%] vs 75 [27,9%]). Niemowlęta w grupie otrzymującej NIR miały również niższy wskaźnik przyjęć na oddział intensywnej terapii pediatrycznej (OIT) w porównaniu z grupą otrzymującą szczepionkę RSVpreF (55 [25,9%] vs 101 [37,5%]), rzadziej wymagały wentylacji nieinwazyjnej (51 [24,1%] vs. 86 [32,0%]) i rzadziej wymagały tlenoterapii (39 [18,4%] vs 76 [28,3%]).

Podsumowując, **nirsewimab znacząco redukuje częstość hospitalizacji związanych z RSV w warunkach rzeczywistych, potwierdzając wysoką skuteczność zaobserwowaną w badaniach klinicznych.** Jest skuteczny w zapobieganiu zarówno ogólnym hospitalizacjom, jak i ciężkim przypadkom wymagających przyjęcia na szpitalny oddział ratunkowy lub oddział intensywnej opieki medycznej.

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa nirsewimabu – dane RWE

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interwencja	N	n (%)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ares-Gómez 2024	3 mies.	NIR	9408	0 (0)
			Brak NIR	851	NR
NIR			9408	5*	
Brak NIR			851	NR	
Zdarzenia niepożądane					
Zdarzenia niepożądane	Torres 20205	Sezon 2024	NIR/brak NIR	154173 (w tym 1450087 otrzymało NIR)	18 zdarzeń
Zgony niezwiązane z zakażeniem RSV	Barbas Del Buey 2024	5 mies.	NIR	NR	30**
			Brak NIR	NR	
Zgony	Coma 2024	Od 1 października 2023 r. do 31 stycznia 2024 r. – 122 dni	NIR	23127	0 (0)
			Brak NIR	3398	2
	Jabagi 2025b	bd.	NIR	342 z 41237	0 (0)
			Brak NIR	992 z 41237	0 (0)
	Torres 20205	Sezon 2024	NIR/brak NIR	154173 (w tym 1450087 otrzymało NIR)	0 (0)
	Razzini 2026	Od października 2023 do kwietnia 2024	NIR/brak NIR	12492 (11796 otrzymało NIR)	0 (0)
	Jabagi 2025	mediana 5 dni	NIR	212	0 (0)
			Abrysvo	269	0 (0)

*Trzy z nich zostały zakwalifikowane jako poważne (ang. severe). **12 pacjentów zostało poddanych immunizacji, 5 urodziło się skrajnie przedwcześnie (poniżej niż 28 tygodni ciąży), a wśród przyczyn zgonu dominowały wady wrodzone (n=8) i patologie okołoporodowe (n=15).

W badaniach *Estrella-Porter 2024*, *Ma 2025*, *Mallah 2024*, *Coma 2025*, *Hsiao 2025*, *Pelletier 2025*, *Perramon-Malavez 2025* nie oceniano bezpieczeństwa nirsewimabu.

W badaniu *Ares-Gómez 2024* obejmującym 9408 dawek nirsewimabu zgłoszono jedynie pięć przypadków działań niepożądanych, z których trzy uznano za poważne. W badaniu *Barbas Del Buey 2024* nadmieniono jedynie o liczbie zgonów, jednakże nie były one skorelowane z zakażeniami RSV.

W badaniu *Coma 2024* odnotowano dwa zgony w grupie, która nie otrzymała profilaktyki nirsewimabem. Zgony te nie były związane z zakażeniem RSV, ale dotyczyły niemowląt, które przyjęto do szpitala natychmiast po urodzeniu i pozostały w szpitalu do dnia zgonu.

W trakcie hospitalizacji odnotowanych w ramach badania *Jabagi 2025b* nie odnotowano zgonów zarówno w grupie otrzymującej NIR jak i w grupie dzieci niepoddanej immunizacji.

W Chile, jak odnotowano w badaniu *Torres 2025*, w sezonie epidemicznym RSV w 2024 roku żadne niemowlę kwalifikujące się do leczenia nirsewimabem nie zmarło z powodu zakażenia RSV, w porównaniu z 13 zgonami zgłoszonymi w 2023 roku. Nie odnotowano żadnych wyraźnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem nirsewimabu, a żadne z 18 zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie było bezpośrednio związane z podanym przeciwciałem monoklonalnym.

Beyfortus (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV – analiza efektywności klinicznej

W badaniu *Razzini 2026* (NIRSE-GAL) nie odnotowano żadnego zgonu podczas pobytu w szpitalu.

W badaniu *Jabagi 2025* nie odnotowano zgonów w trakcie pobytu w szpitalu z powodu LRTI związanego z RSV zarówno w grupie otrzymującej NIR jak i w grupie dzieci, których matki otrzymały uprzednio szczepionkę Abrysvo.

Podsumowując, dostępne dane wskazują na **wysoki profil bezpieczeństwa nirsewimabu, z minimalną liczbą zgłoszonych zdarzeń niepożądanych.**

10. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

10.1. Cel

W celu przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa nirsewimabu u noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie zakażenia wirusem RS przeprowadzono dodatkową, poszerzoną ocenę bezpieczeństwa. Ma ona na celu umożliwienie decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu Beyfortus® poprzez identyfikację najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*) oraz rzadkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika.

10.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych, w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Beyfortus® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* [84],
- *Food and Drug Administration* [85],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [86],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* [87], oraz baza *Vigiaccess* [89],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) [88].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 28.01.2026 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Beyfortus®.

10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Na podstawie ChPL Beyfortus® [5], do najczęściej występujących działań niepożądanych, zidentyfikowanych na próbie 2966 niemowląt urodzonych o czasie i wcześniaków (GA $\geq$ 29 tygodni), które otrzymały nirsewimab w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu należały: wysypka (0,7%) występująca w ciągu 14 dni po podaniu dawki. Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ponadto, zgłaszano gorączkę i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, występujące z częstością odpowiednio 0,5% i 0,3% w ciągu 7 dni po podaniu dawki. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie były ciężkie.

W poniższej tabeli zestawiono pełny profil bezpieczeństwa według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z ChPL. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq$ 1/10),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Tabela 47. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Beyfortus® na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^c
Niezbyt często	Gorączka

^a Zdarzenie niepożądane zgłaszane spontanicznie;

^b Wysypkę zdefiniowano według następujących grup określeń preferowanych: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa;

^c Reakcję w miejscu wstrzyknięcia zdefiniowano według następujących grup określeń preferowanych: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia.

10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPL, WHO-UMC i MHRA

Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem [90] dla produktu leczniczego Beyfortus® (nirsewimab). W dokumencie tym nie wskazano istotnych zidentyfikowanych zagrożeń, istotnych potencjalnych zagrożeń oraz brakujących danych. Długoterminowe bezpieczeństwo, które wcześniej zostało sklasyfikowane jako brakujące informacje, po ukończeniu badań MELODY (D5290C00004) oraz MEDLEY (D5290C00005) zostało usunięte z listy obaw związanych z bezpieczeństwem. Warto nadmienić, iż w Planie Zarządzania Ryzykiem zawarto informacje związane z bezpieczeństwem produktu leczniczego (m.in. są to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, gorączka czy natychmiastowe reakcje nadwrażliwości (typu 1), w tym anafilaksja). Ryzyka te są monitorowane w ramach rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (pharmacovigilance) i nie wpływają na ogólny profil korzyści i ryzyka nirsewimabu [90].

Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie FDA odnaleziono okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (za okres od października do grudnia 2023), w którym wymienia się nadwrażliwość, jako działanie niepożądane, które FDA zaktualizowało w lutym 2024 roku w ulotce w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności” uwzględniając możliwość wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego po podaniu produktu leczniczego Beyfortus® [91].

Dodatkowo, na stronie FDA odnaleziono migawkę z badań klinicznych dla produktu leczniczego Beyfortus®. W dokumencie tym uwzględniono możliwe zdarzenia niepożądane obserwowane podczas tych badań klinicznych. Do najczęściej występujących AEs należały: wysypka, ból, obrzęk oraz reakcje w miejscu iniekcji. Wymieniono również występowanie ciężkich reakcji alergicznych tj. obrzęk twarzy, ust i języka, trudności

w potykaniu lub oddychaniu, osłabienie mięśni, wysypka, pokrzywka lub świąd, niebieskawy kolor skóry, ust lub paznokci czy brak odpowiedzi na leczenie [92].

Ponadto, na stronie internetowej FDA odnaleziono również komunikat prasowy amerykańskiej agencji. Opublikowane dane wskazują, iż Beyfortus® może powodować działania niepożądane, takie jak wysypka i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie należy go podawać niemowlętom i dzieciom, które miały wcześniej ciężkie reakcje nadwrażliwości na składniki produktu leczniczego. Wskazano także, iż na etykiecie produktu leczniczego zamieszczono ostrzeżenia dotyczące ryzyka poważnych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, które zaobserwowano również w przypadku innych ludzkich przeciwciał monoklonalnych IgG1. Nadmieniono również, iż należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego u niemowląt i dzieci z zaburzeniami krzepnięcia [93].

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronach URPL nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Beyfortus® w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Centrum Monitorowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej <https://www.vigiaccess.org/> [89], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 48. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Beyfortus®

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	24
Zaburzenia w obrębie serca	33
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia uszu/błędniaka	2
Choroby oczu	25
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	110
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	474
Zaburzenia czynności wątroby	5
Zaburzenia układu immunologicznego	8
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	352
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	351
Badania laboratoryjne	84
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	50
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	16
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zaburzenia układu nerwowego	88
Problemy z produktem	9
Zaburzenia psychiczne	43
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	183
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	202
Zaburzenia społeczne	5
zabiegi chirurgiczne i medyczne	21
Zaburzenia naczyniowe	27

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Beyfortus aktualne na dzień 28.01.2026 r.

Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronach MHRA nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Beyfortus* w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

11. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- W badaniu *Griffin 2020* dawkę nirsewimabu, zgodną z aktualną ChPL zastosowano u 60% dzieci, pozostali pacjenci, o wadze ≥ 5 kg w pierwszym dniu badania, otrzymali dawkę suboptymalną, czyli 50 mg. Nie stanowi to istotnego ograniczenia, gdyż dostępne są dane dla subpopulacji otrzymującej dawkę zgodną z ChPL, w przypadku której korzyści byłyby nawet większe niż w populacji ITT.
- Rekrutacja do badania *MELODY* została wstrzymana w marcu 2020 roku z powodu pandemii COVID-19, w związku z trudnymi warunkami operacyjnymi związanymi z prowadzeniem badania oraz brakiem typowego sezonu zakażeń RSV dla półkuli południowej. Pomimo braku włączenia do badania założonej liczby pacjentów, po konsultacji z organami regulacyjnymi (m. in. FDA) podjęto decyzję o analizie I-rzędowego punktu końcowego po zarejestrowaniu pierwszych 1490 uczestników. Rekrutacja została wznowiona w 2021 roku. W najnowszych doniesieniach przedstawiono wyniki po wznowieniu rekrutacji, które w sposób jednoznaczny wskazują na przewagę nirsewimabu nad placebo.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym, w badaniu *MEDLEY*, jest bezpieczeństwo terapii, natomiast dane dotyczące skuteczności byłyby analizowane wyłącznie opisowo. Pomimo tego faktu, dostępne dane pozwalają na przeprowadzenie porównania immunoprofilaktyki nirsewimabem i paliwizumabem, a uzyskane w ten sposób wyniki i wnioski można uznać za najlepsze dostępne źródło informacji o względnej skuteczności obu interwencji. Ponadto, paliwizumab stanowi komparator dla ocenianej interwencji w bardzo wąskiej grupie pacjentów, stanowiącej niski odsetek wnioskowanej populacji.
- W badaniach (*Griffin 2020*, *MELODY*, *HARMONIE*, *MEDLEY*) bezpieczeństwo analizowano zgodnie z kryterium „as treated”, tj. zgodnie z faktycznie zastosowanym leczeniem.
- Dla niektórych badań dane odczytywano z wykresu (np. *Griffin 2020*, *MELODY*) co może wiązać się z niepewnością w zakresie precyzji odczytanych wyników.
- Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną nirsewimabu względem szczepionki Abrysvo w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u noworodków, niemowląt i dzieci. Efektem odrębnego przeglądu literatury dla komparatora w postaci szczepionki. Abrysvo było odnalezienie randomizowanego badania III fazy (*MATISSE*), w ramach którego porównano efektywność szczepionki Abrysvo z placebo. Ze względu na liczne heterogeniczności metodologiczne i kliniczne pomiędzy badaniami dla nirsewimabu, a próbą *MATISSE* dla szczepionki Abrysvo, podjęto decyzję o przeprowadzeniu prostego zestawienia badań bez dostosowania. Klasyczna analiza pośrednia z analizą statystyczną dostępnych wyników, jest bowiem w tym przypadku niewiarygodna, a wnioski z niej płynące obarczone byłyby bardzo dużym ryzykiem błędu.
- W ramach przeglądu zidentyfikowano wiele doniesień z kilku krajów na temat efektywności praktycznej nirsewimabu, w których Beyfortus® został wprowadzony jako forma uodpornienia przeciw

RSV. Z uwagi na obszerność takich danych oraz ryzyko powielenia danych z poszczególnych krajów, na potrzeby niniejszej analizy wybrano badania porównawcze, o największej liczbie pacjentów, którym podano nirsewimab, a tym samym najbardziej reprezentatywne w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

12. Dyskusja

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu (dla nirsewimabu) pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń czy zawężeń dotyczących rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło także identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przejrzano również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Natomiast celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Systematyczne wyszukiwanie oparte zostało zatem o synonimy dotyczące ocenianej interwencji, tj. nirsevimab OR Beyfortus OR "MED-18897" OR MED18897 OR MEDI8897 OR "MEDI-8897". Wyników wyszukiwania nie zawężono do rozpatrywanej problemu zdrowotnego. Wyjątek stanowi wyszukiwanie uzupełniającego dla części wskazania obejmującego dzieci z grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, w drugim sezonie zakażeń RSV, w ramach którego użyto dodatkowe kwerendy celem identyfikacji badań w grupach ryzyka takich jak mukowiscydoza, hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca oraz rdzeniowy zanik mięśni [(cystic fibrosis/ or (mucoviscidos* or cystic fibros*)) or (((congenital heart disease/ or (congenital heart diseas* or congenital heart defect* or CHD)) and ((hemodynamic* or haemodynamic*) and significan*)) or "hemodynamically significant congenital heart disease") or (spinal muscular atrophy/ or ("spinal muscular atroph*" or SMA))] oraz określenia typu: "high-risk" or "high risk" or "increased risk" or "risk for severe RSV" or "risk of severe RSV" or "immunocompromised children" or "immunocompromised patient*" or "immunocompromising condition*" or immunocompromise or immunodeficiency or "medically vulnerable children" or "medically vulnerable patient*").

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Wykluczanie badań ze względu na nieadekwatny język publikacji może obniżać wartość analizy.

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, odnaleziono jedenaście przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO: Sun 2023, Turalde-Mapili 2023, Ricco 2024, Sevendal 2024, Lee 2025, Lien 2025, Sayed 2025, Soudani 2025, Sumsuzzman 2025, Sumsuzzman 2025b, Wang 2025. Zidentyfikowano również Kuitunen 2024 stanowiący pracę typu „umbrella review”, której celem było zebranie dowodów na skuteczność terapii przeciwciałami monoklonalnymi w profilaktyce wirusa RSV u dzieci. Autorzy opracowania w odniesieniu do nirsewimabu uwzględnili dwa przeglądy systematyczne: Sun 2023 oraz Turalde-Mapili 2023. Pozostałych pięć przeglądów uwzględnionych w pracy Kuitunen 2024 odnosilo się do paliwizumabu.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono ponadto 4 pierwotne randomizowane, opublikowane próby kliniczne (podtyp II A), spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS: Griffin 2020 i MELODY (dla porównania NIR vs. PLC), HARMONIE (NIR vs. brak profilaktyki) oraz MEDLEY (NIR vs. PAL) – dane dla grup ryzyka również w drugim sezonie zakażeń RSV. Nie zidentyfikowano badań z randomizacją bezpośrednią

porównujących nirsewimab ze szczepionką Abrysvo. Przeprowadzony przegląd literatury dla Abrysvo, w którym na etapie konstruowania strategii wyszukiwania wykorzystani filtr na próby kliniczne z randomizacją, pozwolił na identyfikację badania *MATISSE*. W ramach tego badania porównano efektywność szczepionki Abrysvo (podawanej kobietom w ciąży) z placebo. Z uwagi na kluczowe heterogeniczności metodologiczne i kliniczne odstąpiono od przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Wyniki ujęto jako *naïve comparison*, tj. w formie prostego zestawienia danych z badań *Griffin 2020/MELODY* dla NIR vs. *MATISSE* dla Abrysvo.

Ponadto zidentyfikowano badanie kliniczne fazy II, bez grupy kontrolnej, typu *open-label MUSIC* do którego kwalifikowano dzieci z obniżoną odpornością w wieku ≤ 2 lat. Badanie to oceniało bezpieczeństwo, farmakokinetykę oraz dodatkowo także skuteczność analizowanej interwencji. Z uwagi na nieporównawczy charakter tej próby, w niniejszej analizie uwzględnione zostanie jako uzupełniające źródło danych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności ocenianej interwencji.

W ramach niniejszego przeglądu zidentyfikowano wiele doniesień typu *real-life* z kilku krajów, które dostarczają danych z zakresu efektywności praktycznej nirsewimabu. Z uwagi na obszerność takich danych oraz ryzyko powielenia danych z poszczególnych krajów, na potrzeby niniejszej analizy wybrano badania porównawcze dostępne jako opracowania pełnotekstowe, o największej liczbie pacjentów, którym podano nirsewimab, a tym samym najbardziej reprezentatywne w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Zaliczono do nich następujące doniesienia: *Ares-Gomez 2024*, *Estrella-Porter 2024*, *Barbas Del Buey 2024*, *Coma 2024*, *Ma 2025*, *Mallah 2025*, *Coma 2025*, *Hsaio 2025*, *Jabagi 2025b*, *Pelletier 2025*, *Perramon-Malavez 2025*, *Torres 2025*, *Razzini 2026* i *Jabagi 2025*.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Beyfortus®, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

12.2. Wybór komparatorów

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu Beyfortus® właściwymi komparatorami we wskazaniu: zapobieganie chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz u dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu

choroby, są opcje stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w populacji docelowej, tj. brak profilaktyki (lub placebo), paliwizumab (w grupach ryzyka) oraz produkt Abrysvo® (RSVpreF).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [6].

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły postępowania w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Beyfortus®, nirsewimab jest wskazany w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV):

1. u noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV,
2. u dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV.

Wnioskowane warunki dotyczą finansowania nirsewimabu w ramach programu lekowego B.40 (Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0, Z38)) oraz refundacji aptecznej. Populacją docelową w analizie stanowią zatem noworodki i niemowlęta w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV. Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) wśród wnioskowanej populacji dzieci.

Do badania *Griffin 2020* włączano dzieci urodzone w wieku ciążowym: 29–35. tyg., w badaniu *MELODY* uwzględniano dzieci urodzone w wieku ciążowym ≥ 35 . tyg., natomiast w badaniu *HARMONIE* dzieci urodzone w wieku ciążowym ≥ 29 tyg. We wszystkich ww. próbach klinicznych profilaktyką z udziałem nirsewimabu objęto niemowlęta rozpoczynające swój pierwszy sezon występowania RSV. W badaniu *Griffin 2020* dawkę nirsewimabu zgodną z aktualną charakterystyką produktu leczniczego zastosowano jedynie u 60% dzieci. Pozostali pacjenci, o wadze ≥ 5 kg w pierwszym dniu badania, otrzymali dawkę suboptymalną, czyli 50 mg. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia analizy, ponieważ dostępne są dane dla podgrupy pacjentów, którym podano dawkę zgodną z aktualną charakterystyką produktu leczniczego. Uzyskane wyniki były spójne niezależnie od zastosowanej dawki. Co więcej w populacji dzieci, które otrzymały dawkę zgodną z aktualną ChPL różnica w efektach względem placebo była większa, tym samym wyniki analizy w populacji wszystkich dzieci, niezależnie od podanej dawki nirsewimabu można uznać za niedoszacowane, czyli prezentujące mniejszą różnicę w efektywności niż może być obserwowana w rzeczywistości. W oparciu o założenie, że mechanizm działania nirsewimabu jest niezależny od wieku ciążowego dziecka oraz zbliżoną metodykę badań *Griffin 2020* i *MELODY* przeprowadzono dodatkową analizę zbiorczą prezentującą łączne wyniki z tych badań.

Co istotne, w analizie zbiorczej uwzględniono tylko dzieci, które otrzymały dawki optymalne, zgodne z aktualnie zarejestrowanym wskazaniem.

Dla oceny porównawczej nirsewimabu i paliwizumabu dostępne było jedno badanie o akronimie *MEDLEY*, składające się z kohort. Do jednej z nich włączano dzieci urodzone w wieku ciążowym ≤ 35 tyg., a do drugiej dzieci z przewlekłą chorobą płuc lub istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. Populacja kwalifikująca się do badania *MEDLEY* była dostosowana do wskazania rejestracyjnego paliwizumabu, obejmującego bardzo wąską grupę populacji docelowej, w której można również zastosować nirsewimab.

Próba kliniczna *MATISSE* (dla porównania Abrysvo vs PLC) to randomizowane badanie, do którego włączono kobiety w ciąży w wieku ≤ 49 lat, u których planowano podać szczepionkę Abrysvo w 24 do 36 tygodniu ciąży celem uodpornienia ich nowonarodzonych dzieci.

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do analizowanych badań RCT były jasno sprecyzowane.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące grupy punktów końcowych:

a) Skuteczność:

- Hospitalizacje z powodu: LRTI związanych z RSV, RSV, choroby układu oddechowego,
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) wymagające interwencji medycznej: ogółem; związane z RSV; związane z RSV o ciężkim przebiegu; wymagająca hospitalizacji; wymagająca przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej; wymagająca stosowania wspomaganie oddechowego; wymagająca tlenoterapii, wymagająca wizyty w warunkach ambulatoryjnych,
- Objawy kliniczne LRTI (np. hipoksemia, niedotlenienie, odwodnienie),
- Potwierdzone zakażenia RSV i inne punkty końcowe związane z analizowaną jednostką chorobową, które raportowano w badaniach klinicznych,
- Przeciwciała przeciwłeczkowe,

b) Bezpieczeństwo:

- Zgony,
- Utrata pacjentów z badania/ leczenia,
- Zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne AEs), inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.

Wyżej wymienione i analizowane w ramach niniejszego opracowania punkty końcowe są klinicznie istotnymi parametrami służącymi do oceny efektu stosowania profilaktyki RSV oraz charakteryzującymi profil bezpieczeństwa takiej profilaktyki. W omawianych próbach klinicznych podano ich szczegółowe definicje. Zatem, ich reprezentatywność w odniesieniu do warunków rzeczywistych można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji należy uznać, iż uzyskane wyniki mają wysokie odniesienie do populacji docelowej.

Podsumowując, populacja włączona do ww. eksperymentów zawiera populację wnioskowaną, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji

pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu Beyfortus® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) badania *Griffin 2020*, *MELODY*, *HARMONIE*, *MEDLEY* oraz *MATISSE*, włączone do analizy głównej zakwalifikowano jako typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewniają równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Wszystkie uwzględnione eksperymenty były dużymi wieloośrodkowymi próbami co podnosi wiarygodność wyników w nich przedstawionych.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration (RoB2). Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *Griffin 2020*, *MELODY* oraz *MATISSE* charakteryzują się niskim ryzykiem błędu (badania o wysokiej wiarygodności) z pełnym opisem sposobu zaślepienia i losowej alokacji pacjentów do grup. Zarówno badacze jak i rodzice/opiekunowie dzieci włączonych do badania nie posiadali wiedzy, do którego ramienia terapeutycznego zostali przydzieleni. W badaniu *MATISSE* wyjątek od zaślepienia, stanowiły osoby, które odpowiedzialne były za wydawanie szczepionki/administratorzy (kontakt pomiędzy niezaślepienymi osobami, a uczestnikami badania został ograniczony do minimum).

W badaniu *MEDLEY*, mimo prawidłowo przeprowadzonej randomizacji oraz podwójnego zaślepienia, zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie 2 (Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) wg RoB2).

Natomiast badanie *HARMONIE* to próba kliniczna typu *open-label*, przeprowadzona w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej (*pragmatic RCT*). Brak zaślepienia determinuje ogólną ocenę tego badania wg RoB, w którym ryzyko błędu było średnie. Jest to zatem próba o umiarkowanej wiarygodności.

12.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego, odnaleziono jedenaście przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria PICO: *Sun 2023*, *Turalde-Mapili 2023*, *Ricco 2024*, *Sevendal 2024*, *Lee 2025*, *Lien 2025*, *Sayed 2025*, *Soudani 2025*, *Sumsuzzman 2025*, *Sumsuzzman 2025b*, oraz *Wang 2025*.

Przeglądy *Sun 2023* oraz *Turalde-Mapili 2023* charakteryzują się pewnymi ograniczeniami. W opracowaniu *Sun 2023* badania włączone do meta-analizy sieciowej zostały przeprowadzone w odmiennych populacjach, a ich wyniki kumulowano bez względu na dawkę zastosowanego preparatu. Ponadto uwzględniono w niej badania dla interwencji, co do których zrezygnowano z ubiegania się o rejestrację (suptawumab, motawizumab), w tym ze względu niewystarczającą skuteczność. Pomimo że wnioski przedstawione w publikacji *Sun 2023* pokrywają się z uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, przeprowadzone porównanie pośrednie wydaje się być nieuprawnione, a uzyskane przez autorów opracowania wyniki należy interpretować z daleko idącą ostrożnością. Z kolei w przypadku przeglądu systematycznego *Turalde-Mapili 2023*, kumulacji w ramach meta-analizy podlegały wyniki badania *Griffin 2020* bez uwzględnienia aktualnych zaleceń odnośnie do autoryzowanego przez urzędy regulatorowe schematu dawkowania. Niemniej autorzy ww. pracy uzyskali wyniki spójne z wynikami analiz zbiorczych przeprowadzonych przez producenta. Spójność wyników

i wniosków zaobserwowano także pomiędzy przeglądem systematycznym *Turalde-Mapili 2023* a niniejszą analizą.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy w przeglądzie *Ricco 2024*, uwzględniającej badania RCT oraz badania RWD wykazano wysoką skuteczność uodpornienia z zastosowaniem NIR na podstawie hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, stwierdzono umiarkowaną heterogeniczności wyników. Skuteczność zmniejszała się wraz z całkowitym czasem obserwacji, a ryzyko zakażeń przetomowych (ang. *breakthrough infections*) było znacznie większe w badaniach z czasem obserwacji ≥ 150 dni w porównaniu z badaniami trwającymi < 150 dni.

W przeglądzie *Sevendal 2024*, w trzech badaniach, w których nirsewimab porównywano z placebo wykazano, że NIR znacząco zmniejsza częstość występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV wymagających interwencji medycznej. W dwóch badaniach w grupie NIR odnotowano znacząco zmniejszoną częstość występowania LRTI wymagającego hospitalizacji. Pomimo wysokiej lub nawet bardzo wysokiej wiarygodności włączonych badań, różnorodne strategie profilaktyki i raportowania, szczególnie w oparciu o badania RWD, w uzasadniony sposób wprowadziły pewien stopień heterogeniczności uzyskanych wyników.

W ramach przeglądu *Lee 2025* wykazano, iż nirsewimab cechował się wysoką skutecznością w zakresie redukcji wykorzystania zasobów ochrony zdrowia związanej z RSV u niemowląt (m.in. wizyty w SOR oraz hospitalizacje). Ponadto Autorzy nie raportowali ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z nirsewimabem.

W przeglądzie *Lien 2025* wskazano, że nirsewimab istotnie zmniejszał ryzyko hospitalizacji związanej z RSV (oraz ciężkich zakażeń RSV. Nie wykazano istotnych różnic w częstości zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną.

Autorzy przeglądu *Sayed 2025* wykazali, iż immunizacja nirsewimabem istotnie zmniejszała ryzyko RSV-LRTI oraz hospitalizacji z powodu RSV. W analizie czasu do zdarzenia wykazano istotne zmniejszenie ryzyka RSV-LRTI i hospitalizacji na korzyść NIR. Ponadto brak jest istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych bezpieczeństwa (m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia > 3 stopnia).

Jak przedstawiono w przeglądzie *Soudani 2025*, dane z praktyki klinicznej wskazują na wysoką skuteczność nirsewimabu w zapobieganiu wystąpieniu punktu końcowym związanym z ciężkim RSV. W metaanalizie raportowano m.in. wysoką skuteczność w zakresie hospitalizacji z powodu RSV-ARI, hospitalizacji z powodu RSV-LRTI oraz hospitalizacji z powodu RSV-bronchiolitis.

Głównym wnioskiem płynącym z przeglądów *Sumsuzzman 2025* i *Sumsuzzman 2025b* jest fakt, iż wyniki z badań obserwacyjnych przeprowadzonych po wdrożeniu postępowania polegającego na immunizacji nirsewimabem w rzeczywistej praktyce potwierdzają wysoką skuteczność nirsewimabu w warunkach rzeczywistych w zapobieganiu ciężkim postaciom choroby RSV (w tym w postaci LRTI) u niemowląt i dzieci.

W przeglądzie *Wang 2025* wykazano, iż nirsewimab istotnie zmniejszał ryzyko RSV-LRTI wymagającego interwencji medycznej oraz hospitalizacji z powodu RSV-LRTI. Nirsewimab istotnie zmniejsza zatem ryzyko zakażeń RSV u wcześniaków i stanowi wartościową interwencję profilaktyczną w tej populacji.

Reasumując, wyniki prezentowane w zidentyfikowanych przeglądach są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (włączono w znacznej mierze te same badania kliniczne oraz obserwacyjne/typu real-life).

13. Wnioski

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej wykazano, iż **nirsewimab** stosowany w uodpornieniu przeciw LRTI wywołanej RSV **u noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie zakażenia RSV oraz u dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV, stanowi skuteczną i bezpieczną opcję profilaktyczną.**

Stosowanie nirsewimabu w porównaniu z placebo było związane z istotną statystycznie, około 80-procentową, redukcją ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV (I-rzędowy punkt końcowy w badaniach rejestracyjnych *Griffin 2020/MELODY*). Ponadto w grupie otrzymującej nirsewimab obserwowano również znamienne niższe ryzyko LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV o bardzo ciężkim przebiegu, ryzyko hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV, a także ryzyko LRTI ogółem, tj. niezależnie od czynnika etiologicznego. Podobne rezultaty uzyskano, także w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej (*HARMONIE*) wykazując, iż u dzieci otrzymujących nirsewimab w porównaniu z grupą nie otrzymującą profilaktyki istotnie statystycznie niższe było ryzyko hospitalizacji z powodu LRTI wywołanego przez zakażenie RSV, ryzyko hospitalizacji z powodu LRTI RSV, przebiegającego z saturacją <90% i koniecznością zastosowania tlenoterapii (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu), jak również ryzyko hospitalizacji z powodu LRTI niezależnie od czynnika etiologicznego.

Efektywność kliniczna nirsewimabu została potwierdzona zarówno w populacji zwiększonego ryzyka, czyli u dzieci urodzonych w wieku ciążowym 29-35 tyg., jak również dzieci urodzonych o czasie (≥ 35 tyg.), a przewaga nirsewimabu nad placebo obserwowana była niezależnie od przyjętej definicji LRTI, rodzaju testu RSV czy typu wirusa RSV (A lub B). Ponadto, przeprowadzona analiza w podgrupach nie wykazała istotnej statystycznie interakcji pomiędzy większością z analizowanych podgrup, co oznacza, że **korzyści kliniczne związane z profilaktyką nirsewimabem dotyczą całej badanej populacji**, bez względu na wiek i wagę w momencie randomizacji, płeć, rasę, czy wiek ciążowy w czasie porodu.

W klasycznych badaniach eksperymentalnych nirsewimab nie zwiększał ryzyka wystąpienia AEs ogółem, AEs specjalnego zainteresowania ani nowych epizodów choroby przewlekłej, natomiast ryzyko wystąpienia AEs ≥ 3 . stopnia oraz SAEs było niższe niż w grupie placebo. Z kolei w *pragmatic RCT* (*HARMONIE*) zastosowanie NIR w porównaniu do braku profilaktyki wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AEs ogółem, AEs wymagających interwencji medycznej oraz AEs związanych z leczeniem, niemniej raportowane zdarzenia należały do łagodnych i przemijających - nie odnotowano bowiem różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do SAEs, AEs stopnia 3, AEs specjalnego zainteresowania. Nie odnotowano żadnego zgonu z powodu AEs/SAEs.

W bezpośrednim porównaniu nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy nirsewimabem i paliwizumabem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w grupach szczególnie narażonych na ciężki przebieg infekcji RSV tj. u dzieci urodzonych ≤ 35 tyg., jak i u dzieci z CLD/CHD.

Analiza wyników badań z randomizacją dla NIR vs. Abrysvo wskazuje, iż zarówno oceniana interwencja jak i komparator stanowią skuteczną względem braku profilaktyki (placebo) opcję zapobiegania chorobom dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV oraz hospitalizacjom związanym z RSV. Interpretując powyższe dane należy mieć na uwadze liczne heterogeniczności metodologiczne i kliniczne pomiędzy badaniami *Griffin 2020/MELODY* dla nirsewimabu oraz *MATISSE* dla Abrysvo, a wnioskowanie dotyczące porównania efektywności klinicznej ocenianej interwencji stosowanej u niemowląt względem komparatora tj. szczepionki Abrysvo wskazanej do podania u kobiet w ciąży, jest z tych przyczyn niewiarygodne.

Wyniki zaczerpnięte z największych i najbardziej reprezentatywnych porównawczych **badan z rzeczywistej praktyki, potwierdziły rezultaty osiągane w próbach klinicznych z randomizacją w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych oceny skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki nirsewimabem.**

Mając na uwadze fakt, iż **zakażenie RSV jest jedną z najczęstszych przyczyn infekcji dolnych dróg oddechowych** (przebiegającej z powikłaniami lub zagrażającej życiu) u **niemowląt i małych dzieci** na świecie oraz występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV, dla których aktualnie nie ma dostępu do immunoprofilaktyki biernej (refundowany obecnie paliwizumab dedykowany jest jedynie dzieciom obciążonych czynnikami ryzyka; ponad 98% dzieci w pierwszym dla nich sezonie RSV nie ma dostępu do immunoprofilaktyki), **powszechna dostępność do nirsewimabu jest kluczem do sukcesu biernego uodpornienia i może zostać osiągnięta przez finansowanie tej formy profilaktyki zakażeń RSV w ramach programu lekowego B.40 (oraz refundacji aptecznej.**

jednodawkowym, przeciwciałem monoklonalnym – nirsewimabem.

14. Piśmiennictwo

14.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938> (data dostępu 29.01.2026).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (data dostępu 29.01.2026).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (data dostępu 29.01.2026).
5. Charakterystyka produktu leczniczego Beyfortus [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_pl.pdf]; last updated: 17.06.2025 (data dostępu 29.01.2026 r).
6. [REDACTED] et al. Beyfortus (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków, styczeń 2026 [praca nieopublikowana].
7. [REDACTED]
8. Higgins J, Thomas J: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5, 2024, <https://training.cochrane.org/handbook/current> (data dostępu 29.01.2026).
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
10. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
12. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
13. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
14. Findings of Bayesian Mixed Treatment Comparison Meta-Analyses: Comparison and Exploration Using Real-World Trial Data and Simulation, AHRQ Publication No. 13-EHC039-EF February 2013

15. A E Ades, Nicky Welton, Guobing Lu Introduction to Mixed Treatment Comparisons, available at <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/media/mpes/intro-to-mtc.pdf>
16. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375
17. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
18. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986; 7:177-18.
19. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. Med Decis Making. 2013 Jul;33(5):641-56. doi: 10.1177/0272989X12455847. PMID: 23804508; PMCID: PMC3704208
20. Guyatt G, Murad H, Heels-Ansdell D, Puhan M. Problems with Bayesian random effects in network meta-analysis. In: Filtering the information overload for better decisions. Abstracts of the 23rd Cochrane Colloquium; 2015 3-7 Oct; Vienna, Austria. John Wiley & Sons; 2015
21. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
22. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
23. Jasset OJ, Lopez Zapana PA, Bahadir Z, et al. Enhanced placental antibody transfer efficiency with longer interval between maternal respiratory syncytial virus vaccination and birth. Am J Obstet Gynecol 2024
24. <https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/pregnant-people.html>
25. [REDACTED]

14.2. Analiza główna – badania włączone

NIR vs. PLC

26. EMA. Assessment report. Beyfortus 2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf. [dostęp: 29.01.2026]
27. Felter C, Astra Zeneca and Sanofi. (2022), Nirsevimab for the prevention of RSV disease in all infants, <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/122373> [dostęp: 29.01.2026]
28. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, i in. (2022) Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med 386(9):837–846.
29. Simões E, Madhi S, Muller WJ, i in. (2023) Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. Lancet Child Adolesc Health. 7(3):180–189.
30. Madhi S, Leach A, Cots MB. O0111 / #2653 Nirsevimab efficacy against RSV lower respiratory tract infection in preterm and term infants by subtype: pooled analysis of phase 2B and phase 3 MELODY trials [abstrakt]. 2023165–166.
31. Mankad V, Leach A, Chang Y. PD0122 / #2651 Comprehensive summary of all safety data of nirsevimab in healthy infants: experience to date from pivotal trials [abstrakt]. 2023349–350.
32. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, i in. (2023) Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. New England Journal of Medicine 0(0):null

33. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, i in. (2020) Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine* 383(5):415–425.
34. Madhi S, Simoes E. (2021) Single-dose nirsevimab prevents RSV infection. *The Journal of Pediatrics* 228:312.
35. Hammitt, L., Dagan, R., Yuan, Y., et al. (2021). LB13. The Efficacy and Impact in Healthy Infants of Nirsevimab on Medically Attended RSV Lower Respiratory Tract Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(Suppl 1), S811–S812. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.1649>

NIR vs. brak profilaktyki

36. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, i in. (2023) Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *New England Journal of Medicine* 389(26):2425–2435.
37. Drysdale S, Cathie K, Flamein F. (2023) A Phase 3 randomized open label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants (HARMONIE) [poster, materiały dostarczone przez zamawiającego]. ESPID, Lisbon, Portugal.
38. Munro APS, Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, et al. 180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2025;9(6):404-12.

NIR vs. PAL

39. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, i in. (2022) Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med* 386(9):892–894.
40. EMA. Assessment report. Beyfortus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
41. Tuffy KM, Ahani B, Domachowske JB, Furuno K, Ji H, Madhi SA, Mankand VS, Hamrén UW, Villafana T, Wang Y, Kelly EJ, Wilkins D. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). *Vaccine*. 2024 Oct 24;42(24):126276.
42. Domachowske et al, Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023 Aug 31;12(8):477-480.
43. Mankad V, Domachowske J, Madhi S. VT&T-66 Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus: safety in infants with congenital heart disease, chronic lung disease or prematurity. 12.11 202153.
44. Sanofi. (2022) Nirsevimab for the prevention of RSV disease in all infants. Dostęp: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/05-rsv-felter-508.pdf>.
45. Felter C, Astra Zeneca and Sanofi. (2022), Nirsevimab for the prevention of RSV disease in all infants, <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/122373>
46. FDA. (2022) Assessment report. Beyfortus. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761328Orig1s000IntegratedR.pdf.
47. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, i in. (2022) Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm

NIR - grupy ryzyka/drugi sezon (uzupełniający przegląd literatury)

48. Ares-Gomez S, Mallah N, Santiago-Perez MI, Pardo-Seco J, Perez-Martinez O, Otero-Barros MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(8):817-28. – zidentyfikowano także w ramach przeglądu dla ocenianej interwencji

49. Domachowske J, Hamren UW, Banu I, Baronio R, Basavaraju B, Koen A, et al. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. *Pediatrics*. 2024;154(4) (no pagination). – zidentyfikowano także w ramach przeglądu dla ocenianej interwencji
50. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabanas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children with Heart or Lung Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2023;12(8):477-80. – zidentyfikowano także w ramach przeglądu dla ocenianej interwencji
51. Domachowske JB, Wahlby Hamren U, Basavaraju B, Koen A, Leach A, Mankad VS, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nirsevimab for the Prevention of RSV Disease in Immunocompromised Children Aged <=24 Months: Music, an Open Label, Phase 2 Trial. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1173. – zidentyfikowano także w ramach przeglądu dla ocenianej interwencji
52. Tuffy KM, Ahani B, Domachowske JB, Furuno K, Ji H, Madhi SA, et al. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). *Vaccine*. 2024;42(24) (no pagination). – zidentyfikowano także w ramach przeglądu dla ocenianej interwencji

NIR vs. Abrysvo (badanie MATISSE)

53. Simoes, E. A. F., Pahud, B. A., Madhi, S. A., et al., Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2025. 02(<https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000005816>)
54. Kampmann, B., Madhi, S. A., Munjal, I., et al., A Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023. 388(16)(1451-1464).
55. Madhi, S. A., Kampmann, B., Simoes, E. A. F. et al., Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstetrics and gynecology*. 2025. 02(<https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000005817>)

Badanie MUSIC

56. Domachowske, J., Hamren, U. W., Banu, I., Baronio, R., Basavaraju, B., Koen, A., Leach, A., Mankad, V. S., Pannaraj, P. S., Soler-Palacin, P., Takas, T., Mori, M. and Villafana, T. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. *Pediatrics*. 2024. 154(4) (no pagination)
57. Domachowske J, Hamren UW, Basavaraju, B et al., Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Nirsevimab for the Prevention of RSV Disease in Immunocompromised Children Aged _24 Months: Music, an Open Label, Phase 2 Trial, *Blood* 142 (2023) 1173–1175.

14.3. Przeglądy systematyczne

58. Sun 2023: Sun M, Lai H, Na F, i in. (2023) Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 6(2):e230023.
59. Turalde-Mapili 2023: Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, i in. (2023) The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 11:1132740.
60. Ricco 2024: Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, PG Giuri, Gori D, Manzoni P. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines* (Basel). 2024 Jun 8;12(6):640.
61. Sevdal 2024: Sevdal ATK, Hurley S, Bartlett AW, Rawlinson W, Walker GJ. Systematic Review of the Efficacy and Safety of RSV Specific Monoclonal Antibodies and Antivirals in Development. *Rev Med Virol*. 2024 Sep;34(5):e2576.

62. Kuitunen I, Backman K, Gärdström E, Renko M. Monoclonal antibody therapies in respiratory syncytial virus prophylaxis—An umbrella review. *Pediatr Pulmonol*. 2024 Oct;59(10):2374-2380.
63. Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM. Real-World Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus Disease in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2025; 9: 393–403
64. Lee B, Trusinska D, Ferdous S, Pei R, Kwok HHY, Schwarze J, et al. Real-world effectiveness and safety of nirsevimab, RSV maternal vaccine and RSV vaccines for older adults: a living systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2025;80(11):838-48.
65. Lien HC, Lien CH, Liu TY, Weng SL, Tai YL, Huang YN, et al. Efficacy of nirsevimab for the prevention of RSV disease in infants: A systematic review, meta-analysis of randomized controlled trials, and global perspectives on recommendations and unmet needs. *Pediatrics and Neonatology*. 2025.
66. Sayed MS, Elgendy MA, Gamil N, Abdullah HH, Alhway A, Ibrahim RA, et al. Efficacy and safety of a single dose of nirsevimab against respiratory syncytial virus infection in infants: a meta-analysis and time-to-event analysis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2025;30:30.
67. Soudani S, Bertizzolo L, Ghemmouri M, Chappell M, McCool R, Reddish K, et al. Nirsevimab for preventing respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*. 2025;13:1641085.
68. Sumsuzzman DM, Shi C, Langley JM, Moghadas SM. Nirsevimab Against Hospitalizations and Emergency Department Visits for Lower Respiratory Tract Infection in Infants: A Meta-Analysis. *JAMA pediatrics*. 2025;22.
69. Wang X, Kong L, Liu X, Wu P, Zhang L, Ding F. Effectiveness of nirsevimab immunization against RSV infection in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2025;16(no pagination).

14.4. Efektywność praktyczna

70. Ares-Gomez, S., Mallah, N., Santiago-Perez, M. I., Pardo-Seco, J., Perez-Martinez, O., Otero-Barros, M. T., Suarez-Gaiche, N., Kramer, R., Jin, J., Platero-Alonso, L., Alvarez-Gil, R. M., Ces-Ozores, O. M., Nartallo-Penas, V., Miras-Carballal, S., Pineiro-Sotelo, M., Malvar-Pintos, A., Gonzalez-Perez, J. M., Rodriguez-Tenreiro-Sanchez, C., Rivero-Calle, I., Salas, A., Duran-Parrondo, C. and Martinon-Torres, F. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024. 24(8):817-828.
71. Barbas Del Buey, J. F., Inigo Martinez, J., Gutierrez Rodriguez, M. A., Alonso Garcia, M., Sanchez-Gomez, A., Lasheras Carbajo, M. D., Jimenez Bueno, S., Esteban Vasallo, M. D., Lopez Zambrano, M. A., Calvo Rey, C., Sanchez Luna, M., Molina Olivas, M. and Arce Arnaez, M. A. The effectiveness of nirsevimab in reducing the burden of disease due to respiratory syncytial virus (RSV) infection over time in the Madrid region (Spain): a prospective population-based cohort study. *Frontiers in public health*. 2024. 12(1441786).
72. Coma, E., Martinez-Marcos, M., Hermosilla, E., Mendioroz, J., Rene, A., Fina, F., Perramon-Malavez, A., Prats, C., Cereza, G., Ciruela, P., Pineda, V., Anton, A., Ricos-Furio, G., Soriano-Arandes, A. and Cabezas, C. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: A retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Archives of Disease in Childhood*. 2024.
73. Estrella-Porter, P., Blanco-Calvo, C., Lameiras-Azevedo, A. S., Juaneda, J., Fernandez-Martinez, S., Gomez-Pajares, F., Tempelsman, R., Roig-Sena, F. J., Perez-Panades, J., Botella-Rocamora, P., Lluch-Rodrigo, J. A. and Pastor-Villalba, E. Effectiveness of nirsevimab introduction against respiratory syncytial virus in the Valencian Community: A preliminary assessment. *Vaccine*. 2024. 42(22) (no pagination)
74. Mallah, N., Pardo-Seco, J., Perez-Martinez, O., Duran-Parrondo, C. and Martinon-Torres, F. Full 2023-24 season results of universal prophylaxis with nirsevimab in Galicia, Spain: the NIRSE-GAL study. *The Lancet. Infectious diseases*. 2024. 11(<https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099%2824%2900811-9>)

75. Ma, K. S., Tsai, S. Y., El Saleeby, C. M., Kotton, C. N. and Mansbach, J. M. Nirsevimab decreased the subsequent risk of respiratory syncytial virus infection and wheezing in the 2023-2024 RSV season. *Pediatric Research*. 2025. 09(09).
76. Coma E, Martinez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Rene A, Fina F, et al. Impact of nirsevimab immunoprophylaxis on respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care after two consecutive seasons: a population-based retrospective cohort study in infants in their second year of life in Catalonia, Spain. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(10) (no pagination)
77. Hsiao A, Hansen J, Fireman B, Timbol J, Zerbo O, Mari K, et al. Effectiveness of Nirsevimab Against RSV and RSV-Related Events in Infants. *Pediatrics*. 2025;156(2) (no pagination).
78. Jabagi MJ, Cohen J, Bertrand M, Chalumeau M, Zureik M. Nirsevimab Effectiveness at Preventing RSV-Related Hospitalization in Infants. *NEJM Evid*. 2025;4(3):EVIDoA2400275
79. Pelletier JH, Rush SZ, Robinette E, Maholtz DE, Bigham MT, Forbes ML, et al. Nirsevimab Administration and RSV Hospitalization in the 2024-2025 Season. *JAMA network open*. 2025;8(9):e2533535.
80. Perramon-Malavez A, Hermosilla E, Coma E, Fina F, Rene A, Martinez-Marcos M, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus-related Outcomes in Hospital Care Settings A Seasonal Cohort Study of Infants in Catalonia, Spain. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025;44(5):394-8.
81. Torres JP, Saure D, Goic M, Thraves C, Pacheco J, Burgos J, et al. Effectiveness and impact of nirsevimab in Chile during the first season of a national immunisation strategy against RSV (NIRSE-CL): a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025;25(11):1189-98
82. Razzini JL, Giné-Vázquez I, Jin J, Impact of universal nirsevimab prophylaxis in infants on hospital and primary care outcomes across two respiratory syncytial virus seasons in Galicia, Spain (NIRSE-GAL): a population-based prospective observational study, *Lancet Infect Dis*, 2026 Jan 12:S1473-3099(25)00742-X
83. Jabagi MJ, Bertrand M, Gabet A, Kolla E, Olie V, Zureik M. Nirsevimab vs RSVpreF Vaccine for Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization in Newborns. *Jama*. 2025;22.

14.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

84. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>].
85. Food and Drug Administration [<https://www.fda.gov/>]
86. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<https://www.gov.pl/web/urpl>]
87. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://who-umc.org/>]
88. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>]
89. <https://www.vigiaccess.org/>
90. EMA, European Union Risk Management Plan (EU RMP) for BEYFORTUS™ (Nirsevimab) https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/beyfortus-epar-risk-management-plan_en.pdf [dostęp 28.01.2026 r.]
91. FDA, October - December 2023, Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 28.01.2026 r.]
92. FDA, Drug Trials Snapshots: BEYFORTUS <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-beyfortus> [dostęp 28.01.2026 r.]

93. FDA News Release, FDA Approves New Drug to Prevent RSV in Babies and Toddlers <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers> [dostęp 28.01.2026 r.]

14.6. Badania wyłączone z analizy

Przegląd dla ocenianej interwencji (nirsevimab)

Nieadekwatna populacja:

94. Aguera, M., Soler-Garcia, A., Alejandre, C., Moussalam-Merino, S., Sala-Castellvi, P., Pons, G., Penela-Sanchez, D., Gonzalez-Grado, C., Alsina-Rosell, J., Climent, C., Esteva, C., Fortuny, C., de-Sevilla, M. F., Garcia-Garcia, J. J., Brotons, P., Balaguer, A., Estrada, J., Jordan, I., Munoz-Almagro, C. and Launes, C. Nirsevimab immunization's real-world effectiveness in preventing severe bronchiolitis: A test-negative case-control study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2024. 35(6) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1111/pai.14175>) (RWE: niskie N pacjentów)
95. Alejandre, C., Penela-Sanchez, D., Alsina, J., Aguera, M., Soler, A., Moussalam, S., Munoz-Almagro, C., Brotons, P., Cambra, F. J., Forner, O. R., Balaguer, M., Launes, C. and Jordan, I. Impact of universal immunization program with monoclonal antibody nirsevimab on reducing the burden of serious bronchiolitis that need pediatric intensive care. *European Journal of Pediatrics*. 2024. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-024-05634-z> (RWE: niskie N pacjentów)
96. Alonso-Cadenas, J. A., Martinez, D. A., Cadenas, J. A. A., Mozo, E. F., de la Torre Espi, M., Teruel, G. C., Posino, A. N., Mediavilla, M. G., Felipe, A. A., Rojo, J. C., Garcia, S. M., Otegui, A. C., Cilveti, B. R., Gaspar, X. B., Esnaola, A. A., Lopez, L. B., de Miguel Lavisier, B., Frechilla, J. I., Garcia-Loygorri, C. F., Lopez, P. V., Tatay, V. S., Nesic, S. P., Hernandez, L. I. D., Arrieta, N. C., Arza, N. G., Garza, V. G. H., Diez, J. L. G., Malaga, A. R., Zuniga, R. V., Pellitero, S. E. and Ramos, C. B. Nirsevimab and Acute Bronchiolitis Episodes in Pediatric Emergency Departments. *Pediatrics*. 2024. 154(4) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2024-066584>) (RWE: niskie N pacjentów)
97. Assad, Z., Romain, A. S., Aupiais, C., Shum, M., Schrimpf, C., Lorrot, M., Corvol, H., Prevost, B., Ferrandiz, C., Giolito, A., Valtuille, Z., Bendavid, M., Cohen, J. F., Toubiana, J., de Pontual, L., Delande, C. F., Levy, M., See, P., Cohen, R., Levy, C., Angoulvant, F., Lenglar, L., Gits-Muselli, M., Biran, V., Diallo, K., Alemede, O., El Hebil, M. M., Durrmeyer, X., Labouret, G., Casanovas, N., Hallak, B., Marechal, O., Jung, C., Brehin, C. and Ouldali, N. Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*. 2024. 391(2)(144-154. (RWE: niskie N pacjentów)
98. Carbajal, R., Boelle, P. Y., Pham, A., Chazette, Y., Schellenberger, M., Weil, C., Colas, A. S., Lecarpentier, T., Schnuriger, A., Guedj, R., Lorrot, M., Corvol, H. and Enault, M. Real-world effectiveness of nirsevimab immunisation against bronchiolitis in infants: a case-control study in Paris, France. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2024. 8(10)(730-739. (RWE: niskie N pacjentów)
99. Chauvel, C., Horvat, C., Javouhey, E., Gillet, Y., Hassenboehler, J., Chakra, C., Ragouilliaux, C., Plaisant, F., Ploin, D., Butin, M., Casalegno, J. S. and Nunes, M. Changes in Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalisations Epidemiology After Nirsevimab Introduction in Lyon, France. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2024. 18(12) (no pagination) (RWE: niskie N pacjentów)
100. Consolati, A., Farinelli, M., Serravalle, P., Rollandin, C., Apprato, L., Esposito, S. and Bongiorno, S. Safety and Efficacy of Nirsevimab in a Universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Newborns and Infants in the First Year of Life in the Valle d'Aosta Region, Italy, in the 2023-2024 Epidemic Season. *Vaccines*. 2024. 12(5) (no pagination) (RWE: niskie N pacjentów)
101. Ernst, C., Bejko, D., Gaasch, L., Hannelas, E., Kahn, I., Pierron, C., Del Lero, N., Schalbar, C., Do Carmo, E., Kohnen, M., Andlauer, E., Hublart, P., Masi, S., de la Fuente Garcia, I., Vergison, A. and Mossong, J. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Eurosurveillance*. 2024. 29(4) (no pagination) (RWE: niskie N pacjentów)
102. Ezpeleta, G., Navascues, A., Viguria, N., Herranz-Aguirre, M., Juan Belloc, S. E., Gimeno Ballester, J., Muruzabal, J. C., Garcia-Cenoz, M., Trobajo-Sanmartin, C., Echeverria, A., Martinez-Baz, I., Vera-Punzano, N., Casado, I., Lopez-

- Mendoza, H., Ezpeleta, C. and Castilla, J. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines*. 2024. 12(4) (no pagination)-(RWE: niskie N pacjentów)
103. Jeziorski, E., Ouziel, A., Cotillon, M., Bridonneau, C., Bizot, E., Basse, C., Portefaix, A., Dubos, F., Bechet, S., Domitien, L., Jallet, C., Abrudan, S., Kramer, R., Gajdos, V., Launay, E., Basmaci, R., Gillet, Y., Cohen, R. and Levy, C. IMPACT of NIRSEVIMAB on RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS BRONCHIOLITIS in HOSPITALIZED INFANTS: A REAL-WORLD STUDY. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000004630> (RWE: niskie N pacjentów)
104. Jimeno Ruiz, S., Pelaez, A., Labourt, A., Acuna, F. M., Linares, L., Llana Martin, I., Calle Gomez, A. and Martinez, S. N. Evaluating the Effectiveness of Nirsevimab in Reducing Pediatric RSV Hospitalizations in Spain. *Vaccines*. 2024. 12(10) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3390/vaccines12101160> (RWE: niskie N pacjentów)
105. Lassoued, Y., Levy, C., Werner, A., Assad, Z., Bechet, S., Frandji, B., Batard, C., Sellam, A., Cahn-Sellem, F., Fafi, I., Lenglar, L., Aupiais, C., Basmaci, R., Cohen, R. and Ouldali, N. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024. 44(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101007> (RWE: niskie N pacjentów)
106. Lefferts, B., Bressler, S., Keck, J. W., Desnoyers, C., Hodges, E., January, G., Morris, K., Herrmann, L., Singleton, R., Aho, S., Rogers, J., Newell, K., Ohlsen, E., Link-Gelles, R., Dawood, F. S., Bruden, D., Fischer, M., Klejka, J. and Scobie, H. M. Nirsevimab Effectiveness Against Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Illness and Hospitalization Among Alaska Native Children - Yukon-Kuskokwim Delta Region, Alaska, October 2023-June 2024. *Mmwr*. 2024. Morbidity and mortality weekly report. 73(45)(1015-1021. (RWE: niskie N pacjentów)
107. Levy, C., Werner, A., Rybak, A., Bechet, S., Batard, C., Hassid, F., Desandes, R., Frandji, B., Ouldali, N. and Cohen, R. Early Impact of Nirsevimab on Ambulatory All-Cause Bronchiolitis: A Prospective Multicentric Surveillance Study in France. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2024. 13(7)(371-373. (RWE: niskie N pacjentów)
108. Lopez-Lacort, M., Munoz-Quiles, C., Mira-Iglesias, A., Lopez-Labrador, F. X., Garces-Sanchez, M., Escribano-Lopez, B., Zornoza-Moreno, M., Perez-Martin, J. J., Alfayate-Miguel, S., Iofrio-De Arce, A., Pastor-Villalba, E., Lluch-Rodrigo, J. A., Diez-Domingo, J. and Orrico-Sanchez, A. Nirsevimab Effectiveness Against Severe RSV Infection in the Primary Care Setting. *Pediatrics*. 2024. 04(<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2024-066393> (RWE: niskie N pacjentów)
109. Lopez-Lacort, M., Munoz-Quiles, C., Mira-Iglesias, A., Lopez-Labrador, F. X., Mengual-Chulia, B., Fernandez-Garcia, C., Carballido-Fernandez, M., Pineda-Caplliure, A., Mollar-Maseres, J., Benavent, M. S., Sanz-Herrero, F., Zornoza-Moreno, M., Perez-Martin, J. J., Alfayate-Miguel, S., Crespo, R. P., Sanchez, E. B., Menasalvas-Ruiz, A. I., Tellez-Gonzalez Ma, C., Soto, S. E., Del Toro Saravia, C., Sanz-Munoz, I., Eiros, J. M., Del Pozo, V. M., Toquero-Asensi, M., Pastor-Villalba, E., Lluch-Rodrigo, J. A., Diez-Domingo, J. and Orrico-Sanchez, A. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance*. 2024. 29(6) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046> (RWE: niskie N pacjentów)
110. Molina Gutierrez, M. A., de Miguel Lavisier, B., Ruiz Dominguez, J. A., Garcia de Oteyza, M., Velasco Molina, V. M., Gutierrez Arroyo, A. and de Ceano-Vivas, M. Impact of nirsevimab immunization on RSV infections attended in the pediatric emergency department: First results in a tertiary hospital in Madrid. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica*. 2024. 42(7):367-372. (RWE: niskie N pacjentów)
111. Moline, H. L., Tannis, A., Toepfer, A. P., Williams, J. V., Boom, J. A., Englund, J. A., Halasa, N. B., Staat, M. A., Weinberg, G. A., Selvarangan, R., Michaels, M. G., Sahni, L. C., Klein, E. J., Stewart, L. S., Schlaudecker, E. P., Szilagyi, P. G., Schuster, J. E., Goldstein, L., Musa, S., Piedra, P. A., Zerr, D. M., Betters, K. A., Rohlf, C., Albertin, C., Banerjee, D., McKeever, E. R., Kalman, C., Clopper, B. R., McMorro, M. L. and Dawood, F. S. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *Mmwr*. 2024. Morbidity and mortality weekly report. 73(9)(209-214. (RWE: niskie N pacjentów)

112. Moline, H. L., Toepfer, A. P., Tannis, A., Weinberg, G. A., Staat, M. A., Halasa, N. B., Boom, J. A., Klein, E. J., Williams, J. V., Schuster, J. E., Goldstein, L., McKeever, E. R., Kalman, C., Paden, C., Atherton, L., Aggarwal, M., Roychoudhury, P., Piedra, P. A., Sahni, L. C., Stewart, L. S., Selvarangan, R., Michaels, M. G., Schlaudecker, E. P., Szilagyi, P. G., Englund, J. A., Clopper, B. R., Thornburg, N. J., Derado, G., McMorro, M. L. and Dawood, F. S. Respiratory Syncytial Virus Disease Burden and Nirsevimab Effectiveness in Young Children From 2023-2024. *JAMA pediatrics*. 2024. 09 (RWE: niskie N pacjentów)
113. Ocana de Sentuary, C., Testard, C., Lagree, M., Leroy, M., Gasnier, L., Enes-Dias, A., Leruste, C., Diallo, D., Genin, M., Rakza, T. and Dubos, F. Acceptance and safety of the RSV-preventive treatment of newborns with nirsevimab in the maternity department: a prospective longitudinal cohort study in France. *eClinicalMedicine*. 2025. 79(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102986>) (RWE: niskie N pacjentów)
114. Paireau, J., Durand, C., Raimbault, S., Cazaubon, J., Mortamet, G., Viriot, D., Milesi, C., Daudens-Vaysse, E., Ploin, D., Tessier, S., Vanel, N., Chappert, J. L., Levieux, K., Ollivier, R., Daoudi, J., Coignard, B., Leteurtre, S., Parent-du-Chatelet, I. and Vaux, S. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023-January 2024. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2024. 18(6) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1111/irv.13311>) (RWE: niskie N pacjentów)
115. Shanklin, A., Olson, T., Patel, A. K., Trujillo Rivera, E. A. and Pollack, M. M. Respiratory Syncytial Virus and US Pediatric Intensive Care Utilization. *JAMA network open*. 2024. 7(10)(e2440997).
116. Xu, H., Aparicio, C., Wats, A., Araujo, B. L., Pitzer, V. E., Warren, J. L., Shapiro, E. D., Niccolai, L. M., Weinberger, D. M. and Oliveira, C. R. Real-World Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus: A Test-Negative Case-Control Study. *MedRxiv : the Preprint Server for Health Sciences*. 2024. 12(12). (RWE: niskie N pacjentów)
117. Espeleta-Fox, A., Garcia-Salido, A., Vallespin-Casas, A., Leoz-Gordillo, I., Unzueta-Roch, J. L., De Lama Caro-Paton, G., Garcia-Teresa, M. A. and Martinez de Azagra-Garde, A. Impact of nirsevimab on admission to a Spanish pediatric intensive care unit because of RSV bronchiolitis: Unicentric observational study from 2017 to 2024. *Pediatric Pulmonology*. 2024. 59(12)(3783-3786). (RWE: niskie N pacjentów)
118. Reina, J., Iturbe, A., Viana-Ramirez, J., Sbert, G., Carrasco, J. and Duenas, J. Comparative analysis of acute respiratory infections of viral etiology in children under 6 months with and without nirsevimab in the Balearic Islands (2022-2023 and 2023-2024). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2024. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2024.07.007> (RWE: niskie N pacjentów)
119. Andina Martinez D, Ramos CB, Pellitero SE, Malaga AR, Diez JLG, Garza VGH, et al. Unequal impact of respiratory syncytial virus immunization in patients attending Spanish pediatric emergency departments. *Emergencias*. 2025;37(5):360-6. (RWE: niskie N pacjentów)
120. Arico MO, Accomando F, Trotta D, Marozzi G, Mariani A, Rossini C, et al. Uneven Implementation of Nirsevimab Prophylaxis Resulted in Non-Uniform Reductions in RSV-Related Hospitalizations in Italy. *Infectious Disease Reports*. 2025;17(5) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
121. Attaianese F, Trapani S, Agostiniani R, Ambrosino N, Bertolucci G, Biasci P, et al. Effectiveness of a targeted infant RSV immunization strategy (2024-2025): A multicenter matched case-control study in a high-surveillance setting. *Journal of Infection*. 2025;91(3) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
122. Bermudez-Barrezueta L, Matias del Pozo V, Marugan-Miguelsanz JM, Lopez EI, Uribe-Reina P, Romero del Hombrebueno Y, et al. Universal administration of nirsevimab in infants: an analysis of hospitalisations and paediatric intensive care unit admissions for RSV-associated lower respiratory tract infections. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(6) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
123. Bertolo S, Patui M, Zoletto S, Monteleone G, Sant L, Dieng SD, et al. Nirsevimab Prophylaxis Reduced Bronchiolitis, Hospitalizations and Intensive Care Admissions in Children up to 2 Years of Age. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2025. (RWE: niskie N pacjentów)

124. Buonsenso D, Perramon-Malavez A, Morello R, Gentili C, Bellorofonte M, Soriano-Arandes A. How a major discovery can become a public health failure when used suboptimally: lessons from early nirsevimab implementation. *Italian Journal of Pediatrics*. 2025;51(1) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
125. Campos Mena S, Perez-Gimeno G, Lorusso N, Alvarez Rio V, Basile L, Batalla Rebollo N, et al. Monitoring effectiveness of nirsevimab immunization against RSV hospitalization using surveillance data: a test-negative case-control study, Spain, October 2024-March 2025. *Epidemiology and Infection*. 2025. (RWE: niskie N pacjentów)
126. Carazo S, Ouakki M, Skowronski DM, Paquette M, Brousseau N, Talbot D, et al. Nirsevimab effectiveness, number needed to immunize and impact on severe RSV outcomes in preterm, high-risk and healthy-term infants, Quebec, Canada. *medRxiv*. 2025;27. (RWE: niskie N pacjentów)
127. Carcione D, Spencer P, Pettigrew G, Leeb A, Drake-Brockman C, Ford T, et al. Active Post-Marketing Safety Surveillance of Nirsevimab Administered to Children in Western Australia, April-July 2024. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025;44(5):e174-e6. (RWE: niskie N pacjentów)
128. Cocchi E, Bloise S, Loreface A, Zannoni S, Pellegrini B, Morlupo FS, et al. Nirsevimab Prophylaxis and Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among Infants. *JAMA Network Open*. 2025;8(11) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
129. Cocchi E, Bloise S, Loreface A, Zannoni S, Pellegrini B, Morlupo FS, et al. Multicentre study on nirsevimab: Bayesian analysis reveals persisting risk for preterm infants. *BMJ Paediatrics Open*. 2025;9(1) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
130. Costantino C, Amodio E, Asciutto R, Affranchi C, Belbruno F, Bonaccorso N, et al. Impact of a Universal Nirsevimab Prevention Program Against Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infants in Sicily (Italy) During the 2024-2025 Epidemic Season: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines*. 2025;13(12) (no pagination).
131. Costantino M, Marongiu MB, Corbo MG, Della Corte AM, Frascogna AR, Plantulli A, et al. Efficacy and Safety of Anti-Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody Nirsevimab in Neonates: A Real-World Monocentric Study. *Vaccines*. 2025;13(8) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
132. Creus-Costa A, Andres C, Vila J, Gonzalez-Sanchez A, Lopez N, Ortigosa-Gomez S, et al. Decline in pediatric respiratory syncytial virus hospitalizations following nirsevimab implementation: A multicenter, three-season observational study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2025;161(no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
133. Creus-Costa A, Pinana M, Perramon-Malavez A, Andres C, Rello-Saltor V, Rossich-Verdes R, et al. Significant Reduction in Disease Burden and a Shift in Clinical Diagnoses in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus (RSV) after Nirsevimab Implementation in Catalonia (Spain). *Open Forum Infectious Diseases*. 2025;12(Supplement 1):S763. (RWE: niskie N pacjentów)
134. Fortunato F, Prato R, Acquafredda A, Campanozzi A, Carri VD, Francavilla R, et al. Real-World Effectiveness of Nirsevimab in Preventing RSV Hospitalizations: Evidence of Protection in Southern Italian Infants, 2024-2025. *Journal of Medical Virology*. 2025;97(11) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
135. Furgier A, Brehin C, Levy C, Basmaci R, Launay E, Jung C, et al. Effectiveness of nirsevimab against hospitalisation for RSV-bronchiolitis during high RSV-B circulation in the second year of nationwide implementation in France: a test-negative case-control study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2025;58(no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
136. Fusco E, Liodice M, Romero A, L'Assainato S, Banfi A, Chiaffoni GL, et al. Effectiveness of Nirsevimab in Preventing Respiratory Syncytial Virus-related Burden: A Test-negative Case-control Study in Infants With Bronchiolitis in Lombardy Region, Italy. *The Pediatric infectious disease journal*. 2026;45(1):e12-e4. (RWE: niskie N pacjentów)
137. Gaio V, Henriques C, Lanca M, Marques R, Rodrigues M, Almeida S, et al. Nirsevimab Effectiveness Against RSV-Related Hospitalisations in Children Under 24 Months: A Test-Negative Case-Control Study in Portugal, 2024-2025. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2025;19(12) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)

138. Garcia-Garcia M, Alonso-Lopez P, Alcolea S, Arroyas M, Pozo F, Casas I, et al. Impact of Nirsevimab on RSV and Non-RSV Severe Respiratory Infections in Hospitalized Infants. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2025;19(5) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
139. Gonzalez-Bertolin I, Alcolea S, Alonso P, Arroyas M, Fernandez Castiella I, Echavarren I, et al. Second-season Impact of Nirsevimab: Clinical Outcomes of RSV Disease in Patients Immunized During Their First Season. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025;(no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
140. Gregori-Garcia E, Gasco-Laborda JC, Lluch-Bacas L, Perez-Olaso O, Gomez-Alfaro I, Bellido-Blasco JB. Impact of the passive immunization campaign with nirsevimab in 2023-24 in Castellon. Final results. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2025;43(4):215-8. (RWE: niskie N pacjentów)
141. Guerrero-del-Cueto F, Lobato-Lopez S, Lozano-Duran D, Sanchez-Duran B, Ramirez-Martin L, Esteban-San-Narciso B, et al. Assessing the Impact of Nirsevimab Immunization on RSV Bronchiolitis Hospital Admissions and Their Severity: A Case-Control Study and Comparison With Pre- and Post-COVID-19 Seasons in a Tertiary Pediatric Hospital. *Pediatric Pulmonology*. 2025;60(7) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
142. Hammitt LL, Espinoza JS, Keck JW, Hartman RM, Alvarez-Colon G, Burrage A, et al. Nirsevimab is Effective Against Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among American Indian and Alaska Native Children in Their First and Second RSV Seasons in Alaska and the Southwest United States, 2023-2024. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025;44(12):e464-e7. (RWE: niskie N pacjentów)
143. Helwig J, Pham J, Nguyen M, Briars L. Comparative Efficacy of Rsv Prophylaxis in Highrisk Infants and Children. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2025;30(4):558. (RWE: niskie N pacjentów)
144. Hock M, Borena W, Brunner J, Wechselberger K, Scheiring J, Ralser E, et al. Acceptance and impact of Nirsevimab and the RSVpreF vaccine following implementation in Austria. *Frontiers in public health*. 2025;13:1686581. (RWE: niskie N pacjentów)
145. Izquierdo G, Villena R, Cabrera C, Albornoz J, Hueichao N, Guerra C, et al. Safety of timely immunization with nirsevimab in hospitalized preterm infants. *Vaccine*. 2025;63(no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
146. Jeziorski E, Ouziel A, Cotillon M, Bridonneau C, Bizot E, Basse C, et al. Impact of Nirsevimab on Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Hospitalized Infants: A Real-World Study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025;44(4):e124-e6. (RWE: niskie N pacjentów)
147. Kitano T, Tsuzuki S, Fukuda H, Yoshida S. Long-term impact of nirsevimab on prevention of respiratory syncytial virus infection using a real-world global database. *Journal of Infection*. 2025;91(6) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
148. Lopez-Lacort M, Munoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, Lopez-Labrador FX, Garces-Sanchez M, Escribano-Lopez B, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in the Primary Care Setting. *Pediatrics*. 2025;155(1) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
149. Manzanares A, Pardo-Seco J, Rivero-Calle I, Dacosta-Urbieto A, Mallah N, Santiago-Perez MI, et al. Respiratory syncytial virus-related lower respiratory tract infection hospitalizations in infants receiving nirsevimab in Galicia (Spain): the NIRSE-GAL study. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(5) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
150. Manzoni P, Ricco M, Nobili C, Tzialla C, Barera G, Del Barba P, et al. Sustained clinical and epidemiological impact of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in young infants exposed to universal immunization with Nirsevimab at birth: An Italian multicenter, retrospective, cohort study 2024/25. *Journal of Infection*. 2025;91(5) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
151. Moline HL, Tannis A, Goldstein L, Englund JA, Staat MA, Boom JA, et al. Effectiveness and Impact of Maternal RSV Immunization and Nirsevimab on Medically Attended RSV in US Children. *JAMA pediatrics*. 2025;22. (RWE: niskie N pacjentów)

152. Moreno-Perez D, Korobova A, Croche-Santander FDB, Cordon-Martinez A, Diaz-Morales O, Martinez-Campos L, et al. Nirsevimab Prophylaxis for Reduction of Respiratory Syncytial Virus Complications in Hospitalised Infants: The Multi-Centre Study During the 2023-2024 Season in Andalusia, Spain (NIRSEGRAND). *Vaccines*. 2025;13(2) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
153. Nieddu F, Vignoli M, Ferraro E, Boscia S, Astorino V, Pelosi C, et al. Public health impact of nirsevimab and reduction of RSV hospitalisation in all infants: early real-world data from Tuscany (Italy) in the 2024-25 RSV season. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(11) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
154. Nunez O, Olmedo C, Moreno-Perez D, Lorusso N, Martinez SF, Villalba PEP, et al. Effectiveness of catch-up and at-birth nirsevimab immunisation against RSV hospital admission in the first year of life: a population-based case-control study, Spain, 2023/24 season. *Eurosurveillance*. 2025;30(5). (RWE: niskie N pacjentów)
155. Paramo MV, Kiely M, Valiquette L, Muller MP, McGeer A, Isenor JE, et al. Post-Licensure Safety of Nirsevimab from the Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) Network. *medRxiv*. 2025;15. (RWE: niskie N pacjentów)
156. Pastor-Barriuso R, Nunez O, Monge S, Olmedo C, Moreno-Perez D, Lorusso N, et al. Infants needed to immunise with nirsevimab to prevent one RSV hospitalisation, Spain, 2023/24 season. *Eurosurveillance*. 2025;30(13). (RWE: niskie N pacjentów)
157. Payne AB, Battan-Wraith S, Rowley EAK, Stockwell MS, Tartof SY, Dascomb K, et al. Effectiveness of nirsevimab among infants in their first RSV season in the United States, October 2023-March 2024: a test-negative design analysis. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2025;49(no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
158. Perramon-Malavez A, Buonsenso D, Morello R, Coma E, Foster S, Leonard P, et al. Real-world impact of nirsevimab immunisation against respiratory disease on emergency department attendances and admissions among infants: a multinational retrospective analysis. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2025;55(no pagination). (RWE: brak danych o N pacjentów, którzy otrzymali NIR)
159. Presti S, Parisi GF, Tosto M, Nizzari A, Campo E, Pecora G, et al. Effect of Nirsevimab as a Primary Preventive Strategy on the Incidence, Severity, and Viral Etiology of Bronchiolitis: A Four-Year Observational Study. *Pediatric Pulmonology*. 2026;61(1):e71451. (RWE: niskie N pacjentów)
160. Savulescu C, Ganster I, Nicolay N, Lajot A, Campos S, Martinez-Baz I, et al. Effectiveness of long-acting monoclonal antibodies against laboratory-confirmed RSV in children aged <24months and hospitalised for severe acute respiratory infection, European pilot study, 2024 to 2025. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2025;30(45).
161. Touati S, Debs A, Morin L, Jule L, Claude C, Tissieres P, et al. Nirsevimab prophylaxis on pediatric intensive care hospitalization for severe acute bronchiolitis: a clinical and economic analysis. *Annals of Intensive Care*. 2025;15(1) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
162. Vazquez-Lopez P, Rivas-Garcia A, Luaces-Cubells C, Perez-Gonzalez E, Ales-Palmer ML, Cahis-Vela N, et al. Changes in Care in Spanish Pediatric Emergency Departments after the First Immunization with Nirsevimab. *Pediatric Emergency Care*. 2025;41(5):365-71. (RWE: brak danych o N pacjentów, którzy otrzymali NIR)
163. Villani A, Antilici L, Musolino AMC, Merola A, Perno CF, Raponi M, et al. RSV bronchiolitis: a disease only for those who do not receive prophylaxis. *European Journal of Pediatrics*. 2025;184(7) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
164. Xu H, Aparicio C, Wats A, Araujo BL, Pitzer VE, Warren JL, et al. Estimated Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus. *JAMA Network Open*. 2025;8(3) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)
165. Yan AP, Feng Y, Hassanieh DE, Starr A, Yi M, Schechter-Finkelstein T, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV Infections for Immunocompromised Children With Cancer and Stem Cell Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Pediatric Blood and Cancer*. 2025;72(12) (no pagination). (RWE: niskie N pacjentów)

166. Zambrano LD, Simeone RM, Newhams MM, Payne AB, Halasa NB, Orzel-Lockwood AO, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Intensive Care Unit Admission for Respiratory Syncytial Virus in Infants - 24 States, December 2024-April 2025. *Mmwr. 2025; Morbidity and mortality weekly report.* 74(37):580-8. (RWE: niskie N pacjentów)
167. Zhou Y, Hecker K, Engels G, Andres O, Knies K, Krempl C, et al. Changes in RSV-associated lower respiratory tract infections among hospitalized and outpatient children under 2 years in Northern Bavaria after general recommendation of Nirsevimab immunization in 2024. *Infection.* 2025;53(6):2869-74.
168. Blyth Christopher C, Wadia Ushma, Britton Philip N, Carr Jeremy, Clark Julia E, Crawford Nigel W, Hung Te-Yu, Macartney Kristine K, Marshall Helen S, Wood Nicholas J, Kotsimbos Tom, Kelly Paul M, Cheng Allen C, FluCAN-PAEDS network. Respiratory syncytial virus epidemiology and effectiveness of infant nirsevimab: 2024 results from the Australian Sentinel Hospital Network (FluCAN-PAEDS). *Euro Surveill.* 2026;31(2):pii=2500275. (RWE: niskie N pacjentów)

Nieadekwatna interwencja

169. Domachowske et al., Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants, *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2018; 37(9):886–892.
170. Patton ME, Moline HL, Whitaker M, Tannis A, Pham H, Toepfer AP, et al. Interim Evaluation of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Rates Among Infants and Young Children After Introduction of Respiratory Syncytial Virus Prevention Products - United States, October 2024-February 2025. *Mmwr. 2025; Morbidity and mortality weekly report.* 74(16):273-81.
171. Saif-Ur-Rahman KM, King C, Whelan OS, Blair M, Donohue S, Madden C, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2025;9:9.

Nieadekwatny język publikacji

172. Bekhof et al., Does nirsevimab prevent RSV infections in preterm infants? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* 2021;165:15
173. Jungmayr et al., Protection over the entire respiratory syncytial virus season: Infants benefit from a one-time passive immunization with nirsevimab, *Deutsche Apotheker Zeitung.* 2022;162:14
174. Lorenz et al., Neonatology: RSV prophylaxis with nirsevimab in late-preterm and term infants, *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 2022;226:224-225
175. Maisach et al., RSV-associated diseases of the lower respiratory tract: A dose of nirsevimab protects against RSV disease, *Arzneimitteltherapie.* 2022;40:156-157
176. NA et al., Single-dose nirsevimab protects preterm infants against respiratory syncytial virus infection, *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie.* 2020;224:241-242

Nieadekwatne typy badań/publikacji (opracowania wtórne/poglądowe/przegląd niesystematyczny/model/dane nieporównawcze RWE/abstrakt konf dotyczący RWE lub SLR/korekta do publikacji już poprawionej/list/pre-print/not peer reviewed):

177. Aragona, E., Joshi, N. S., Birnie, K. L., Lysouvakon, P. and Basuray, R. G. Early Experiences With Nirsevimab: Perspectives From Newborn Hospitalists. *Hospital Pediatrics.* 2024. 14(3)(e170-e172.
178. Banoun, H. Analysis of Beyfortus (Nirsevimab) Immunization Campaign: Effectiveness, Biases, and ADE Risks in RSV Prevention. *Current Issues in Molecular Biology.* 2024. 46(9)(10369-10395.
179. Brault, A., Pontais, I., Enouf, V., Debeuret, C., Bloch, E., Paireau, J., Rameix-Welti, M. A., White, M., Baudemont, G., Lina, B., Parent du Chatelet, I., Casalegno, J. S., Vaux, S. and Cauchemez, S. Effect of nirsevimab on hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France, 2023-24: a modelling study. *The Lancet Child and Adolescent Health.* 2024. 8(10)(721-729.

180. Carcione, D., Spencer, P., Pettigrew, G., Leeb, A., Drake-Brockman, C., Ford, T. and Effler, P. Active Post-Marketing Safety Surveillance of Nirsevimab Administered to Children in Western Australia, April-July 2024. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025. 03(03). (dane nieporównawcze RWE)
181. Kuitunen, I. and Renko, M. Rapid review showed that real-world results on how nirsevimab prevented respiratory syncytial virus hospitalisations were similar to randomised trials. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2024. 113(8)(1940-1941).
182. Laemmle-Ruff, I. and Crawford, N. W. Respiratory syncytial virus prevention is finally here: An overview of safety. *Australian journal of general practice*. 2024. 53(10)(704-708).
183. Lopez-Lacort, M., Corberan-Vallet, A., Santonja, F. J., Munoz-Quiles, C., Diez-Domingo, J. and Orrico-Sanchez, A. Potential impact of nirsevimab and bivalent maternal vaccine against RSV bronchiolitis in infants: A population-based modelling study. *Journal of Infection and Public Health*. 2024. 17(8) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2024.102492>)
184. Madhi, S. A., Zar, H. J., Demopoulos, D., Radebe, L., Redfern, A., Dangor, Z., McCulloch, M., Atkins, M., Wege, M., Irusen, S., Yakoob, S. and Vilakazi, Z. The dawn of preventing respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in children. *South African Medical Journal*. 2024. 114(12)(14-17).
185. Mankad, V. S., Leach, A., Chang, Y., auml;hlby, Hamr, eacute;n, U., Kiazand, A., Kubiak, R. J., Takas, T., Villafana, T. and Shroff, M. Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials. *Pathogens*. 2024. 13(6)<https://doi.org/10.3390/pathogens13060503>
186. Mazagatos, C., Mendioroz, J., Rumayor, M., GallardoGarcia, V., AlvarezRio, V., CebolladaGracia, A., BatallaRebollo, N., BarrancoBoada, M., Perez-Martinez, O., LameirasAzevedo, A., LopezGonzalez-Coviella, N., Castrillejo, D., FernandezIbanez, A., GimenezDuran, J., RamirezCorcoles, C., RamosMarin, V., Larrauri, A. and Monge, S. Estimated Impact of Nirsevimab on the Incidence of Respiratory Syncytial Virus Infections Requiring Hospital Admission in Children < 1 Year, Weeks 40, 2023, to 8, 2024, Spain. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2024. 18(5) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1111/irv.13294>)
187. Mestre-Ferrandiz, J., Rivero, A., Orrico-Sanchez, A., Hidalgo, A., Abdalla, F., Martin, I., Alvarez, J., Garcia-Cenoz, M., del Carmen Pacheco, M., Garces-Sanchez, M., Zozaya, N. and Ortiz-de-Lejarazu, R. Evaluation of antibody-based preventive alternatives for respiratory syncytial virus: a novel multi-criteria decision analysis framework and assessment of nirsevimab in Spain. *BMC Infectious Diseases*. 2024. 24(1) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-024-08988-9>)
188. Murphy, J. F. A. Nirsevimab: Reducing RSV Infections in Infants. *Irish Medical Journal*. 2024. 117(6):970.
189. Orsi, A., Scarpaleggia, M., Baldo, V., Barbone, F., Chironna, M., Giuffrida, S., Montomoli, E., Pariani, E., Rizzo, C., Panatto, D. and Icardi, G. First real-world data on universal respiratory syncytial virus prophylaxis with Nirsevimab in infants. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2024. 65(2)(E172-E187).
190. Saez-Llorens, X., Lasalvia, P., Jaramillo, P. and DeAntonio, R. EE488 The Potential Public Health Impact of New Immunization Strategies for the Prevention of RSV in Children in Panama. *Value in Health*. 2024. 27(12 Supplement)(S151).
191. Soudani, S., Ghemmouri, M., Diaz, A., Shin, T., Antoniali, L. and Tribaldos, M. RWD71 Modeling the Potential Public Health and Economic Impact of Nirsevimab Introduction Using Real-World Data in the United States, Spain, and France. *Value in Health*. 2024. 27(12 Supplement)(S586).
192. Suss, R. J. and Simoes, E. A. F. An evaluation of 2015-2019 United States respiratory syncytial virus hospitalizations as a framework to develop potential strategies for the preventiosn of the hospital burden among infants. *eClinicalMedicine*. 2024. 75(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102790>)
193. Tadera, C., Soudani, S. and Wang, X. EE712 Economic and Clinical Impact of Immunization With Nirsevimab Among All Infants in Their First RSV Season Against Standard of Care in Japan. *Value in Health*. 2024. 27(12 Supplement)(S195).

194. Watanabe, S. F., Santoro, J., Tolardo, A., Safadi, M., Stein, R. T., Falavigna, M., Schneider, N. B., Marmett, B. and Soudani, S. EE820 Cost-Utility Analysis of an All-Preterm Infant Immunization With Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus (RSV): Associated Disease at the Brazilian Private Healthcare System. *Value in Health*. 2024. 27(12 Supplement)(S216).
195. Hsiao, A., Hansen, J., Timbol, J., Fireman, B., Zerbo, O., Mari, K., Rizzo, C., La Via, W., Izikson, R. and Klein, N. Effectiveness of nirsevimab in infants against respiratory syncytial virus and related events. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2024. 133(6 Supplement 2)(S2-S3).
196. Bini C, Marcellusi A, Muzii B, Soudani S, Kieffer A, Beuvelet M, Mennini FS., Economic and Clinical Burden Associated with Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Expected Impact of Universal Immunization with Nirsevimab Among All Infants in Their First Rsv Season Against Standard of Care in Italy <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.961>
197. Kieffer A, Ghemmouri M, Hodges E, Felter C, Greenberg M, Bergenheim K, Rizzo C, Lee JKH, Reygrobellet C, Tribaldos Causadias de Su M. Modeled Head-to-Head Comparison of Nirsevimab and Rsvpref Maternal Vaccine in the US, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.1196>
198. Domachowske et al., A single dose monoclonal antibody (MAB) immunoprophylaxis strategy to prevent RSV disease in all infants: results of the first in infant study with medi8897, *Open forum infectious diseases*. 2017;4:S37.
199. Domachowske et al., A single dose monoclonal antibody immunoprophylaxis strategy to prevent respiratory syncytial virus disease in all infants: results of the first in infant study with MEDI8897, *Pediatrics*. 2018;141(1_meeting abstracts):256
200. NA et al., Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMx200019
201. Fullarton et al., Accurately Assessing the Expected Impact of Universal First Respiratory Syncytial Virus (RSV) Season Immunization With Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes and Costs Among All US Infants *Journal of Infectious Diseases*. 2023;227:1333-1334
202. Kieffer et al., Response to Fullarton et al, *Journal of Infectious Diseases*. 2023;227:1335-1336
203. Aragona E, et al. Early experiences with nirsevimab: perspectives from newborn hospitalists. *Hosp Pediatr*. 2023; doi: 10.1542/hpeds.2023-007639
204. Murphy et al., Nirsevimab reduces medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection and hospitalisations in healthy pre-term infants. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022 Aug;107(4):310-311. doi: 10.1136/archdischild-2020-321141
205. NA et al., New long-acting monoclonal antibody reduces RSV infections in healthy preterm infants, *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2021;57:593
206. NA et al., Phase 3 clinical trial results for nirsevimab: Is it time to consider population-level RSV immunoprophylaxis? *J Paediatr Child Health*. 2022 Jun;58(6):1117-1118. doi: 10.1111/jpc.15999
207. O'Hagan et al., Review of the Safety, Efficacy and Tolerability of Palivizumab in the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2023;15:103-112
208. Ong et al., The search for a connection between RSV and asthma, *Nature*. 2023;621:S64-S65
209. Robinson et al., Monoclonal antibody 75% effective in infants against respiratory viral infection, *Pharmaceutical Journal*. 2022;308:7959
210. Venkatesan et al., Nirsevimab: a promising therapy for RSV. *Lancet Microbe*. 2022 May;3(5):e335. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00097-0.
211. Correction to *Lancet Child Adolesc Health* 2025; 9: 404-12 (The *Lancet Child & Adolescent Health* (2025) 9(6) (404-412), (S2352464225001026), (10.1016/S2352-4642(25)00102-6)). *The lancet child and adolescent health*. 2025;Vol.9(8):e16p.

212. Algarra E, Merino Pardo A, Cuervas-Mons M, Riva de la Hoz B, Leal Pino B, Echavarri De Miguel M, et al. Immunisation with Nirsevimab: Impact on Rsv Season in a Paediatric Hospital. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2025;32(Supplement 1):A124.
213. AlZeera AJ, Qamber MA, AlZeera JA. Preventing Respiratory Syncytial Virus in Infants: A Comparative Review of Nirsevimab and Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVpreF) Vaccination. *Cureus*. 2025;17(10):e94483.
214. Correction: Estimated effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus (JAMA Network Open (2025) 8:3 (e250380) DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0380). *JAMA Network Open*. 2025;8(4) (no pagination).
215. Chetty M, Costello P, Yarnoff B, Musci R, Ghemmouri M. Estimating the Public Health and Economic Impact of Immunisation with Nirsevimab or Maternal Immunisation for the Prevention of RSV-Related Outcomes Over Infants' First RSV Season in the UK. *Infectious Diseases and Therapy*. 2025;14(8):1953-72.
216. Coma E, Martinez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Rene A, Fina Aviles F, et al. Effectiveness of nirsevimab against RSV-related outcomes: Findings of the 2024-2025 campaign in Catalonia align with previous analysis. *Archives of Disease in Childhood*. 2025;(no pagination).
217. Dahly DL, O'Brien K, Domegan L, O'Leary M, Kelly E, Hanrahan M, et al. Surveillance-based estimation of the impact of introducing a pathfinder programme for nirsevimab immunisation in Ireland on infant hospitalisations due to respiratory syncytial virus in 2024/2025. *medRxiv*. 2025;25.
218. Ijaz DRA, Javaid H, Saddique MN, Safiullah M, Saleem NOOR, Ashraf SAAD, et al. Efficacy and Safety of Nirsevimab in Treating Respiratory Syncytial Virus (Rsv) in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2025;168(4 Supplement):A1192-A3.
219. Menegale F, Vezzosi L, Tirani M, Scarioni S, Odelli S, Morani F, et al. Impact of routine prophylaxis with monoclonal antibodies and maternal immunisation to prevent respiratory syncytial virus hospitalisations, Lombardy region, Italy, 2024/25 season. *Eurosurveillance*. 2025;30(14):1-11.
220. Paris L, Domegan L, O'Leary M, Hanrahan M, McKenna A, Kelly E, et al. Protecting infants from respiratory syncytial virus (RSV) in Ireland: Impact of a national nirsevimab immunisation programme, 2024/2025. *Ssrn*. 2025;11.
221. Perramon-Malavez A, Chiaretti A, Coma E, Craiu M, Foster S, Leonard P, et al. Real-World Impact of Nirsevimab Immunisation and Maternal RSV Vaccination against Respiratory Disease in Infants: A Multinational Retrospective Analysis of Emergency Department Attendances and Admissions. *Ssrn*. 2025;07.
222. Saez-Llorens X, Lasalvia P, Jaramillo P, DeAntonio R. The potential public health impact of new immunization strategies for the prevention of RSV in children in Panama. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2025;25(7):1073-86.
223. Torres JP, Saure D, O'Ryan M, Goic M, Thraves C, Trigo N, et al. Universal Immunization Strategy Against Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention in Chile with Nirsevimab during the 2024 Winter Season: First Southern Hemisphere Nationwide Effectiveness Data. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025;12(Supplement 1):S5.
224. Tzialla C, Marcellusi A, Decembrino L, Ghirardello S, Licari A, Marseglia G, et al. Estimated impact of nirsevimab prophylaxis on the economic burden of respiratory syncytial virus disease in Northern Italy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2025;51(1) (no pagination).
225. Wick M, Meyer AC, Damm O, Wulfig A, Martyn O, Kramer R, et al. RSV Prophylaxis with Nirsevimab in Infants: Systematic Review of Early Real-World Evidence on Effectiveness and Impact. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025;12(Supplement 1):S480.
226. Wu N, Phelps A, Bhuiya AR, Sivanesanathan T, Dass R, Wang Q, et al. Efficacy and Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Vaccines and Monoclonal Antibodies against Respiratory Syncytial Virus Disease in Infants and Older Adults: A Rapid Living Systematic Evidence Synthesis and Meta-Analysis. *Ssrn*. 2025;11.
227. Wu PP, Ding FR. Administration of Nirsevimab for RSV Prophylaxis in Infants: A Comprehensive Review. *Vaccines*. 2025;13(5) (no pagination).

228. Villa S, Scarioni S, Pigozzi E, Maffeo M, Maistrello M, Bagarella G, et al. Reduced emergency department visits and hospitalizations in infants after universal respiratory syncytial virus immunization, Italy, 2024–25. *Emerg Infect Dis.* 2026 Jan

Nieadekwatne punkty końcowe/cel badania, opracowania/brak wyników:

229. Arbetter, D., Gopalakrishnan, V., Aksyuk, A. A., Ahani, B., Chang, Y., Dagan, R., Esser, M. T., Hammitt, L. L., Mankad, V. S., Saez-Llorens, X., Shen, D., Leach, A., Kelly, E. J., Villafana, T. and Wilkins, D. Lower respiratory tract infections following respiratory syncytial virus monoclonal antibody nirsevimab immunization versus placebo: Analysis from a Phase 3 randomized clinical trial (MELODY). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2024. 04
230. Fortunato, F., Campanozzi, A., Maffei, G., Arena, F., Carri, V. D., Rollo, T., Lopalco, P. L. and Martinelli, D. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children: an Italian retrospective observational study. *Italian Journal of Pediatrics.* 2024. 50(1) (no pagination)
231. Li, X., Yu, X., Du, Z., Zhang, L., Wang, Y., Wu, Y., Lin, Y. and He, Y. Prevention of respiratory syncytial virus from 1991 to 2024: a systematic review and bibliometrics analysis. *Translational Pediatrics.* 2024. 13(10)(1858-1869.
232. Lodi, L., Catamero, F., Voarino, M., Barbat, F., Moriondo, M., Nieddu, F., Sarli, W. M., Citera, F., Astorino, V., Pelosi, C., Quaranta, F., Stocco, S., Canessa, C., Lastrucci, V., Ricci, S., Indolfi, G. and Azzari, C. Epidemiology of respiratory syncytial virus in hospitalized children over a 9-year period and preventive strategy impact. *Frontiers in Pharmacology.* 2024. 15(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2024.1381107>)
233. Perez Martin, J. J. and Zornoza Moreno, M. Implementation of the first respiratory syncytial (RSV) immunization campaign with nirsevimab in an autonomous community in Spain. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* 2024. 20(1) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2024.2365804>)
234. Perramon-Malavez, A., de Rioja, V. L., Coma, E., Hermosilla, E., Fina, F., Martinez-Marcos, M., Mendioroz, J., Cabezas, C., Montanola-Sales, C., Prats, C. and Soriano-Arandes, A. Introduction of nirsevimab in Catalonia, Spain: description of the incidence of bronchiolitis and respiratory syncytial virus in the 2023/2024 season. *European Journal of Pediatrics.* 2024. 183(12)(5181-5189.
235. Puckett, L., Kushner, L. E., Bio, L., Cornell, S., Wood, M. and Schwenk, H. T. Successful Implementation of Nirsevimab and Factors Influencing Uptake in Neonatal Care. *Hospital pediatrics.* 2024. 21(<https://dx.doi.org/10.1542/hpeds.2024-008070>)
236. Razzaghi, H., Garacci, E., Kahn, K. E., Lindley, M. C., Jones, J. M., Stokley, S., Calhoun, K. and Black, C. L. Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Receipt of Respiratory Syncytial Virus Antibody (Nirsevimab) by Infants Aged <8 Months - United States, April 2024. *Mmwr.* 2024. Morbidity and mortality weekly report. 73(38)(837-843.
237. Wilkins, D., Wahlby, Hamr, eacute;n, U., Chang, Y., Clegg, L. E., Domachowske, J., Englund, J. A., Muller, W. J., Leach, A., Kelly, E. J. and Villafana, T. RSV Neutralizing Antibodies Following Nirsevimab and Palivizumab Dosing. *Pediatrics.* 2024. 154(5)<https://doi.org/10.1542/peds.2024-067174>
238. Wilkins, D., Yuan, Y., Chang, Y., Aksyuk, A. A., Nunez, B. S., Wahlby-Hamren, U., Zhang, T., Abram, M. E., Leach, A., Villafana, T. and Esser, M. T. Correction to: Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants (*Nature Medicine*, (2023), 29, 5, (1172-1179), 10.1038/s41591-023-02316-5). *Nature Medicine.* 2024. 30(6)(1785.
239. Homo, R. L., Groberg, A., Donahue, M., Halverson, D., Wooten, A. and Ponnappakkam, A. High Uptake of Respiratory Syncytial Virus Prevention for Neonates in a Military Treatment Facility. *Journal of Pediatrics.* 2024. 273(no pagination)
240. Abram et al., Pooled analysis of nirsevimab resistance through 150 days post dose in preterm and term infants, https://academic.oup.com/ofid/article/9/Supplement_2/ofac492.019/6902187
241. Ahani et al., Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials. *Nat Commun.* 2023 Jul 19;14(1):4347. doi: 10.1038/s41467-023-40057-8.

242. Hudson R, Rigoine de Fougerolles T, Leadley F, Chetty M, de la Tour P., Assessing the carbon intensity profile of an immunization program against RSV in infants in the United Kingdom to show the reduction in emissions versus standard of care, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.1627>
243. Martínón-Torres Federico, Mirás-Carballal Susana, Durán-Parrondo Carmen. Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023. Euro Surveill. 2023;28(49):pii=2300606. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.49.2300606>
244. Wilkins et al., Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. Lancet Infect Dis. 2023 Jul;23(7):856-866. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00062-2. Epub 2023 Mar 17.
245. Blauvelt CA, Zeme M, Natarajan A, Epstein A, Roh ME, Morales A, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccine and Nirsevimab Uptake Among Pregnant People and Their Neonates. JAMA Network Open. 2025;8(2) (no pagination).
246. Boccalini S, Gironi V, Buscemi P, Bonanni P, Muzii B, Parisi S, et al. The Number Needed to Immunize (NNI) to Assess the Benefit of a Prophylaxis Intervention with Monoclonal Antibodies Against RSV. Vaccines. 2025;13(8) (no pagination).
247. Boundy EO, Fast H, Jatlaoui TC, Razzaghi H, Harris L, Nguyen K, et al. Respiratory Syncytial Virus Immunization Coverage Among Infants Through Receipt of Nirsevimab Monoclonal Antibody or Maternal Vaccination - United States, October 2023-March 2024. Mmwr. 2025;Morbidity and mortality weekly report. 74(31):484-9.
248. Carter EC, Hill H, Solorzano C, Kerruish L, McLellan L, Dodd J, et al. High Respiratory Syncytial Virus Burden in Children Under 3 Years of Age Across All Care Levels in England. medRxiv. 2025;15.
249. Jacobson KB, Watson AJ, Merchant M, Fireman B, Zerbo O, Klein NP. Maternal RSV Vaccination and Infant Nirsevimab Coverage among Infants Born in the 2023-2024 Respiratory Virus Season in a Large Integrated Healthcare System. Open Forum Infectious Diseases. 2025;12(Supplement 1):S109.
250. Jacobson KB, Watson AJ, Merchant M, Fireman B, Zerbo O, Klein NP. Uptake of Maternal RSV Vaccination and Infant Nirsevimab Among Infants Born October 2023 to March 2024. JAMA Network Open. 2025;8(1):e2453696.
251. Litman EA, Hsieh TYJ, Modest AM, Clarke K, Dzinoreva M, Perrinez V, et al. Maternal RSVpreF and Infant Nirsevimab Immunizations Uptake During Respiratory Syncytial Virus Season. JAMA Network Open. 2025;8(2) (no pagination).
252. Saha S, Kanon N, Hooda Y, Islam MS, Islam S, Ahmed ZB, et al. Health-care burden related to respiratory syncytial virus in a resource-constrained setting: a prospective observational study. The Lancet Global Health. 2025;13(6):e1072-e81.
253. Trusinska D, Lee B, Ferdous S, Kwok HHY, Gordon B, Gao J, et al. Real-world uptake of nirsevimab, RSV maternal vaccine, and RSV vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. eClinicalMedicine. 2025;84(no pagination).
254. Wang D, Pham HT, Chai S, Hoover C, Armistead I, Kawasaki B, et al. Characteristics of Children Aged 0 to 23 Months Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus. Pediatrics.

Przegląd dla NIR - grupy ryzyka/drugi sezon (uzupełniający przegląd literatury)

Nieadekwatne punkty końcowe, cela badania:

255. Cacho F, Snyder BM, Achten NB, Gebretsadik T, Wu P, Mitchel EF, et al. Clinical Prediction Tool for Prioritizing Respiratory Syncytial Virus Prevention Products for High-risk Infants During Current Limited Availability of Nirsevimab in the United States. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society. 2024;209(no pagination).

Brak odrębnych wyników dla grup ryzyka/drugi sezon:

256. Estrella-Porter P, Blanco-Calvo C, Lameiras-Azevedo AS, Juaneda J, Fernandez-Martinez S, Gomez-Pajares F, et al. Effectiveness of nirsevimab introduction against respiratory syncytial virus in the Valencian Community: A preliminary assessment. *Vaccine*. 2024;42(22) (no pagination).
257. Lefferts B, Bressler S, Keck JW, Desnoyers C, Hodges E, January G, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Illness and Hospitalization Among Alaska Native Children - Yukon-Kuskokwim Delta Region, Alaska, October 2023-June 2024. *Mmwr*. 2024;Morbidity and mortality weekly report. 73(45):1015-21.
258. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams JV, Boom JA, Englund JA, et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024. *Mmwr*. 2024;Morbidity and mortality weekly report. 73(9):209-14.
259. Simoes EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabanas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2023;7(3):180-9.

Opracowanie wtórne:

260. Tetsch L. RSV-associated respiratory tract infections: Nirsevimab as a treatment option in children at increased risk. [German]. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 2023;46(7):259-60.

Przegląd dla komparatora (Abrysvo)

Nieadekwatna populacja:

261. Aliprantis, A. O., Shaw, C. A., Griffin, P., Farinola, N., Railkar, R. A., Cao, X., Liu, W., Sachs, J. R., Swenson, C. J., Lee, H., Cox, K. S., Spellman, D. S., Winstead, C. J., Smolenov, I., Lai, E., Zaks, T., Espeseth, A. S. and Panther, L. A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2021. 17(5)(1248-1261.
262. Baker, J., Aliabadi, N., Munjal, I., Jiang, Q., Feng, Y., Brock, L. G., Cooper, D., Anderson, A. S., Swanson, K. A., Gruber, W. C. and Gurtman, A. Equivalent immunogenicity across three RSVpreF vaccine lots in healthy adults 18–49 years of age: results of a randomized phase 3 study. *Vaccine*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.03.070>.
263. Davis, M., Towner, W., DeHaan, E., Jiang, Q., Li, W., Rahman, F., Patton, M., Wyper, H., Lino, M. M., Sarwar, U. N., Majid-Mahomed, Z., Mehta, S., Howitt, W., Cannon, K., Kalinina, E., Cooper, D., Swanson, K. A., Anderson, A. S., Gurtman, A. and Munjal, I. Bivalent RSVpreF Vaccine in Adults 18 to <60 Years Old With High-Risk Conditions. *Clinical infectious diseases*. 2024. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae550>.
264. Otsuki, T., Akada, S., Anami, A., Kosaka, K., Munjal, I., Baber, J., Shoji, Y., Aizawa, M., Swanson, K. A. and Gurtman, A. Efficacy and safety of bivalent RSVpreF maternal vaccination to prevent RSV illness in Japanese infants: Subset analysis from the pivotal randomized phase 3 MATISSE trial. *Vaccine*. 2024. 42(22) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.06.009>). (subpopulacja badania MATISSE – dzieci z Japonii – powielone dane względem publikacji głównych)
265. Schmoele-Thoma, B., Zareba, A. M., Jiang, Q., Maddur, M. S., Danaf, R., Mann, A., Eze, K., Fok-Seang, J., Kabir, G., Catchpole, A., Scott, D. A., Gurtman, A. C., Jansen, K. U., Gruber, W. C., Dormitzer, P. R. and Swanson, K. A. Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *New England Journal of Medicine*. 2022. 386(25)(2377-2386.
266. Walsh, E. E., Falsey, A. R., Scott, D. A., Gurtman, A., Zareba, A. M., Jansen, K. U., Gruber, W. C., Dormitzer, P. R., Swanson, K. A., Radley, D., Gomme, E., Cooper, D. and Schmoele-Thoma, B. A Randomized Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine. *Journal of Infectious Diseases*. 2022. 225(8)(1357-1366.

267. Davis M, Towner W, Dehaan E, Jiang Q, Li W, Rahman F, et al. Bivalent RSVpreF Vaccine in Adults 18 to <60 Years Old with High-Risk Conditions. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;80(4):911-20.

268. Davis M, Towner W, DeHaan EN, Jiang Q, Li W, Rahman F, et al. Immunobridging Demonstrating Effectiveness of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Subunit Vaccine in Adults 18-59 Years of Age at High Risk of Severe RSV Disease in a Phase 3 Trial: The C3671023 MOnET Study Results. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025;12(Supplement 1):S462-S3.

Nieadekwatna interwencja:

269. Dieussaert, I., Kim, J. H., Luik, S., Seidl, C., Pu, W., Stegmann, J. U., Swamy, G. K., Webster, P. and Dormitzer, P. R. RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes. *New England journal of medicine*. 2024. Vol.390(11):1009-1021p.

270. Banooni P, Gonik B, Epalza C, Reyes O, Madhi SA, Gomez-Go GD, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of an investigational maternal respiratory syncytial virus prefusion F protein-based vaccine. *Clinical infectious diseases*. 2025.

Nieadekwatne typy badań (opracowania wtórne/poglądowe, niska wiarygodność badania):

271. Miller, A. M. and Varga, S. M. Fusing safety and efficacy: A maternal bivalent RSV prefusion F vaccine. *Cell Reports Medicine*. 2023. 4(6) (no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101081>).

272. Simoes E, Tita A, Swanson K et al., Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy, *N Engl J Med*. 2022 Apr 28;386(17):1615-1626. (niższa wiarygodność badania względem MATISSE)

273. Farag A, Elkholy MKA, Genidy AM, Eltobgy A. Safety and efficacy of maternal RSV vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2025;14(4):308-24.

274. Torres-Torres J, Rojas-Zepeda L, Villafan-Bernal JR, Martinez-Portilla R, Espino-y-Sosa S, Cerda-Flores P, et al. Maternal RSV vaccination for infant protection: A systematic review and meta-analysis of phase 3 trials with an integrated economic evaluation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2025.

15. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS	16
Tabela 2. Badania odnalezione w rejestrach badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2026 r.)	20
Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów systematycznych	31
Tabela 4. LRTI wymagająca opieki medycznej (analiza w zależności od czynnika etiologicznego); NIR vs. PLC – dane z badań <i>Griffin 2020 i MELODY</i>	43
Tabela 5. LRTI wymagająca opieki medycznej (analiza w zależności od rodzaju interwencji medycznej); NIR vs. PLC – dane z badań <i>Griffin 2020 i MELODY</i>	45
Tabela 6. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej; NIR vs. PLC – dane z badań <i>Griffin 2020 i MELODY</i>	48
Tabela 7. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV - <i>Griffin 2020</i>	52
Tabela 8. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV - <i>MELODY</i>	53
Tabela 9. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV analizy łączna <i>Griffin 2020</i> (ITT/PD) i <i>MELODY</i> (ITT)	54
Tabela 10. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji	57
Tabela 11. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu LRTI lub z powodu choroby układu oddechowego	59
Tabela 12. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do czasu do pierwszej hospitalizacji	59
Tabela 13. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV - <i>Griffin 2020</i>	62
Tabela 14. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu obecności przeciwciał przeciwlekowych	63
Tabela 15. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – <i>Griffin 2020 i MELODY</i>	64
Tabela 16. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup - <i>Griffin 2020</i>	69
Tabela 17. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup - <i>MELODY</i>	70
Tabela 18. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów - <i>Griffin 2020 i MELODY</i>	70
Tabela 19. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do szczegółowych wyników AEs prowadzących do zgonu – <i>Griffin 2020 i MELODY</i>	71
Tabela 20. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do utraty pacjentów z badania – <i>Griffin 2020 i MELODY</i>	71
Tabela 21. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w badaniu <i>HARMONIE – primary analysis</i> (<i>Drysdale 2023</i>)	73
Tabela 22. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w badaniu <i>HARMONIE</i> (<i>Munro 2025</i>)	74

Tabela 23. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do czasu do pierwszej hospitalizacji w badaniu <i>HARMONIE</i> – primary analysis (Drysdale 2023).....	75
Tabela 24. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI związanego z RSV w badaniu <i>HARMONIE</i> – primary analysis (Drysdale 2023)	77
Tabela 25. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI związanego z RSV w trakcie 180 dni po randomizacji w badaniu <i>HARMONIE</i> (Munro 2025)	78
Tabela 26. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych (badanie <i>HARMONIE</i>) – primary analysis (Drysdale 2023).....	80
Tabela 27. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych - badanie <i>HARMONIE</i> (Munro 2025)	81
Tabela 28. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do utraty pacjentów z badania – <i>HARMONIE</i> – primary analysis (Drysdale 2023).....	83
Tabela 29. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do utraty pacjentów z badania – <i>HARMONIE</i> (Munro 2025).....	83
Tabela 30. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej - <i>MEDLEY</i>	86
Tabela 31. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ciężkości LRTI wymagającej interwencji medycznej - <i>MEDLEY</i>	87
Tabela 32. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do RSV wymagających hospitalizacji - <i>MEDLEY</i>	89
Tabela 33. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu obecności przeciwciał przeciwekowych - <i>MEDLEY</i>	91
Tabela 34. Potwierdzone zakażenia RSV - NIR vs PAL– <i>MEDLEY</i> (Tuffy 2024)	91
Tabela 35. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – <i>MEDLEY</i> – sezon 1	93
Tabela 36. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – <i>MEDLEY</i> – sezon 2	95
Tabela 37. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%^a$ pacjentów w jednej z grup – <i>MEDLEY</i> – sezon 1	96
Tabela 38. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do utraty pacjentów z badania <i>MEDLEY</i> – sezon 1	98
Tabela 39. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do utraty pacjentów z badania <i>MEDLEY</i> – sezon 2	99
Tabela 40. Ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej: <i>Griffin 2020/MELODY</i> dla NIR vs PLC oraz <i>MATISSE</i> dla Abrysvo vs PLC	101
Tabela 41. Zestawienie danych z badań <i>Griffin 2020/MELODY</i> dla ramienia NIR oraz <i>MATISSE</i> dla ramienia Abrysvo	102
Tabela 42. LRTI z powodu RSV wymagająca interwencji medycznej – nirsewimab (<i>MUSIC</i>)	104
Tabela 43. Obecności przeciwciał przeciwekowych – nirsewimab (<i>MUSIC</i>)	105
Tabela 44. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych – nirsewimab (<i>MUSIC</i>)	106
Tabela 45. Ocena skuteczności dla porównania NIR vs. brak profilaktyki	109
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa nirsewimabu – dane RWE	126
Tabela 47. Zestawienie zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Beyfortus® na podstawie ChPL	129
Tabela 48. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Beyfortus®	130

Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: <i>MEDLINE</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Library</i> – nirsewimab	168
Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: <i>MEDLINE</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)</i> i <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</i> przez Ovid – nirsewimab.....	168
Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: <i>MEDLINE</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)</i> i <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</i> przez Ovid – nirsewimab (grupy ryzyka)	169
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – nirsewimab	170
Tabela 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: <i>MEDLINE</i> , <i>Embase</i> i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)</i> przez Ovid – Abrysvo	170
Tabela 54. Charakterystyka badania <i>Griffin 2020</i> (nirsewimab vs. PLC)	174
Tabela 55. Charakterystyka badania <i>MELODY</i> (nirsewimab vs. PLC).....	178
Tabela 56. Charakterystyka badania <i>HARMONIE</i> (nirsewimab vs. brak profilaktyki/intervencji)	183
Tabela 57. Charakterystyka badania <i>MEDLEY</i> (NIR vs. PAL)	186
Tabela 58. Charakterystyka badania <i>MATISSE</i> (Abrysvo vs. PLC)	193
Tabela 59. Charakterystyka badania <i>MUSIC</i> (nirsewimab)	201
Tabela 60. Ocena efektywności praktycznej – charakterystyka badania <i>Ares-Gómez 2024</i> [70].....	204
Tabela 61. Ocena efektywności praktycznej – charakterystyka badania <i>Barbas Del Buey 2024</i> [71].....	206
Tabela 62. Ocena efektywności praktycznej – charakterystyka badania <i>Estrella-Porter 2024</i> [73].....	208
Tabela 63. Charakterystyka badania <i>Coma 2024</i> [72].....	209
Tabela 64. Charakterystyka badania <i>Ma 2025</i> [75]	210
Tabela 65. Charakterystyka badania <i>Mallah 2025</i> [74].....	212
Tabela 66. Charakterystyka badania <i>Coma 2025</i> [76].....	213
Tabela 67. Charakterystyka badania <i>Hsaio 2025</i> [77]	214
Tabela 68. Charakterystyka badania <i>Jabagi 2025b</i> [78].....	216
Tabela 69. Charakterystyka badania <i>Pelletier 2025</i> [79].....	217
Tabela 70. Charakterystyka badania <i>Perramon-Malavez 2025</i> [80]	218
Tabela 71. Charakterystyka badania <i>Torres 2025</i> [81].....	219
Tabela 72. Charakterystyka badania <i>Razzini 2026</i> [82]	221
Tabela 73. Charakterystyka badania <i>Jabagi 2025</i> [83].....	222
Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2.....	225
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>Griffin 2020</i> wg skali RoB2	229
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>MELODY</i> wg skali RoB2	232
Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>HARMONIE</i> wg skali RoB2	236
Tabela 78. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>MEDLEY</i> wg skali RoB2.....	239
Tabela 79. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>MATISSE</i> wg skali RoB2	242

Tabela 80. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych.....	246
Tabela 81. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych.....	247
Tabela 82. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Ares-Gómez 2024 [70].....	248
Tabela 83. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Barbas Del Buey 2024 [71].....	249
Tabela 84. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych - Estrella-Porter 2024 [73].....	250
Tabela 85. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Coma 2024 [72].....	251
Tabela 86. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Ma 2025 [75].....	252
Tabela 87. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Mallah 2024 [74].....	253
Tabela 88. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Coma 2025 [76].....	254
Tabela 89. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Hsaio 2025 [77].....	255
Tabela 90. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Jabagi 2025b [78].....	257
Tabela 91. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Pelletier 2025 [79].....	258
Tabela 92. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Perramon-Malavez 2025 [80].....	259
Tabela 93. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Torres 2025 [81].....	261
Tabela 94. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Razzini 2026 [82].....	262
Tabela 95. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Jabagi 2025 [83].....	264
Tabela 96. Ocena jakości badań w skali NICE.....	265
Tabela 97. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2.....	265
Tabela 98. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	269
Tabela 99. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2.....	270
Tabela 100. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej i hospitalizacji (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania).....	274
Tabela 101. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej i hospitalizacji (dane z analizy badania MELODY uzyskane od momentu wznowienia rekrutacji do badania).....	275
Tabela 102. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do ciężkości LRTI wymagającej interwencji medycznej niezależnie od przyczyny.....	275
Tabela 103. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do nasilenia objawów klinicznych LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV.....	276
Tabela 104. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do nasilenia objawów klinicznych LRTI lub choroby układu oddechowego wymagającej interwencji medycznej w analizie tącznej Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT).....	278
Tabela 105. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV na podstawie badania MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania).....	281
Tabela 106. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej na podstawie analizy tącznej badań Griffin 2020 (podgrupa dzieci o wadze <5 kg w 1. dniu trwania badania) i MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania).....	282
Tabela 107. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do czasu do pierwszej LRTI wymagającej interwencji medycznej (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania).....	285

Tabela 108. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej z powodu LRTI wymagającej interwencji medycznej niezależnie od przyczyny w analizie łącznej Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT) ..	286
Tabela 109. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w badaniu MELODY (dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji dla kohorty 1.).....	287
Tabela 110. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do czasu do pierwszej LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej w zależności od ekspozycji na NIR (wyrażonej jako AUC)	289
Tabela 111. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania).....	290
Tabela 112. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%^a$ pacjentów w jednej z grup – MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania).....	291
Tabela 113. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do szczegółowych wyników AE prowadzących do zgonu	291
Tabela 114. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do szczegółowych wyników AE prowadzących do zgonu w badaniu MEDLEY	292
Tabela 115. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do utraty pacjentów z badania MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania).....	292

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (nirsewimab)	171
Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (nirsewimab – grupy ryzyka)	172
Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych (z randomizacją) – komparator Abrysvo	173

Spis wykresów

Wykres 1. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej; NIR vs. PLC - Griffin 2020.....	49
Wykres 2. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej związanej z RSV; NIR vs. PLC - Griffin 2020.....	49
Wykres 3. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej związanej z RSV; NIR vs. PLC - MELODY.....	50
Wykres 4. Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki medycznej związanej z RSV; NIR vs. PLC - analiza zbiorcza Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT).....	50
Wykres 5. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV - Griffin 2020	55
Wykres 6. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV – MELODY.....	56
Wykres 7. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV analizy łączna Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT)	56
Wykres 8. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV dla porównania NIR vs. PLC w badaniu Griffin 2020	60

Wykres 9. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu choroby układu oddechowego dla porównania NIR vs. PLC - <i>Griffin 2020</i>	61
Wykres 10. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV dla porównania NIR vs. PLC w analizie łącznej <i>Griffin 2020</i> (ITT/PD) i <i>MELODY</i>	61
Wykres 11. Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu LRTI RSV w badaniu <i>HARMONIE – primary analysis</i> (<i>Drysdale 2023</i>)	75
Wykres 12. Czas do pierwszej hospitalizacji LRTI RSV z saturacją <90% (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu) w badaniu <i>HARMONIE – primary analysis</i> (<i>Drysdale 2023</i>)	76
Wykres 13. Wykres Kaplana-Meiera częstości hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z wirusem RSV - badanie <i>HARMONIE</i> (<i>Munro 2025</i>)	76
Wykres 14. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI RSV w badaniu <i>HARMONIE – primary analysis</i> (<i>Drysdale 2023</i>)	79
Wykres 15. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do hospitalizacji z powodu LRTI RSV w badaniu <i>HARMONIE</i> (<i>Munro 2025</i>)	79
Wykres 16. Przegląd potwierdzonych przypadków RSV według podtypu antygenowego RSV, okresu pobierania próbek oraz interwencji w sezonie 1 i 2 - badanie <i>MEDLEY</i> (<i>Tuffy 2024</i>)	92
Wykres 17. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV – <i>MELODY</i> (dane z analizy badania <i>MELODY</i> uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)	284
Wykres 18. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej na podstawie analizy łącznej badań <i>Griffin 2020</i> (podgrupa dzieci o wadze <5 kg w 1. dniu trwania badania) i <i>MELODY</i> (dane z analizy badania <i>MELODY</i> uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)	285
Wykres 19. Czas do pierwszej LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV dla porównania NIR vs PLC – <i>MELODY</i> (dane z analizy badania <i>MELODY</i> uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)	286
Wykres 20. Zmiana średniego stężenia NIR w badaniu <i>Griffin 2020</i>	287
Wykres 21. Indywidualne stężenie przeciwciał przeciwlekowych w badaniu <i>Griffin 2020</i>	288
Wykres 22. Zmiana indywidualnych stężeń NIR w badaniu <i>MELODY</i>	288
Wykres 23. Ekspozycja na NIR w badaniach <i>Griffin 2020</i> , <i>MELODY</i> i <i>MEDLEY</i> (wyrażona jako AUC)	289
Wykres 24. Estymowany czas do pierwszej LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej dla porównania NIR vs PLC w badaniu <i>Griffin 2020</i> i <i>MELODY</i> w zależności od ekspozycji na NIR (wyrażonej jako AUC)	290

16. Załączniki

16.1. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

16.1.1. Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji

Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library dla ocenianej interwencji przeprowadzone 8.01.2024 r.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Library – nirsevimab

Lp.	Słowa kluczowe			Liczba wyników		
	MEDLINE (via Pubmed)	Embase	Cochrane	MEDLINE	Embase	Cochrane
1.	Nirsevimab	('nirsevimab'/exp OR nirsevimab) AND [embase]/lim	Nirsevimab	83	208	20
2.	Nirsevimab [Supplementary Concept]	-	-	32	-	-
3.	Beyfortus	beyfortus AND [embase]/lim	Beyfortus	83	16	0
4.	"MED-18897" OR MED18897	('med-18897' OR med18897) AND [embase]/lim	"MED-18897" OR MED18897	83	0	0
5.	MEDI8897 or "MEDI-8897"	('medi-8897' OR medi8897) AND [embase]/lim	"MEDI-8897" OR MEDI8897	10	46	17
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	#1 OR #3 OR #4 OR #5	#1 OR #3 OR #4 OR #5	89	211	32

Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library dla ocenianej interwencji przeprowadzone 28.01.2026 r. (z limitem od stycznia 2024r).

Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid – nirsevimab

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
1.	exp nirsevimab/	0	855	0	0
2.	nirsevimab.af.	488	922	44	4
3.	Beyfortus.af.	33	81	4	1
4.	("MED-18897" or MED18897).af.	0	1	0	0
5.	(MEDI8897 or "MEDI-8897").af.	12	57	17	2

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	496	926	57	5
7.	limit 6 to yr="2024 -Current"	414	674	23	3

Dodatkowe wyszukiwania (uzupełniający przegląd literatury obejmujący dzieci w grupach ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV) w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library dla ocenianej interwencji przeprowadzono 28.01.2026 r.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid – nirsevimab (grupy ryzyka)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
1.	exp nirsevimab/	0	855	0	0
2.	nirsevimab.af.	488	922	44	4
3.	Beyfortus.af.	33	81	4	1
4.	("MED-18897" or MED18897).af.	0	1	0	0
5.	(MED18897 or "MED1-8897").af.	12	57	17	2
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	496	926	57	5
7.	cystic fibrosis/ or (mucoviscidos* or cystic fibros*).af.	66177	122611	6640	501
8.	((congenital heart disease/ or (congenital heart diseas* or congenital heart defect* or CHD).af.) and ((hemodynamic* or haemodynamic*) and significan*).af.) or "hemodynamically significant congenital heart disease".af.	2934	4851	511	127
9.	spinal muscular atrophy/ or ("spinal muscular atroph*" or SMA).af.	42491	77696	1742	126
10.	("high-risk" or "high risk" or "increased risk" or "risk for severe RSV" or "risk of severe RSV" or "immunocompromised children" or "immunocompromised patient*" or "immunocompromising condition*" or immunocompromise or immunodeficiency or "medically vulnerable children" or "medically vulnerable patient*").ab,ti.	934773	1431762	86773	2800
11.	7 or 8 or 9 or 10	1043554	1629684	95471	3354
12.	6 and 11	99	182	12	4

Strategie wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych zostały przeprowadzone 28.01.2026 r.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – nirsevimab

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	nirsevimab OR Beyfortus OR MEDI8897 OR MEDI-8897 OR MEDI18897 OR MED-18897	33 (w tym 12 "completed")
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		7 (w tym 5 "completed")

16.1.2. Strategia wyszukiwania dla komparatora

Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library dla ocenianej interwencji zostały przeprowadzone 28.01.2026 r.

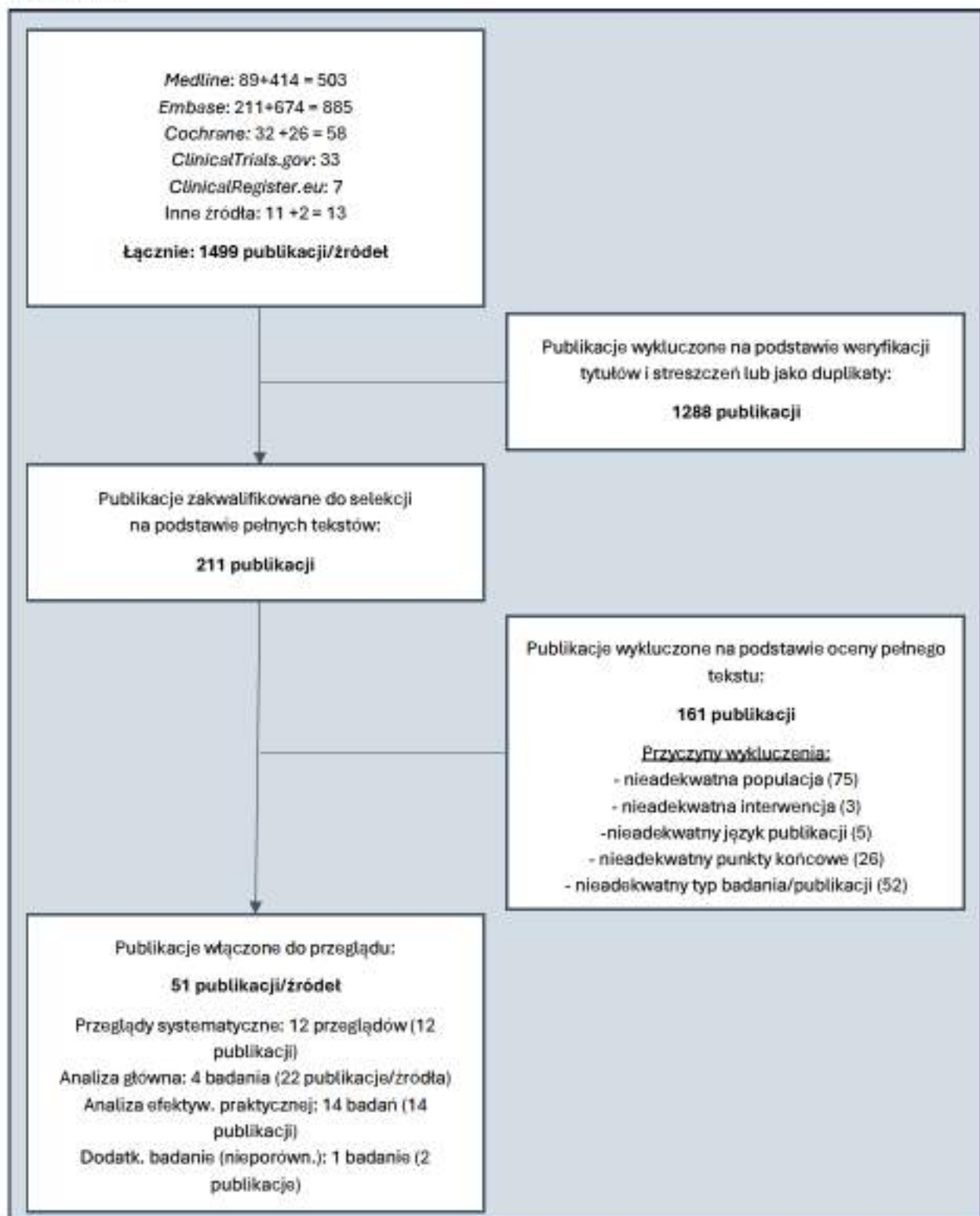
Tabela 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: MEDLINE, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) przez Ovid – Abrysvo

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników		
		MEDLINE	Embase	CCTR
1.	Abrysvo.af.	84	194	15
2.	(RSVpreF or "RSV prefusion F vaccin*" or "RSVpreF vaccin*" or "RSV pre-Fusion protein" or "RSV pre-F protein" or "prefusion F protein-based vaccin*" or "RSV prefusion F protein" or "respiratory syncytial virus prefusion F vaccin*" or "maternal RSV vaccin*").af.	289	473	104
3.	1 or 2	340	602	110
4.	exp randomized controlled trial/ or randomization/ or random*.ab,ti. or randomi#ed.ab,ti. or randomly.ab. or double blind procedure/ or single blind procedure/ or ("single blind" or "double blind").af.	1951395	2827750	1484739
5.	3 and 4	57	147	89

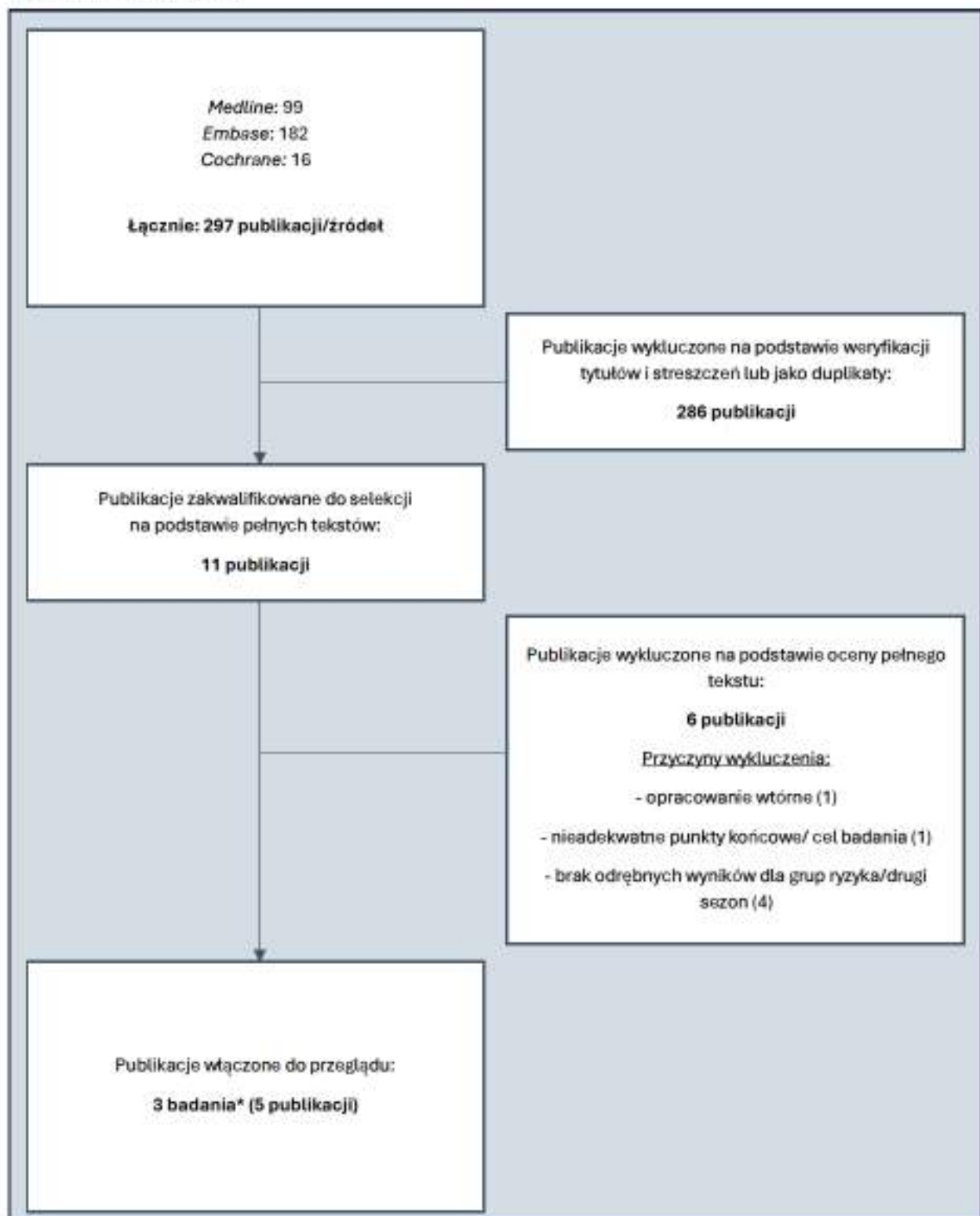
16.1.3. Diagram wyszukiwania wg PRISMA

Wyniki przeglądów badań przeprowadzonych zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania przedstawiono na poniższych diagramach PRISMA.

Rysunek 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (nirsewimab)

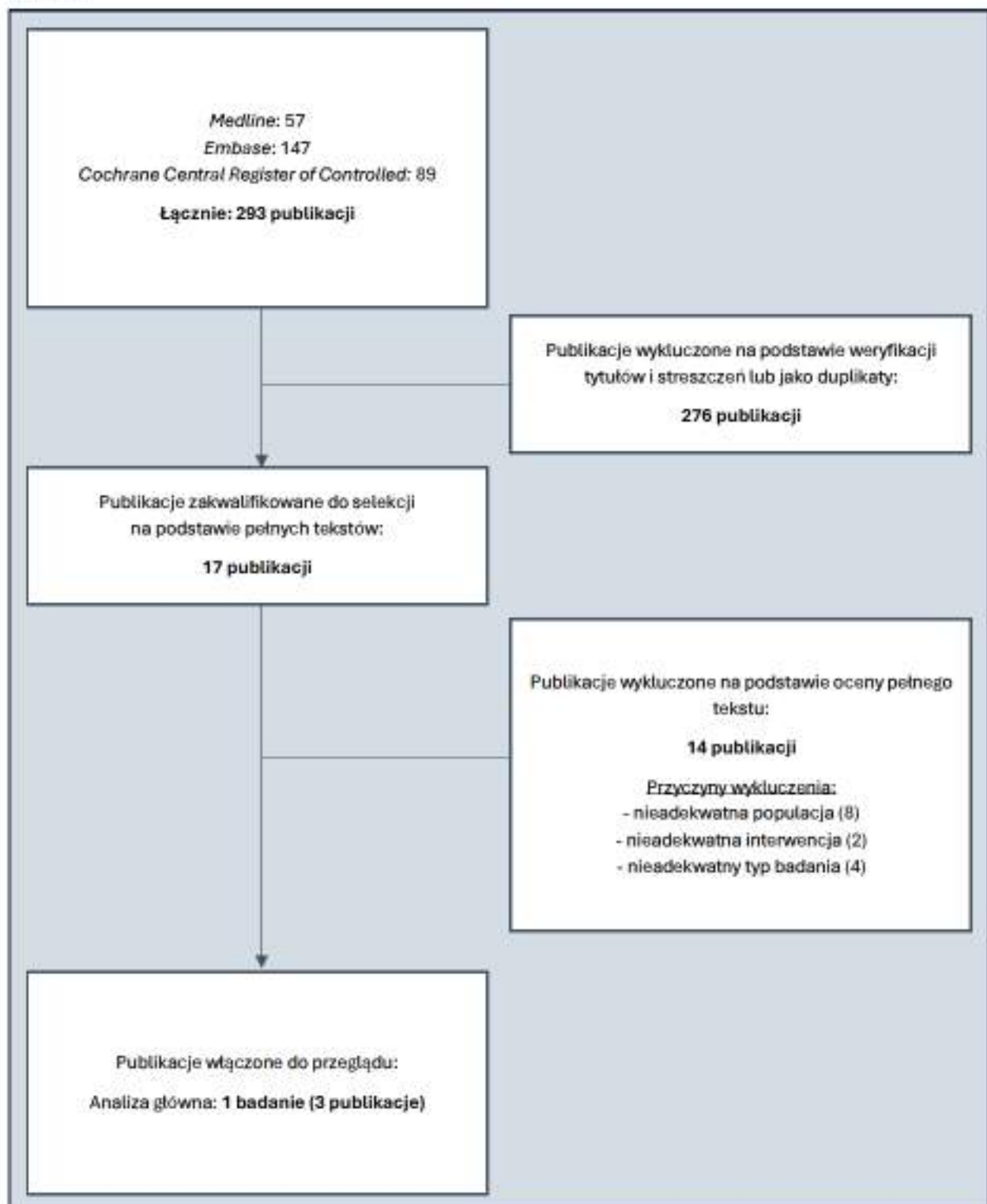


Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja (nirsewimab – grupy ryzyka)



*Badania MEDLEY i MUSIC oraz Ares-Gomez 2024 (zidentyfikowane także w przeglądzie dla interwencji)

Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania badań pierwotnych (z randomizacją) – komparator Abrysvo



16.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

16.1.4.1. Badania główne

Tabela 54. Charakterystyka badania Griffin 2020 (nirsewimab vs. PLC)

Badanie Griffin 2020	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w 164 ośrodkach badawczych w 23 krajach (m.in. Belgia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Węgry, Włochy, Łotwa, Litwa, Polska, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania, USA, Argentyna, Australia, Brazylia, Chile, Nowa Zelandia, RPA)
Metodyka	
Typ badania	Badanie RCT, kontrolowane, podwójnie zasłepione <i>double blind</i> w układzie równoległym 2:1
Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1 NIR vs. PLC, z użyciem systemu interaktywnej odpowiedzi (ang. <i>interactive web response system</i> , IWRS), stratyfikowana wg regionu - półkuli (północna, południowa) i wieku uczestników w czasie randomizacji (≤ 3 mies., >3 do 6 mies. lub >6 mies.).
Zasłepienie	Tak, badanie typu <i>double-blind</i> (NIR i placebo były wizualnie nie do odróżnienia w strzykawkach)
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> , mającej na celu wykazanie, że NIR zapewnia skuteczność w zapobieganiu zakażeniom dolnych dróg oddechowych związanych z RSV w porównaniu do placebo (PLC) w okresie obserwacji do 150 dni.
Wielkość próby	1453 zdrowych niemowląt, urodzonych przedwcześnie między 29 a 34 tygodniem
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji.
II-rzędowe punkty końcowe	hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji.
Eksploracyjne punkty końcowe	- zużycie zasobów (HRU, <i>healthcare resource utilization</i>) (np. liczba przyjęć do szpitali i oddziałów intensywnej terapii oraz czasem pobytu, liczba osób wymagających wspomagania i tlenoterapii liczba i rodzaj wizyt ambulatoryjnych) - obciążenie opiekunów (np. absencja w pracy) wskutek LRTI wymagającej opieki medycznej z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV.
Profil bezpieczeństwa	- Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), - poważne zdarzenia niepożądane, - związane z leczeniem, - AE szczególnego zainteresowania, - AE zgodne z klasyfikacją organów, - zgony
Analiza ITT	W ocenie skuteczności zachowano regułę ITT. W ocenie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę NIR lub PLC (ang. <i>as-treated population</i>).

Badanie Griffin 2020	
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania, ramię NIR (n=56) • zgon (n=2) • utrata z follow-up (n=26) • wycofanie przez rodzica/opiekuna (n=21) • inna przyczyna (n=7) Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania, ramię PLC (n=30) • zgon (n=4) • utrata z follow-up (n=11) • wycofanie przez rodzica/opiekuna (n=11) • inna przyczyna (n=4)
Źródła finansowania	Med-Immune/AstraZeneca oraz Sanofi Pasteur
Publikacje do badania, inne źródła	Publikacja główna: Griffin 2020 [33] Inne publikacje/materiały konf.: Simões 2023 [29], Madhi 2021_abstrakt [30], Mankad 2023_abstrakt,poster [31], Madhi 2021b_abstrakt [34] Rekord w rejestrze badań klinicznych: ClinicalTrials.gov Inne źródła: EMA. Assessment report. Beyfortus 2022 [26], Felzer_Astra Zeneca and Sanofi 2022 [27]
Identyfikatory badania	NCT02878330; D5290C00003
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	• Zdrowe niemowlęta urodzone między 29 tyg. 0 dni a 34 tyg. 6 dni wieku ciążowego; • wiek ≤1 roku życia w pierwszym sezonie RSV lub wiek ≤8 miesiąca życia w przypadku pacjentów pochodzących z EU; • pisemna, świadoma zgoda oraz wszelkie wymagane upoważnienia uzyskane od rodziców/opiekunów prawnych uczestnika badania przed wykonaniem jakichkolwiek procedur uwzględnionych w protokole badania, w tym skryningu; • rodzice/opiekunowie prawni uczestnika rozumieją i przestrzegają działań w ramach protokołu jak wizyty kontrolne i konsultacje lekarskie, zgodnie z oceną badacza; • uczestnik jest dostępny do zakończenia okresu obserwacji (tj. do roku po otrzymaniu dawki badanego produktu leczniczego)
Kryteria wyłączenia	• Pacjenci spełniające wymagania American Academy of Pediatrics lub inne lokalne lub narodowe kryteria otrzymywania PAL; • gorączka ≥ 38°C lub jakakolwiek choroba dolnego układu oddechowego w ciągu 7 dni przed randomizacją; • ostra choroba (zdefiniowana jako obecność umiarkowanych lub ciężkich objawów przedmiotowych i podmiotowych) w trakcie randomizacji; • aktywne (dziecko z objawami infekcji dróg oddechowych musi mieć negatywny wynik testu na RSV) lub rozpoznane wcześniej zakażenie RSV; • jakakolwiek terapia lekowa, w ciągu 7 dni przed randomizacją lub spodziewane przyjęcie terapii lekowej w trakcie badania z wyjątkiem: a) preparatów multiwitaminowych i żelaza; b) rzadko stosowane leki dostępne bez recepty w leczeniu ogólnoustrojowym typowych objawów wieku dziecięcego (np. leków przeciwbólowych), dozwolone w ocenie lekarza;

Badanie Griffin 2020				
		• jakiegokolwiek aktualne lub spodziewane przyjmowanie środków immunosupresyjnych, w tym sterydów (z wyjątkiem stosowania miejscowych sterydów zgodnie z oceną lekarza); • historia transfuzji krwi, produktów immunoglobulinowych lub spodziewane otrzymywanie w czasie trwania badania; • otrzymanie jakiegokolwiek z badanego leku; • rozpoznana niewydolność nerek; • rozpoznane zaburzenia czynności wątroby, w tym znane lub podejrzewane czynne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby; • historia przewlekłej choroby płuc/dysplazji oskrzelowo-płucnej; • klinicznie istotna wrodzona wada układu oddechowego; • przewlekłe napady padaczkowe lub rozwijające się/niestabilne zaburzenia neurologiczne; • wrodzona wada serca (CHD), z wyjątkiem dzieci z niepowikłaną CHD (np. przetrwały przewód tętniczy, mały ubytek przegrody); • wcześniejsza historia podejrzanego/rzeczywistego ostrego zdarzenia zagrażającego życiu; 16) rozpoznany niedobór odporności (w tym HIV); • matka z HIV (chyba, że udowodniono, że dziecko nie jest zakażone); • jakakolwiek rozpoznana alergia (w tym produkty immunoglobulinowe lub reakcja alergiczna w wywiadzie); • otrzymanie PAL lub innego mAb RSV lub jakiegokolwiek szczepionki RSV; • otrzymanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego lub poliklonalnego; • występowanie każdego stanu, który w opinii badacza mógłby zakłócić ocenę badanego leku lub wpłynąć na interpretację wyników badania lub bezpieczeństwo uczestników; • jednoczesna rekrutacja do innego badania; • dzieci osób zaangażowanych w badanie (sponsora/ośrodka etc.)		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji	Parametr	NIR	PLC	
Liczebność populacji, N		969	484	
Wiek (mies.)	Średnia (SD)	3,29 (2,22)	3,28 (2,31)	
	n (%)	≤3	516 (53,3)	257 (53,1)
		>3 do ≤6	320 (33,0)	153 (31,6)
		>6	133 (13,7)	74 (15,3)
Wiek ciążowy (GA) (tyg.)	Średnia (SD)	32,7 (1,4)	32,7 (1,5)	
	n (%)	≥29 do <32	363 (37,5)	185 (38,2)
		≥32	606 (62,5)	299 (61,8)
Płeć, n (%)	Kobiety	468 (48,3)	224 (46,3)	
Waga w pierwszym dniu badania (kg)	Średnia (SD)	4,60 (1,92)	4,51 (1,96)	
Rasa, n/N (%)	Biała	693/968 (71,6)	355/484 (73,3)	
	Azjatycka	5/968 (0,5)	10/484 (2,1)	
	Czarna	189/968 (19,5)	67/484 (13,8)	

Badanie Griffin 2020			
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	0	1/484 (0,2)
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	8/968 (0,8)	3/484 (0,6)
	Inna	61/968 (6,3)	43/484 (8,9)
	Mieszana	12/968 (1,2)	5/484 (1,0)
Półkula zamieszkania, n (%)	Północna	659 (68)	329 (68)
	Południowa	310 (32)	155 (32)
Rodzeństwo włączone do badania	n (%)	336 (34,7)	172 (35,5)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	PLC	
	50 mg nirsewimabu; domięśniowo	50 mg roztworu soli fizjologicznej; domięśniowo	
Dodatkowe informacje	- Czas trwania leczenia: 1 rok - Modyfikacje dawkowania: brak		
Okres obserwacji	Follow-up: 361 dni		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji	Określenie LRTI wymagającej opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR opiera się na obiektywnych kryteriach klinicznych LRTI i wynikach testu RSV uzyskanych z analizy wydzielin oddechowych przy użyciu zwalidowanego testu RSV w czasie rzeczywistym z odwrotną transkryptazą i reakcją łańcuchową polimerazy (RT-PCR) w celu wykrycia podtypów RSV A lub RSV B. Kryteria LRTI obejmowały udokumentowane wyniki badania fizykalnego oraz którekolwiek z objawów: - zwiększonej częstości oddechów w spoczynku (dla wieku <2 miesięcy: ≥ 60 oddechów/min; 2-6 miesięcy: ≥ 50 oddechów/min; oraz dla >6 miesięcy - 2 lat, ≥ 40 oddechów/min), lub - hipoksemii (w powietrzu pokojowym - nasycenie tlenem	n (%) zaobserwowanych zdarzeń, <i>relative difference</i> (95% CI), wartość p Czas do pierwszej LRTI wymagającej opieki szpitalnej z powodu potwierdzonego RT-PCR przedstawiono jako HR (95% CI) oraz graficznie przy użyciu krzywej <i>Kaplana-Meiera</i>	

Badanie Griffin 2020		
	< 95% na poziomie ≤1800 metrów lub <92% na wysokości > 1800 metrów), lub - kliniczne objawy ciężkiej choroby układu oddechowego lub - odwodnienie wynikające z niewydolności oddechowej (potrzeba podania płynów dożylnie).	
Hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji	Hospitalizacja z powodu zakażenia RSV jest definiowana jako: 1) dodatni wynik testu RSV w ciągu 2 dni od przyjęcia lub 2) nawrót objawów ze strony układu oddechowego u hospitalizowanego dziecka, z pozytywnym wynikiem testu RSV i wyraźnie pogarszającym się stanem układu oddechowego	n (%) zaobserwowanych zdarzeń, <i>relative difference</i> (95% CI), wartość <i>p</i> Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu RSV przedstawiono jako HR (95% CI) oraz graficznie przy użyciu krzywej <i>Kaplana-Meiera</i>
Zużycie zasobów (HRU, <i>healthcare resource utilization</i>)	Między innymi liczba przyjęć do szpitali i oddziałów intensywnej terapii oraz czasem pobytu, liczba osób wymagających wspomagania i tlenoterapii liczba i rodzaj wizyt ambulatoryjnych	NR
Obciążenie opiekunów (dane z protokołu do badania)	Między innymi absencja w pracy wskutek LRTI wymagającej opieki medycznej z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV	NR
Bezpieczeństwo	Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważne zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem, AE szczególnego zainteresowania, AE zgodne z klasyfikacją organów, zgony	n (%)

Tabela 55. Charakterystyka badania MELODY (nirsewimab vs. PLC)

Badanie MELODY	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB)	Niskie ryzyko błędów
Liczba ośrodków	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Bułgaria, Kanada, Chile, Kolumbia, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Łotwa, Litwa, Meksyk, Nowa Zelandia, Panama, Polska, Rosja, RPA, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, Wlk. Brytania, USA)

Badanie MELODY	
Metodyka	
Typ badania	Badanie RCT, kontrolowane, podwójnie zaślepienie <i>double blind</i> w układzie równoległym 2:1
Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:1 z użyciem systemu interaktywnej odpowiedzi (IWRS, <i>interactive web response system</i>), stratyfikowana regionu geograficznego (półkula północna vs. półkula południowa) i wieku uczestników w czasie randomizacji (≤ 3 mies. vs. >3 do 6 mies. vs. >6 mies.).
Zaślepienie	Tak, badanie typu <i>double-blind</i> (NIR i placebo były wizualnie nie do odróżnienia w strzykawkach)
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> , mającej na celu wykazanie, że NIR zapewnia skuteczność w zapobieganiu zakażeniom dolnych dróg oddechowych związanych z RSV w porównaniu do placebo (PLC) w okresie obserwacji do 150 dni.
Wielkość próby	3012 zdrowych niemowląt, urodzonych powyżej 35 tygodnia
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	LRTI wymagające opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji.
II-rzędowe punkty końcowe	- hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji; - parametry farmakokinetyczne (pozorny klirens, AUC); - przeciwciała przeciwekowe
Eksploracyjne punkty końcowe	- zużycie zasobów (HRU, <i>healthcare resource utilization</i>) (np. liczba przyjęć do szpitali i oddziałów intensywnej terapii oraz czas pobytu, liczba osób wymagających wspomaganie oddychania i tlenoterapii; liczba i rodzajem wizyt ambulatoryjnych) - obciążenie opiekunów (np. absencja w pracy) wskutek LRTI z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV - poziom przeciwciał neutralizujących anty-RSV w surowic; - serologia RSV (poziom przeciwciał przeciwko RSV F, G₁, G₂ lub N w różnych punktach czasowych, zmiana poziomu przeciwciał wskazująca na ekspozycję na RSV);
Profil bezpieczeństwa	- Częstość zdarzeń niepożądanych, - ciężkich zdarzeń niepożądanych, - zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, - nowych epizodów choroby przewlekłej (zgodnie z NCI-CTCAE)
Analiza ITT	W ocenie skuteczności zachowano regułę ITT. W ocenie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę NIR lub PLC (ang. <i>as-treated population</i>).
Utrata pacjentów z badania	Utrata z badania (okres obserwacji: 361 dni): Analiza ITT: NIR - 56/969 (6); PLC - 30/484 (6) Analiza PD: NIR - 28/570 (5); PLC - 17/290 (6)
Źródła finansowania	MedImmune/AstraZeneca, Sanofi
Publikacje do badania, inne źródła	Publikacje pełnotekstowe: Hammitt 2022 [28], Mulier 2023 [32], Materiały konferencyjne: Hammitt 2021, abstrakt [35] Publikacje, które dotyczą danych zbiorczych z badań Griffin 2020 i MELODY ujęto w tabeli z charakterystyką badania Griffin 2020
Identyfikatory badania	NCT03979313, D5290C00004
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	Zdrowe niemowlęta w pierwszym roku życia oraz urodzone w wieku ciążowym ≥ 35 tyg. 0 dni (również niemowlęta z mukowiscydozą lub zespołem Downa, bez innych czynników ryzyka);

Badanie MELODY				
	- niemowlęta w pierwszym sezonie RSV w trakcie skringingu; - pisemna, świadoma zgoda oraz wszelkie wymagane upoważnienia uzyskane od rodziców/opiekunów prawnych uczestnika badania przed wykonaniem jakichkolwiek procedur uwzględnionych w protokole badania, w tym skringingu; - rodzice/opiekunowie prawni uczestnika są zdolni w opinii badacza do rozumienia i przestrzegania procedur opisanych w protokole, w tym wizyt kontrolnych i konsultacji lekarskich; - uczestnik jest dostępny do zakończenia okresu obserwacji (tj. 17 mies. od otrzymania badanego produktu leczniczego)			
Kryteria wyłączenia	- Pacjenci spełniający krajowe lub inne lokalne kryteria otrzymywania paliwizumabu; - gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub jakakolwiek ostra choroba w ciągu 7 dni przed randomizacją; - LRTI w wywiadzie lub aktywne LRTI przed lub w czasie randomizacji; - zakażenie RSV w wywiadzie lub aktywne zakażenie RSV przed lub w czasie randomizacji; - jakakolwiek terapia lekowa, w ciągu 7 dni przed randomizacją lub spodziewane przyjęcie w trakcie trwania badania z wyjątkiem: preparatów multiwitaminowych i żelaza, rzadko stosowane leki dostępne bez recepty w leczeniu ogólnoustrojowym typowych objawów wieku dziecięcego (np. leki przeciwbólowe), dozwolone w ocenie lekarza; - jakiegokolwiek aktualne lub spodziewane przyjmowanie środków immunosupresyjnych, w tym sterydów (z wyjątkiem stosowania miejscowych sterydów zgodnie z oceną lekarza prowadzącego); - historia otrzymywania krwi, produktów krwiopochodnych lub produktów immunoglobulinowych lub spodziewane otrzymywanie w czasie trwania badania; - otrzymanie jakiegokolwiek z badanych leków; - rozpoznana niewydolność nerek; - rozpoznane zaburzenia czynności wątroby, w tym znane lub podejrzewane czynne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby; - historia przewlekłej choroby płuc/dysplazji oskrzelowo-płucnej; - klinicznie istotna wrodzona wada układu oddechowego; - przewlekłe napady padaczkowe lub rozwijające się/niestabilne zaburzenia neurologiczne; - wrodzona wada serca (CHD), z wyjątkiem dzieci z niepowikłaną CHD (np. przetrwały przewód tętniczy, mały ubytek przegrody); - wcześniejsza historia podejrzanego/zeczywistego ostrego zdarzenia zagrażającego życiu; - rozpoznany niedobór odporności (w tym HIV); - matka z HIV (chyba, że udowodniono, że dziecko nie jest zakażone); - jakakolwiek rozpoznana alergia (w tym produkty immunoglobulinowe lub reakcja alergiczna w wywiadzie); - otrzymanie PAL lub innego mAb RSV lub jakiegokolwiek szczepionki RSV; - otrzymanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego lub poliklonalnego lub przewidywane zastosowanie podczas badania; - każdy stan, który w opinii badacza mógłby zakłócić ocenę badanego leku lub wpłynąć na interpretację wyników badania lub bezpieczeństwo uczestników; - jednoczesna rekrutacja do innego badania; - dzieci osób zaangażowanych w badanie (sponsora/ośrodka etc.)			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji	Parametr	Kohorta 1	Kohorta 2	Łącznie (kohorta 1 + 2)

Badanie MELODY									
		NIR	PLC	NIR	PLC	NIR	PLC		
Liczebność populacji, N		994	496	1015	507	2009	1003		
Wiek (mies.)	Średnia (SD)		2,91 (2,21)	3,01 (2,25)	bd	bd	bd	bd	
	n (%)	≤3	577 (58)	285 (57,5)	613 (60,4)	303 (59,8)	1190 (59,2)	588 (58,6)	
		>3 do ≤6	317 (31,9)	162 (32,7)	319 (31,4)	161 (31,8)	636 (31,7)	323 (32,2)	
		>6	100 (10,1)	49 (9,9)	83 (8,2)	43 (8,5)	183 (9,1)	92 (9,2)	
	n (%)	≥35 do <37	132 (13,3)	76 (15,4)	107 (10,5)	46 (9,1)	239 (11,9)	122 (12,2)	
		≥37	861 (86,7)	419 (84,6)	908 (89,5)	461 (90,9)	1769 (88,1)	880 (87,8)	
Płeć, n (%)		Kobiety		464 (46,8)	257 (51,8)	474 (46,7)	243 (47,9)	938 (46,7)	500 (49,9)
Waga w pierwszym dniu badania [kg]	n (%)	<5 kg	403 (40,6)	192 (38,7)	397 (39,2)	200 (39,4)	800 (39,9)	392 (39,1)	
		≥5 kg	589 (59,4)	304 (61,3)	617 (60,8)	307 (60,6)	1206 (60,1)	611 (60,9)	
Rasa etniczność	lub	Biała	524 (52,9)	272 (54,8)	528 (52)	269 (53,1)	1052 (52,4)	541 (53,9)	
		Azjatycka	36 (3,6)	18 (3,6)	73 (7,2)	32 (6,3)	109 (5,4)	50 (5)	
		Czarna	286 (28,9)	136 (27,4)	13 (1,3)	2 (0,4)	299 (14,9)	138 (13,8)	
		Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	57 (5,8)	26 (5,2)	35 (3,4)	26 (5,1)	92 (4,6)	52 (5,2)	
		Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	6 (0,6)	5 (1)	9 (0,9)	3 (0,6)	15 (0,7)	8 (0,8)	
		Inna lub mieszana	82 (8,3)	39 (7,9)	357 (35,2)	175 (34,5)	439 (21,9)	214 (21,3)	
Półkula zamieszkania	Północna		686 (69)	342 (69)	bd	bd	bd	bd	
	Południowa		308 (31)	154 (31)	bd	bd	bd	bd	
Charakterystyka interwencji									
Dawkowanie i sposób podawania		NIR			PLC				
		50 mg dla niemowląt o wadze <5 kg lub 100 mg dla niemowląt o wadze ≥5 kg; domięśniowo			50 mg roztworu soli fizjologicznej; domięśniowo				
Dodatkowe informacje		Czas trwania leczenia: 511 dni po iniekcji Modyfikacje dawkowania: brak							

Badanie <i>MELODY</i>		
	Kointerwencje: Dopuszczano stosowanie leków i terapii niezbędnych dla zapewnienia odpowiedniego leczenia podtrzymującego, w tym również rutynową suplementację witamin i żelaza. Stosowanie leków wydawanych bez recepty (za wyjątkiem witamin i żelaza), w tym suplementów ziołowych, bez konsultacji z badaczem było niezalecane.	
Okres obserwacji	Do 511 dni po iniekcji (dane dla I-rzędowego punktu końcowego przedstawione są dla okresu obserwacji 151 dni po iniekcji, natomiast dla pozostałych punktów końcowych w tym bezpieczeństwo zostaną przedstawione dla 361 dni po iniekcji, a finalnie dla 511 dni po iniekcji).	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji	• Zwiększona częstość oddechów w spoczynku (dla wieku <2 miesięcy: ≥ 60 oddechów/min; 2-6 miesięcy: ≥ 50 oddechów/min; oraz dla >6 miesięcy - 2 lat, ≥ 40 oddechów/min) • Hipoksemia w powietrzu pokojowym: $O_2 < 95\%$ przy ≤ 1800 m; $O_2 < 92\%$ przy > 1800 m) • Objawy kliniczne ciężkiej choroby układu oddechowego: nowo występujący bezdech chrząkanie, rozszerzanie nosa, ostre niedotlenienie lub niewydolność oddechowa, odwodnienie z powodu trudności oddechowych wymagających nawodnienia dożylnego, neuralgia międzyżebrowa, podżebrowa lub nadkomorowa	n (%) zaobserwowanych zdarzeń, RRR [95% CI] wartość p
Hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji	Spełnia pierwotną definicję LRTI Pozytywny wynik RT-PCR	n (%) zaobserwowanych zdarzeń, RRR [95% CI] wartość p
Zużycie zasobów (HRU, <i>healthcare resource utilization</i>)	Miedzy innymi liczba przyjęć do szpitali i oddziałów intensywnej terapii oraz czasem pobytu, liczba osób wymagających wspomaganie i tlenoterapii liczba i rodzaj wizyt ambulatoryjnych	NR
Obciążenie opiekunów (dane z protokołu)	Miedzy innymi absencja w pracy wskutek LRTI wymagającej opieki medycznej z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV	NR
Bezpieczeństwo	Częstość zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i nowych epizodów choroby przewlekłej (zgodnie z NCI-CTCAE)	n (%)

Bd – brak danych

Tabela 56. Charakterystyka badania *HARMONIE* (nirsewimab vs. brak profilaktyki/interwencji)

Badanie <i>HARMONIE</i>	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB)	Średnie ryzyko błędu (badanie o umiarkowanej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w 235 ośrodkach badawczych w 3 krajach: Francja, Niemcy, Wielka Brytania
Metodyka	
Typ badania	Pragmatyczne, wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne fazy IIIb
Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1 NIR vs. brak profilaktyki/interwencji, Randomizacja centralna z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT – <i>interactive response technology</i>). Randomizację stratyfikowaną według kraju (Francja, Niemcy lub Wielka Brytania) oraz grupy wiekowej (≤ 3 mies. vs. >3 do 6 mies. vs. >6 mies.)
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce superiority, mającej na celu wykazanie, że NIR jest skuteczne i bezpieczne w porównaniu z brakiem profilaktyki w populacji niemowląt urodzonych w ≥ 29 tyg. ciąży, rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV.
Wielkość próby	8057 zdrowych niemowląt urodzonych w ≥ 29 tyg. ciąży, w wieku ≤ 12 m-cy.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	Liczba hospitalizacji z powodu RSV LRTI w sezonie RSV [ocena do 180 dni od iniekcji].
II-rzędowe punkty końcowe	LRTI oraz hospitalizacje z powodu zakażenia RSV i bez względu na przyczynę.
Profil bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo oceniane jako częstość zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych wymagających interwencji medycznej i in.
Analiza ITT	W ocenie skuteczności zachowano regułę ITT. W ocenie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej profilaktykę (analiza zgodna z faktycznie zastosowanym leczeniem: AT, ang. <i>as-treated</i>).
Utrata pacjentów z badania	Utrata z badania (okres obserwacji: bd) - NIR: 16/4037 (<1) - Brak profilaktyki: 16/4021 (<1) Szczegółowe powody utraty z badania przedstawiono w rozdziale 5.3.2
Źródła finansowania	AstraZeneca, Sanofi
Publikacje do badania, inne źródła	Publikacje pełnotekstowe: <i>Drysdale 2023</i> [36] Materiały konferencyjne: <i>Drysdale 2023_abstrakt</i> [37] Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> ^a <i>Munro 2025</i> [38]
Identyfikatory badania	NCT05437510 ^a
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	Dzieci urodzone w ≥ 29 tyg. ciąży i w wieku kalendarzowym od 0 do 12 mies., którzy rozpoczynają swój pierwszy sezon RSV w dniu włączenia do badania;

Badanie HARMONIE				
		• pisemna świadoma zgoda wyrażona przez rodzica lub opiekuna prawnego na udział w badaniu/; • uczestnik i rodzic są w stanie uczestniczyć w zaplanowanych wizytach i przestrzegać wszystkich procedur badania.		
Kryteria wyłączenia		• Znany lub podejrzany wrodzony lub nabyty niedobór odporności; lub otrzymanie leczenia immunosupresyjnego, takiego jak chemioterapia lub radioterapia, w ciągu ostatnich 6 miesięcy; lub długotrwała ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik przez ponad 2 kolejne tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy); • aktywne potwierdzone zakażenie RSV w czasie immunizacji/randomizacji; • aktywne LRTI w czasie immunizacji/randomizacji; • znana ogólnoustrojowa nadwrażliwość na którykolwiek ze składników badanej interwencji lub zagrażająca życiu reakcja na którąkolwiek substancję wykorzystywaną w badaniu; • potwierdzona laboratoryjnie małopłytkowość lub znana małopłytkowość, zgłoszona przez opiekuna, stanowiąca przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego; • zaburzenia krwawienia lub przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w ciągu 3 tyg. poprzedzających włączenie do badania, stanowiące przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego; • umiarkowana lub ciężka ostra choroba/infekcja (według oceny badacza) lub wystąpienie gorączki (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ [$\geq 100,4^{\circ}\text{F}$]) w dniu podania badanej interwencji; • uczestnik nie powinien zostać włączony do badania do czasu ustąpienia stanu chorobowego lub ustąpienia gorączki; • matka niemowlęcia uczestniczącego w badaniu otrzymała szczepionkę przeciwko wirusowi RSV podczas ciąży z niemowłciem uczestniczącym w badaniu; • otrzymanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego przez uczestnika badania; • otrzymanie globulin odpornościowych, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 mies. przez uczestnika badania; • udział w innym badaniu klinicznym badającym szczepionkę, lek, wyrób medyczny lub procedurę medyczną w momencie rejestracji do badania lub planowany udział w okresie badania; • kwalifikujący się do otrzymania paliwizumabu w momencie włączenia do niniejszego badania (zgodnie z lokalnymi wytycznymi); 14) dziecko hospitalizowane mimowolnie lub w nagłych wypadkach; 15) zidentyfikowane jako naturalne lub adoptowane dziecko badacza lub pracownika bezpośrednio zaangażowanego w badanie.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji	Parametr		NIR	Brak profilaktyki/interwencji
Liczebność populacji, N			4037	4021
Wiek (mies.)	n (%)	≤3	1962 (49)	1954 (49)
		>3 do ≤6	959 (24)	953 (24)
		>6	1116 (28)	1114 (28)

Badanie HARMONIE				
Wiek ciążowy (GA) (tyg.)	n (%)	<37	567 (14)	541 (13,5)
		≥37	3434 (85)	3434 (85)
		bd	36 (0,6)	46 (1)
Płeć, n (%)	Kobiety		1950 (48)	1913 (48)
Waga w pierwszym dniu badania (kg), n (%)	<5		1537 (38)	1524 (38)
	≥5		2500 (62)	2497 (62)
Rasa/ grupa etniczna, n (%)	Biała		bd	bd
	Czarna lub Afroamerykanie		bd	bd
	Azjatycka		bd	bd
	Pacyficzna		bd	bd
	Amerindianie lub Alaskanie		bd	bd
	Inne / Mieszana		bd	bd
Półkula zamieszkania, n (%)	Północna		4037 (100)	4021 (100)
	Południowa		0 (0)	0 (0)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie i sposób podawania	NIR		Brak profilaktyki	
	NIR domięśniowo, pojedyncza dawka: 50 mg dla niemowląt o wadze <5 kg lub 100 mg dla niemowląt o wadze ≥5 kg		Brak profilaktyki/intrwencji	
Dodatkowe informacje	Czas leczenia/profilaktyki: Dzień 1 (iniekcja produktu leczniczego nirsewimab		nd	
Okres obserwacji	366 dni (skuteczność i bezpieczeństwo) I-rzędowy punkt końcowy oceniany był do 180 dni			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników	
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV	Definiowana jako przyjęcie do szpitala na podstawie decyzji lekarza prowadzącego i potwierdzenie zakażenia RSV pozytywnym wynikiem testu wykonanego zgodnie z rutynową praktyką, w sezonie zakażenia RSV we Francji, Niemczech i Wielkiej Brytanii.		n (%)	
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV, z saturacją <90% i tlenoterapią (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu)	Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV, z saturacją <90% wg def. WHO w dowolnym momencie hospitalizacji oraz wymagająca tlenoterapii.		n (%)	
Bezpieczeństwo	Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs specjalnego zainteresowania, AEs wymagających interwencji medycznej		n (%)	

a) Rekord ze strony clinicaltrials.gov wykorzystano wyłącznie do opisu charakterystyki badania (brak danych liczbowych odnośnie do analizowanych punktów końcowych).

Tabela 57. Charakterystyka badania MEDLEY (NIR vs. PAL)

Badanie MEDLEY	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB)	Pewne zastrzeżenia
Liczba ośrodków	Międzynarodowe, wieloosrodkowe (Austria, Belgia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Łotwa, Litwa, Meksyk, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, RPA, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, Wlk. Brytania, USA)
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane badanie kliniczne II/III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w układzie równoległym 2:1 ^a
Opis randomizacji	Randomizacja z użyciem systemu interaktywnej odpowiedzi (IWRS, <i>interactive web response system</i>), stratyfikowana wg –regionu geograficznego (półkula północna vs półkula południowa) i wieku uczestników w czasie randomizacji w pierwszym sezonie RSV (≤ 3 mies. vs >3 do 6 mies. vs >6 mies.). Ujawnienie kodu randomizacji zapewniał system interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRS). W przypadku kohorty 2 dzieci przydzielone losowo do grupy otrzymującej PAL w pierwszym sezonie, zostały w drugim sezonie ponownie zrandomizowane w stosunku 1:1 do grupy NIR lub grupy kontrolnej PAL.
Zasłepienie	Badanie podwójnie zasłepione (badacze, pacjenci), w celu uzyskania zasłepienia w grupie NIR dla podań 2–5 zastosowano placebo (sól fizjologiczna).
Hipoteza badawcza	Brak
Wielkość próby	Randomizacji poddano łącznie 925 dzieci, z czego 615 dzieci w kohorcie 1 a 310 w kohorcie 2. Wśród 615 dzieci w kohorcie 1, 208 uczestników przydzielono do ramienia PAL a 407 osób do ramienia NIR. Do kohorty 2 włączono 310 dzieci z CLD/CHD, z czego 101 uczestników otrzymało PAL a 209 osób – NIR.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	Bezpieczeństwo i tolerancja (wg kryteriów NCI-CTCAE), oceniane jako częstości zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i nowych epizodów choroby przewlekłej
II-rzędowe punkty końcowe	- parametry farmakokinetyczne (stężenia substancji czynnych w surowicy, C_{max}, AUC, pozorny klirens i t_{1/2}); - przeciwciała przeciwlękowe w surowicy; - LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) oraz hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji pierwszej dawki w sezonie 1 i 2; - Potwierdzone zakażenie RSV
Eksploracyjne punkty końcowe	- przeciwciała neutralizujące anti-RSV - serologia RSV (np. poziom przeciwciał przeciwko RSV F, G_a, G_b lub N w różnych punktach czasowych, zmiana poziomu przeciwciał, wskazująca na ekspozycję na RSV)

Badanie MEDLEY	
	• zużycie zasobów (HRU, healthcare resource utilization) (np. liczba przyjęć do szpitali i oddziałów intensywnej terapii oraz czasem pobytu, liczba osób wymagających wspomaganie oddychania i tlenoterapii, liczba i rodzaj wizyt ambulatoryjnych) • obciążenie opiekunów (np. absencja w pracy) wskutek LRTI z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV • oporność RSV (analizy genotypowe wariantów RSV) • LRTI wymagające opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV od 152 do 361 dnia obserwacji dla sezonu 1 i 2.
Analiza ITT	Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, <i>intent-to-treat</i>), Bezpieczeństwo i farmakokinetyka*: analiza zgodna z faktycznie zastosowanym leczeniem (AT, <i>as-treated</i>).
Utrata pacjentów z badania	Kohorta 1 i 2 (sezon 1, okres obserwacji: 151 dni): Ogółem: NIR – 44/616 (7); PAL – 25/309 (8) Kohorta 1: NIR – 29/407 (7); PAL – 17/208 (8) Kohorta 2: NIR – 15/209 (7); PAL – 8/101 (8) Sezon 2 (okres obserwacji 1-361 dni): Populacja CLD/CHD: NIR – 6/180 (3,3%); PAL – 2/42 (4,8%)
Źródła finansowania	MedImmune/AstraZeneca i Sanofi Pasteur
Publikacje do badania, inne źródła	Publikacje pełnotekstowe: Domachowski 2022 [39], Domachowski 2023 [42], Tuffy 2024 [41] Materiały konferencyjne: Mankad 2021 [43] Raport EMA dla produktu leczniczego Beyfortus* [40] Raport FDA dla produktu leczniczego Beyfortus* [46] Prezentacje dla produktu leczniczego Beyfortus* [44, 45]
Identyfikatory badania	NCT03959488, D5290C00005
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	Dla kohorty dzieci urodzonych przedwcześnie (bez CLD/CHD) (kohorta 1): • Niemowlęta w 1 r.ż. i urodzone w wieku ciążowym ≤ 35 tyg. 0 dni, kwalifikujące się do leczenia PAL, zgodnie z narodowymi i lokalnymi wytycznymi, w tym: a) niemowlęta z niepowikłanym, małym ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej, lub z przetrwałym przewodem tętniczym, b) ze zwężeniem aorty lub zastawki płucnej, lub koarktacją samej aorty; Dla kohorty niemowląt z CLD/CHD (kohorta 2): • Niemowlęta w 1 r.ż. i a) z rozpoznaniem CLD urodzone przedwcześnie, wymagające leczenia/interwencji medycznej (tj. tlenoterapii, leków rozszerzających oskrzela lub leków moczopędnych) w ciągu 6 mies. przed randomizacją; b) z udokumentowaną, istotną hemodynamicznie CHD (niezoperowaną lub częściowo skorygowaną) – w przypadku niemowląt z wadami niesiniaczymi wymagane jest nadciśnienie płucne (≥ 40 mmHg w tętnicy płucnej) lub codziennie przyjmowanie leków w celu opanowania CHD; Kryteria wspólne dla kohort 1 i 2: • Niemowlęta rozpoczynające swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV w momencie skringu (część dzieci brała także udział w badaniu w drugim dla nich sezonie zakażeń RSV); • Pisemna, świadoma zgoda oraz wszelkie wymagane upoważnienia uzyskane od rodziców/opiekunów prawnych uczestnika badania przed wykonaniem jakichkolwiek procedur uwzględnionych w protokole badania, w tym skringu;

Badanie MEDLEY					
		- Rodzice/opiekunowie prawni uczestnika są zdolni w opinii badacza do rozumienia i przestrzegania procedur opisanych w protokole, w tym wizyt kontrolnych i konsultacje lekarskich; - Uczestnik będzie dostępny do zakończenia okresu obserwacji, tj. do 1 roku po pierwszym sezonie RSV/dawce 1 dla kohorty 1 lub 1 rok po drugim sezonie RSV/dawce 1 dla kohorty 2 (lub ostatniej dawce zastępczej, jeśli dotyczy niemowląt z CHD).			
Kryteria wyłączenia		- Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub jakakolwiek ostra choroba w ciągu 7 dni przed randomizacją; - LRTI w wywiadzie lub aktywne LRTI przed lub w czasie randomizacji; - Zakażenie RSV w wywiadzie lub aktywne zakażenie RSV przed lub w czasie randomizacji; - Hospitalizacja w czasie randomizacji, za wyjątkiem sytuacji wypisu ze szpitala w ciągu 7 dni po randomizacji; - Konieczność mechanicznego wspomagania oddychania (wentylacja mechaniczna, terapia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, pozaustrojowa oksygenacja membranowa i inne) lub pracy serca w czasie randomizacji; - Oczekiwana operacja kardiochirurgiczna w ciągu 2 tyg. po randomizacji; - Przewidywany czas przeżycia < 6 mies. po randomizacji; - Otrzymanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego; - Rozpoznane uszkodzenie nerek; - Rozpoznane zaburzenia czynności wątroby, w tym znane lub podejrzewane, aktywne lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby; - Klinicznie istotna wrodzona wada układu oddechowego; - Przewlekłe napady padaczkowe lub rozwijające się/niestabilne zaburzenia neurologiczne; - Wcześniejsza historia podejrzanego/rzeczywistego ostrego zdarzenia zagrażającego życiu; - Rozpoznany niedobór odporności, w tym zakażenie HIV; - Zakażenie HIV matki (za wyjątkiem dowodów na brak zakażenia dziecka); - Jakakolwiek rozpoznana alergia, w tym produkty zawierające immunoglobuliny lub reakcja alergiczna w wywiadzie; - Orzymanie PAL lub innego przeciwciała monoklonalnego anti-RSV, lub jakiegokolwiek szczepionki przeciwko RSV, w tym również uwzględnia się szczepienia matki przeciw RSV; - Otrzymanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego lub poliklonalnego (np. immunoglobuliny przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu lub dożylnych immunoglobulin) lub przewidywane zastosowanie w trakcie trwania badania; - Jakikolwiek stan, który w opinii badacza mógłby zakłócić ocenę badanego leku lub wpłynąć na interpretację wyników badania lub bezpieczeństwo uczestników; - Jednoczesna rekrutacja do innego badania; - Dzieci osób zaangażowanych w badanie kliniczne (np. osób zatrudnionych u sponsora, w ośrodku badania klinicznego itp.)			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – sezon 1					
Cecha populacji	Parametr	Dzieci urodzone ≤ 35 tyg. 0 dni (Kohorta 1)		Niemowlęta z CLD/CHD (Kohorta 2)	
		PAL	NIR	PAL	NIR
Liczebność populacji, N		208	407	101	209

Badanie MEDLEY						
Płeć żeńska [n (%)]			93 (45)	201 (49)	40 (40)	96 (46)
Wiek [mies.]	n (%)	≤3	113 (54)	214 (53)	31 (31)	60 (29)
		>3 do ≤6	59 (28)	126 (31)	42 (42)	84 (40)
		>6	36 (17)	67 (16)	28 (28)	5 (31)
Waga w pierwszym dniu badania [kg]	n (%)	<5 kg	123 (60)	243 (60)	51 (52)	101 (49)
		≥5 kg	83 (40)	162 (40)	47 (48)	107 (51)
Rasa lub etniczność, n (%)	Biała		160 (77)	305 (75)	89 (88)	178 (85)
	Czarna lub Afroamerykanie		24 (12)	49 (12)	5 (5)	10 (5)
	Azjatycka		9 (4)	26 (6)	5 (5)	10 (5)
	Pacyficzna		1 (<1)	3 (1)	1 (<1)*	
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski		5 (2)	11 (3)	0 (0)	0 (0)
	Inne/ Mieszana		8 (4)	13 (3)	2 (2)	10 (5)
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – sezon 2						
Cecha populacji/parametr			PAL/PAL		NIR/NIR	
Liczebność populacji, N			42		180	
Wiek ciążowy, n (%)	<29 tyg.		16 (38,1)		71 (39,4)	
	≥29 do <32 tyg.		8 (19,0)		33 (18,3)	
	≥32 do <35 tyg.		7 (16,7)		25 (13,9)	
	≥35 tyg.		11 (26,2)		51 (28,3)	
Wiek na początku sezonu 2, m-ce, mediana (zakres)			15,8 (12,5; 19,9)		16,7 (12,1; 23,2)	
Masa ciała na początku sezonu 2, kg mediana (zakres)			9,9 (6,3; 12,7)		9,7 (6,1; 15,7)	
Istniejąca choroba serca lub płuc, n (%)	CHD		11 (26,2)		56 (31,1)	
	CLD		32 (76,2)		132 (73,3)	
Charakterystyka interwencji						
Schemat leczenia w grupie badanej			Sezon 1 (kohorta 1 i 2)			
			3. Nirsewimab, 1 podanie, domięśniowo, w dawce 50 mg u dzieci ważących <5 kg lub 100 mg dla dzieci ważących ≥5 kg (dzień 1) 4. Placebo, 4 podania, domięśniowo (dzień 31, dzień 62, dzień 91, dzień 121)			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej			Sezon 2 (kohorta 2)			
			5. Nirsewimab, 1 podanie, domięśniowo, w dawce 200 mg (dzień 1) 6. Placebo, 4 podania, domięśniowo (dzień 31, dzień 62, dzień 91, dzień 121)			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej			Sezon 1 (kohorta 1 i 2)			
			7. Paliwizumab, 5 podań, domięśniowo, w dawce 15 mg/kg m.c. (dzień 1, dzień 31, dzień 61, dzień 91, dzień 121)			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej			Sezon 2 (kohorta 2) – druga randomizacja			

Badanie MEDLEY			
	8. Nirsewimab, 1 podanie, domięśniowo, w dawce 200 mg (dzień 1), a następnie placebo, 4 podania, domięśniowo (dzień 31, dzień 62, dzień 91, dzień 121) LUB 9. Paliwizumab, 5 podań, domięśniowo, w dawce 15 mg/kg m.c. (dzień 1, dzień 31, dzień 61, dzień 91, dzień 121)		
Kointerwencje	Zgodnie z protokołem dopuszczano stosowanie leków i terapii, uznanych za niezbędne dla zapewnienia odpowiedniego leczenia podtrzymującego (np. transfuzje krwi i produktów krwiopochodnych, antybiotykoterapia, leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe, przeciwbólowe), w tym również rutynową suplementację witamin i żelaza oraz inne leczenie uznane za odpowiednie i zgodne z wytycznymi. Stosowanie leków wydawanych bez recepty (za wyjątkiem witamin i żelaza), w tym suplementów ziołowych, bez konsultacji z badaczem było niezalecane.		
Okres interwencji	5 podań w odstępach miesięcznych (dzień 1, dzień 31, dzień 61, dzień 91, dzień 121) w sezonie 1. (kohorta 1 i 2) oraz w sezonie 2. (wyłącznie kohorta 2)		
Okres obserwacji	Kohorta 1: 361 dni, Kohorta 2: 2x 361 dni		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
LRTI wymagająca opieki medycznej związana z RSV	LRTI związanej z RSV, wymagającej interwencji medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej), przez 150 dni po podaniu 1. dawki NIR/PAL (okres obserwacji: 151 dni). Pacjenci z LRTI i potwierdzonym zakażeniem RSV na podstawie pozytywnego wyniku testu RT-PCR wykonanego w laboratorium centralnym. LRTI zostało udokumentowane wynikami badania fizykalnego w postaci szumów, rzężenia, trzeszczenia lub świszczącego oddechu oraz wystąpienia co najmniej jednego wskaźnika ciężkości klinicznej np. hipoksemia, zwiększona częstość oddechów, ostre niedotlenienie etc.	n (%), RR [95% CI], RD [95% CI]	
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV	Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV przez 150 dni po podaniu 1. dawki NIR/PAL (okres obserwacji: 151 dni) definiowana jako: - hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego z dodatnim wynikiem testu RSV w ciągu 2 dni od hospitalizacji (pierwotna) lub - pojawienie się nowych objawów ze strony układu oddechowego u już hospitalizowanego dziecka, z	n (%), RR [95% CI], RD [95% CI]	

Badanie <i>MEDLEY</i>			
	obiektywną miarą pogorszenia stanu oddechowego i dodatnim wynikiem testu RSV (szpitalny).		
Potwierdzone zakażenia RSV	Liczby i odsetki pacjentów z potwierdzonym zakażeniem RSV w sezonie1 i sezonie 2	n (%)	
Farmakokinetyka (PK)	Indywidualne dane stężenia NIR i PAL w surowicy zestawione w tabeli według grup leczenia wraz ze statystykami opisowymi. Parametry PK oszacowane przy użyciu analizy niekompartmentowej.	NR	
Obecność przeciwciał przeciwlękowych	Liczba uczestników z dodatnimi przeciwciałami skierowanymi przeciw NIR w surowicy. Aby określić farmakokinetykę NIR i częstość występowania przeciwciał przeciwlękowych, pobrano próbki surowicy przed podaniem NIR lub PAL; w dniach 91, 151 i 361 po podaniu dawek NIR/PAL; oraz kiedy uczestnicy byli hospitalizowani z powodu chorób układu oddechowego. Dodatkowo miano przeciwciała przeciwko NIR zdefiniowano jako miano 1:50 lub więcej.	n (%), RR [95% CI], RD [95% CI]	
Bezpieczeństwo	Zdarzenie niepożądane (AE)	Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane według ciężkości zgodnie z kryteriami <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> i ocenione pod kątem związku z badanym produktem w trakcie badania. Kodowane zgodnie z terminologią <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> .	n (%), RR [95% CI], RD [95% CI]
	Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	Ciężkie zdarzenie niepożądane to każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, które powoduje: • zgon pacjenta, • zagrożenie życia • konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie • trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe • lub jest ważnym zdarzeniem medycznym, które może zagrozić	n (%), RR [95% CI], RD [95% CI]

Badanie MEDLEY			
		uczestnikowi lub może wymagać interwencji medycznej, aby zapobiec jednemu z wyżej wymienionych skutków.	
	Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	AESI ma znaczenie naukowe i medyczne, specyficzne dla zrozumienia badanego produktu i może wymagać ścisłego monitorowania i szybkiego komunikowania się badacza ze sponsorem badania. AESI może być ciężkie lub nie. Szybkie zgłaszanie AESI umożliwia stały nadzór nad tymi zdarzeniami w celu ich scharakteryzowania i zrozumienia w związku ze stosowaniem danego produktu leczniczego. Definiowane jako zdarzenia niepożądane nadwrażliwości na badany lek (w tym anafilaksja), trombocytopenia i choroba kompleksów immunologicznych (np. zapalenie naczyń, zapalenie wsierdza, zapalenie nerwu, zapalenie kłębuszków nerkowych) oraz nowo rozpoznana choroba przewlekła po podaniu badanego leku.	n (%), RR [95% CI], RD [95% CI]
	Nowy epizod choroby przewlekłej (NOC)	Nowy epizod choroby, który ma charakter przewlekły/ciągły, jest obserwowany po otrzymaniu badanego produktu i oceniany przez badacza jako istotny medycznie. Wśród przykładów NOCD wymienia się m.in. cukrzycę, chorobę autoimmunologiczną (np. toczeń, reumatoidalne zapalenie stawów) i chorobę neurologiczną (np. padaczkę). Do zdarzeń nieuznanych jako NOCD należą: łagodna egzema, rozpoznanie wady wrodzonej występującej w momencie włączenia do badania lub ostra choroba (np. infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli).	n (%), RR [95% CI], RD [95% CI]
	Utrata pacjentów z badania	Liczby i odsetki pacjentów utraconych z badania ogółem oraz w podziale na przyczyny utraty.	n (%)

Tabela 58. Charakterystyka badania MATISSE (Abrysvo vs. PLC)

Badanie MATISSE	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg skali Cochrane (RoB)	Niskie ryzyko błędu
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w 485 ośrodków badawczych w 18 krajach (Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Chile, Dania, Finlandia, Gambia, Japonia, Korea Południowa, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Filipiny, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Tajwan, Stany Zjednoczone)
Metodyka	
Typ badania	Badanie RCT, kontrolowane, podwójnie zasłепione <i>double blind</i> badanie III fazy prowadzone przez 12 miesięcy obserwacji.
Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1 RSVpreF vs. PLC, obejmująca dane od 17 czerwca 2020 roku do 27 października 2023 roku. Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i> , IRT).
Zasłепienie	TAK, badanie typu <i>double-blind</i> ; Pacjenci, badacze, sponsor, komisja orzekająca i personel zaangażowany w leczenie pacjentów i ocenę kliniczną byli zasłепieni w odniesieniu do otrzymanego leczenia. Wyjątek stanowiły osoby, które odpowiedzialne były za wydawanie szczepionki/administratorzy. Kontakt pomiędzy niezasłепionymi osobami, a uczestnikami badania został ograniczony do minimum.
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> , mającej na celu wykazanie, że szczepionka RSVpreF zapewnia co najmniej 60% skuteczność w zapobieganiu zakażeniom RSV, potwierdzoną medycznie, w porównaniu do placebo (PLC) w okresie obserwacji do 360 dni, przy 90% mocy testu.
Wielkość próby	7385 kobiet w ciąży i 7305 niemowląt urodzonych przez matki zaszczerpione RSVpreF lub placebo
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	- zapobieganie potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu; - zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu.
II-rzędowe punkty końcowe	- zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 360 dni po urodzeniu; - zapobieganie hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występującej w ciągu 360 dni po urodzeniu; - zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny występującego w ciągu 360 dni po urodzeniu.
Eksploracyjne punkty końcowe	zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dróg oddechowych wywołanemu przez RSV u niemowląt 730 dni po urodzeniu;

Badanie MATISSE	
	- zapobieganie potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dróg oddechowych wywołanemu przez RSV u niemowląt 730 dni po urodzeniu; - zapobieganie hospitalizacjom związanym z RSV w ciągu 730 dni od urodzenia oraz wpływ na korzystanie z opieki zdrowotnej.
Profil bezpieczeństwa	Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), poważne zdarzenia niepożądane (w tym: skrajnie przedwczesny poród <28 tydzień, skrajnie niska masa urodzeniowa (, natychmiastowe AE, ciężkie AE, zagrażające życiu AE, AE związane z RSVpreF lub placebo, AE będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (u matek: przedwczesny poród <37 tygodnia ciąży, dodatni wynik testu SARS-CoV-2; u niemowląt: wcześniactwo <37 tydzień, niska masa urodzeniowa (<2500 g), opóźnienie rozwoju dodatni wynik testu SARS-CoV-2), AE prowadzące do przerwania badania, zgon
Analiza ITT	W ocenie skuteczności zachowano regułę ITT. W ocenie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę RSVpreF lub placebo (ang. <i>as-treated population</i>).
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat: utrata ciężarnych pacjentek z okresu po zaszczepieniu, przed porodem, ramię RSVpreF: (n=29): - wycofanie, n=18 - utrata z obserwacji, n=8 - inna przyczyna, n=3 utrata ciężarnych pacjentek z okresu po zaszczepieniu, po porodzie, ramię RSVpreF (n=154): - utrata z obserwacji, n=85 - wycofanie, n=53 - inna przyczyna, n=13 - zgon, n=1 - już się nie kwalifikują, n=1 - decyzja lekarza, n=1 utrata ciężarnych pacjentek z okresu po zaszczepieniu, przed porodem, ramię placebo: (n=30): - wycofanie, n=18 - utrata z obserwacji, n=10 - inna przyczyna, n=2 utrata ciężarnych pacjentek z okresu po zaszczepieniu, po porodzie, ramię placebo (n=148): - utrata z obserwacji, n=78 - wycofanie, n=59 - inna przyczyna, n=9 - zdarzenia niepożądane, n=1 - naruszenie protokołu, n=1 utrata niemowląt przed upływem 1 miesiąca po urodzeniu, ramię RSVpreF (n=56): - wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=26

Badanie MATISSE	
	• utrata z obserwacji, n=23 • inna przyczyna, n=4 • zgon, n=3 utrata niemowląt po 1 miesiącu, ale przed upływem 6 miesięcy po urodzeniu, ramię RSVpreF (n=99): • utrata z obserwacji, n=59 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=28 • inna przyczyna, n=9 • zgon, n=3 utrata niemowląt po 6 miesiącu, ale przed upływem 12 miesięcy po urodzeniu, ramię RSVpreF (n=74): • utrata z obserwacji, n=54 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=13 • inna przyczyna, n=5 • decyzja lekarza, n=1 • zgon, n=1 utrata niemowląt po 12 miesiącu, ale przed upływem 18 miesięcy po urodzeniu, ramię RSVpreF (n=53): • utrata z obserwacji, n=40 • inna przyczyna, n=7 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=6 utrata niemowląt po 18 miesiącu, ale przed upływem 24 miesięcy po urodzeniu, ramię RSVpreF (n=61): • utrata z obserwacji, n=48 • inna przyczyna, n=10 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=2 • zgon, n=1 utrata niemowląt przed upływem 1 miesiąca po urodzeniu, ramię placebo (n=62): • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=24 • utrata z obserwacji, n=26 • inna przyczyna, n=6 • zgon, n=6 utrata niemowląt po 1 miesiącu, ale przed upływem 6 miesięcy po urodzeniu, ramię placebo (n=98): • utrata z obserwacji, n=36 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=32 • zgon, n=5 • inna przyczyna, n=10 utrata niemowląt po 6 miesiącu, ale przed upływem 12 miesięcy po urodzeniu, ramię placebo (n=83): • utrata z obserwacji, n=57 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=11 • zgon, n=3 • inna przyczyna, n=12 utrata niemowląt po 12 miesiącu, ale przed upływem 18 miesięcy po urodzeniu, ramię placebo (n=67):

Badanie MATISSE	
	• utrata z obserwacji, n=45 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=11 • inna przyczyna, n=10 • decyzja lekarza, n=1 utrata niemowląt po 18 miesiącu, ale przed upływem 24 miesięcy po urodzeniu, ramię placebo (n=42): • utrata z obserwacji, n=37 • inna przyczyna, n=4 • wycofanie przez rodzica/opiekuna, n=1
Źródła finansowania	Pfizer
Publikacje do badania, inne źródła	Publikacje pełnotekstowe: Simoes 2025 [53], Kampmann 2023 [54], Madhi 2025 [55]; Rekord w rejestrze badań klinicznych: ClinicalTrials.gov: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04424316
Identyfikatory badania	NCT04424316
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia*	Kobiety w ciąży: • wiek ≤ 49 lat; • ciąża pojedyncza; • 24 do 36 tygodnia ciąży w dniu planowanego szczepienia; • brak stwierdzonego zwiększonego ryzyka powikłań ciążowych; • badanie ultrasonograficzne anomalii płodu wykonane w ≤ 18 tygodniu ciąży bez zaobserwowanych istotnych nieprawidłowości płodu; • otrzymywanie standardowej opieki prenatalnej w oparciu o wymagania krajowe; • uznanie możliwości zakwalifikowania do badania na podstawie wywiadu medycznego, badania fizykalnego i oceny klinicznej; • udokumentowany ujemny wynik testu na obecność przeciwciał wirusa HIV, kity i antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) podczas ciąży i przed randomizacją (wizyta 1); • zamiar porodu w szpitalu lub placówce porodowej, gdzie można uzyskać procedury badawcze; • wyrażenie świadomej zgody na udział dziecka w badaniu; Niemowlęta urodzone przez ciężarne kobiety zaszczepione pomiędzy 24 a 36 tyg. ciąży: • wyrażenie przez rodziców świadomej zgody na udział dziecka w badaniu; • zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania przez rodziców/opiekunów dziecka.
Kryteria wyłączenia*	Kobiety w ciąży: • wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>, BMI) przed zajściem w ciążę >40 kg/m²; • skaza krwotoczna lub stan związany z przedłużonym krwawieniem; • wystąpienie w przeszłości ciężkiej reakcji niepożądaną związaną ze szczepionką i/lub ciężkiej reakcji anafilaktycznej na którykolwiek ze składników badanego leku; • obecna ciąża będąca wynikiem zapłodnienia in vitro;

Badanie MATISSE			
	• obecne powikłania ciążowe lub nieprawidłowości w momencie wyrażenia zgody, które zwiększą ryzyko związane z udziałem w badaniu i jego ukończeniem (stan przedrzucawkowy, rzucawka, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ciążowe, nieprawidłowości łożyska, wielowodzie lub małowodzie, znaczące krwawienie lub zaburzenia endokrynologiczne, w tym nieleczona nadczynność tarczycy, niekontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2 poprzedzająca ciążę lub występujące w czasie ciąży oznaki przedwczesnego porodu w obecnej ciąży lub trwająca interwencja (medyczna/chirurgiczna) w celu zapobiegania przedwczesnemu porodowi ≤ 34 tygodnia ciąży, wcześniejszy martwy płód lub zgon noworodka, wcześniejsze niemowlę ze znanym zaburzeniem genetycznym lub istotną wadą wrodzoną); • wrodzony lub nabyty niedobór odporności, choroba reumatyczna lub inna choroba wymagająca przewlekłego leczenia znanymi lekami immunosupresyjnymi, w tym przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu roku poprzedzającego rejestrację; • udział w innych badaniach obejmujących badane leki w ciągu 28 dni przed wyrażeniem zgody i/lub w trakcie udziału w badaniu • otrzymanie przeciwciał monoklonalnych w ciągu roku przed włączeniem do badania lub stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów przez > 14 dni w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania; dozwolone metody leczenia obejmują przyjmowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko koronawirusowi SARS-CoV-2, podawane w dawkach < 20 mg/dobę przez ≤ 14 dni oraz kortykosteroidów wziewnych/nebulizowanych, dostawowych, śródstawowych lub miejscowych (na skórę lub oczy); • przyjmowanie produktów krwiopochodnych, osoczipochodnych lub immunoglobuliny w okresie do 60 dni przed podaniem badanego produktu lub planowanym przyjęciem produktu do momentu jego podania z 1 wyjątkiem: • immunoglobuliny Rho(D) (np. RhoGAM), która może być podana w dowolnym momencie; • wcześniejsze lub planowane uodpornienie jakimkolwiek licencjonowanym lub badanym preparatem przeciwko RSV; • karmienie piersią w momencie rejestracji. Niemowlęta urodzone przez ciężarne kobiety zaczepte pomiędzy 24 a 36 tyg. ciąży: • niemowlę, które jest bezpośrednio potomkiem (np. dzieckiem lub wnukiem) personelu prowadzącego badanie.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Matki w ciąży			
Cecha populacji	Parametr	RSVpreF	PLC
Liczoność populacji, N		3698	3687
Wiek (lata)	Mediana (zakres)	29,0 (5,6)	29,0 (5,6)
Płeć, n (%)	Kobiety	3698 (100)	3687 (100)
	Mężczyźni	0 (0)	0 (0)
Rasa, n (%)	Biała	2397 (64,8)	2375 (64,4)

Badanie MATISSE			
	Azjatycka	456 (12,3)	464 (12,6)
	Czarna	720 (19,5)	725 (19,7)
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	38 (1,0)	37 (1,0)
	Więcej niż jednej rasy	30 (0,8)	21 (0,6)
	Nie zareportowano	41 (1,1)	45 (0,2)
	Nieznana	7 (0,2)	8 (0,2)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie/Latynosi	1063 (28,7)	1086 (29,5)
	Bez pochodzenia hiszpańskiego/latynoskiego	2605 (70,4)	2568 (69,7)
	Nie zareportowano lub nieznane	30 (0,8)	33 (0,9)
Niemowlęta urodzone przez ciężarne kobiety zaszczepione pomiędzy 24 a 36 tyg. ciąży			
Cecha populacji	Parametr	RSVpreF	PLC
Liczebność populacji, N		3659	3646
Wiek ciąży w chwili urodzenia, n (%)	24-<28 tygodnie	1 (<0,1)	1 (<0,1)
	28-<34 tygodnie	21 (0,6)	11 (0,3)
	34-<37 tygodnie	185 (5,1)	160 (4,4)
	37-<42 tygodnie	3423 (93,6)	3437 (94,3)
	≥ 42 tygodnie	27 (0,7)	34 (0,9)
Płeć, n (%)	Kobiety	1794 (49,0)	1815 (49,8)
	Mężczyźni	1865 (51,0)	1831 (50,2)
Punktacja w skali Apgar, 5 minut, n (%)	n^	3618	3602
	<4	8 (0,2)	5 (0,1)
	4-<7	29 (0,8)	27 (0,7)
	7-10	3581 (99,0)	3570 (99,1)
	Mediana (zakres)	9 (1-10)	9 (2-10)
Wynik, n (%)	W normie	3225 (88,1)	3193 (87,6)
	Wrodzone wady rozwojowe/anomalie	205 (5,6)	245 (6,7)
	Inne problemy neonatologiczne	226 (6,2)	202 (5,5)
Skrajnie niska masa urodzeniowa (≤1000 g), n (%)		1 (<0,1)	2 (<0,1)
Bardzo niska masa urodzeniowa (>1000-1500 g)**, n (%)		3 (<0,1)	6 (0,2)
Niska masa urodzeniowa (>1500-2500 g)**, n (%)		182 (5,0)	150 (4,1)
Opóźnienie rozwoju**, n (%)		25 (0,7)	17 (0,5)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	RSVpreF (Abrysvo)		PLC

Badanie MATISSE		
	120 µg szczepionki RSVpreF (60 µg każdy z antygenów RSV A i RSV B); domięśniowo	Dopasowana do interwencji; domięśniowo
Dodatkowe informacje	- Czas trwania leczenia: do dwóch lat - Modyfikacje dawkowania: brak	
Okres obserwacji	Mediana follow-up: 398 dni (zakres od 1 do 939 dni)	Mediana follow-up: 392 dni (zakres od 1 do 1004 dni)
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Zapobieganie <u>potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV</u> występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu	Jakakolwiek medycznie leczona choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>medically attended lower respiratory tract illness</i>, MA-LRTI) wynikająca z zakażenia RSV, stwierdzona przez komitet ds. oceny punktów końcowych (ang. <i>endpoint adjudication committee</i>, EAC) Konieczne spełnienie warunków - wizyta w związku z MA-LRTI oraz pozytywny wynik testu RSV oraz ≥ 1 z następujących: - szybki oddech (≥ 60 oddechów/min dla wieku < 2 miesięcy [< 60 dni], ≥ 50 oddechów/min dla wieku 2–< 12 miesięcy lub ≥ 40 oddechów/min dla wieku 12–24 miesięcy); - SpO₂ $< 95\%$ (brak kryterium wysokości n.p.m.); - wciąganie ściany klatki piersiowej.	N (%), VE %(CI) [^]
Zapobieganie <u>potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV</u> występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu	Jakakolwiek medycznie leczona ciężka choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>medically attended lower respiratory tract illness</i>, MA-LRTI) (zdefiniowana jako: szybki oddech (RR ≥ 70 uderzeń na minutę dla dzieci w wieku < 2 miesięcy [< 60 dni], ≥ 60 uderzeń na minutę dla wieku ≥ 2 miesięcy do < 12 miesięcy lub ≥ 50 uderzeń na minutę dla wieku ≥ 12 miesięcy do 24 miesięcy) LUB SpO₂ $< 93\%$ LUB zastosowanie wysokoprzepływowej kaniuli nosowej lub wentylacji mechanicznej LUB	N (%), VE %(CI) [^]

Badanie MATISSE		
	przyjęcie na OIOM > 4 godzin LUB brak odpowiedzi/utrata przytomności) wynikająca z zakażenia RSV, stwierdzona przez komitet ds. oceny punktów końcowych (ang. <i>endpoint adjudication committee</i> , EAC)	
Zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 360 dni po urodzeniu	Jakakolwiek medycznie leczona choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>medically attended lower respiratory tract illness</i> , MA-LRTI) wynikająca z zakażenia RSV, stwierdzona przez komitet ds. oceny punktów końcowych (ang. <i>endpoint adjudication committee</i> , EAC)	N (%), VE %(CI)^
Zapobieganie hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występującej w ciągu 360 dni po urodzeniu	360 dni po urodzeniu	N (%), VE %(CI)^
Zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 360 dni po urodzeniu	360 dni po urodzeniu	N (%), VE %(CI)^
Zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dróg oddechowych wywołanemu przez RSV u niemowląt 730 dni po urodzeniu	730 dni po urodzeniu	Cumulative case distribution curve
Zapobieganie potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dróg oddechowych wywołanemu przez RSV u niemowląt 730 dni po urodzeniu	730 dni po urodzeniu	Cumulative case distribution curve
Zapobieganie hospitalizacjom związanym z RSV w ciągu 730 dni od urodzenia oraz wpływ na korzystanie z opieki zdrowotnej	730 dni po urodzeniu	Cumulative case distribution curve
Bezpieczeństwo	Dla każdej uczestniczki w ciąży (w tym ich płodu) zbierano dane na temat zdarzeń niepożądanych od momentu podpisania świadomej zgody do 1 miesiąca po szczepieniu. Gromadzenie informacji o poważnych zdarzeniach niepożądanych trwało natomiast do 6 miesięcy po porodzie. W przypadku uczestników pediatrycznych zdarzenia niepożądane monitorowano od	n (%)

Badanie MATISSE		
	urodzenia do ukończenia 1 miesiąca życia, a poważne zdarzenia niepożądane oraz nowo zdiagnozowane przewlekłe schorzenia były raportowane do ukończeniu 12 lub 24 miesiąca. Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania raportowano przez cały okres trwania badania.	

*Przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badania. **Ten wynik był zdarzeniem niepożądanym o szczególnym znaczeniu zgłoszonym w dowolnym momencie po urodzeniu w okresie próbnym. ^Wartość denominatora dla obliczeń procentowych wyników Apgar. ^^Skuteczność szczepionki obliczono jako $1 - (P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków w grupie RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków. Przedział ufności został skorygowany przy użyciu procedury Bonferroni i z uwzględnieniem wyników pierwszorzędowych punktów końcowych. Jako drugorzędowy punkt końcowy, kryterium skuteczności szczepionki była dolna granica przedziału ufności >0%.

Tabela 59. Charakterystyka badania MUSIC (nirsewimab)

Badanie MUSIC	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IID
Ocena wg skali NICE	7/8 punktów (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w kilkudziesięciu ośrodkach badawczych w 8 krajach: Japonia, Belgia, Polska, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Wielka Brytania, Ukraina i Stany Zjednoczone
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne, 12 miesięczne badanie kliniczne fazy II bez grupy kontrolnej, typu open-label
Opis randomizacji	nd (badanie jednoramienne)
Zaślepienie	Brak, badanie typu open-label
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w celu oceny bezpieczeństwa i farmakokinetyki nirsewimabu u dzieci obniżoną odpornością (oceniano również skuteczność podania NIR)
Wielkość próby	100 dzieci ≤ 24 m.ż..
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
I-rzędowe punkty końcowe	Bezpieczeństwo i tolerancja nirsewimabu, w tym zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAE), ciężkie AE (SAE), AE o szczególnym znaczeniu (AES) oraz nowo występujące choroby przewlekłe (NOCD) w ciągu 360 dni po podaniu NIR.
II-rzędowe punkty końcowe	Farmakokinetyka (PK) i przeciwciała przeciwkowe (ADA) w ciągu 360 dni po podaniu NIR, wraz z występowaniem zakażenia dolnych dróg oddechowych z powodu RSV wymagającego interwencji medycznej (MA RSV LRTI) i hospitalizację z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych RSV w ciągu 150 dni po podaniu NIR

Badanie MUSIC			
Eksploracyjne punkty końcowe	Ocena i korelacja całkowitego poziomu przeciwciał neutralizujących RSV w surowicy ze stężeniem nirsewimabu w surowicy.		
Analiza ITT	nd		
Utrata pacjentów z badania	bd		
Źródła finansowania	AstraZeneca, Sanofi		
Publikacje do badania, inne źródła	Publikacje pełnotekstowe: Domachowske 2024 [56] Materiały konferencyjne: Domachowske 2023_ abstrakt [57]		
Identyfikatory badania	NCT04484935		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	- Wiek ≤ 24 m. 2.; ≥ 1 schorzenie z niedoborem odporności, jak poniżej: - pierwotny niedobór odporności (ciężki złożony niedobór odporności, zespół hiperimmunoglobuliny M (IgM) sprzężony z chromosomem X itp. lub niedobór przeciwciał (np. agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X lub pospolity zmienny niedobór odporności, zespoły hiper-IgM sprzężone z chromosomem X lub inne niedobory odporności (np. zespół Wiskotta-Aldricha) - zakażenie HIV - przeszczep narządu lub szpiku kostnego w wywiadzie - otrzymywanie chemioterapii immunosupresyjnej - otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami w dużych dawkach (ekwiwalenty prednizolonu ≥ 0,5 mg/kg co drugi dzień) - otrzymywanie innej terapii immunosupresyjnej (innej niż chemioterapia lub ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami w dużych dawkach (np. azatiopryna, metotreksat, mizorybina, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory cytokin)		
Kryteria wyłączenia	- Dzieci urodzone w wieku ciążowym <28 tygodni (wGA) i w wieku ≤12 miesięcy; - Dzieci urodzone w wieku ciążowym 29-35 tyg. i w wieku ≤6 miesięcy; - Dzieci w wieku ≤24 miesięcy z historią dysplazja oskrzelowo-płucna wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy, obecną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca lub zdiagnozowanym zespołem Downa; - Wymagana suplementacja tlenem, wentylacja mechaniczna, pozaustrojowe natlenianie błonowe, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wspomaganie oddychania lub serca podczas badań przesiewowych; - Obecna, aktywna infekcja (w tym wirus RS); - Jakiegokolwiek poważne, współistniejące schorzenia, z wyjątkiem tych powodujących niedobór odporności; - Wcześniejsze przyjmowanie paliwizumabu.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji	Parametr	NIR	
Liczebność populacji, N		100	
Wiek (mies.)	Średnia (SD)	13,0 (6,2)	
	n (%)	<12	46 (46)

Badanie MUSIC			
		≥12	54 (54)
Wiek ciążowy (GA) (tyg.), mediana (min; max.)			39,0 (31,0; 42,0)
Płeć, n (%)	Żeńska		35 (35)
	Męska		65 (65)
Masa ciała w pierwszym dniu badania (kg), n (%)	<5 (wszyscy otrzymywali 50 mg NIR)		7 (7)
	≥5 do <10 (n=41, 100 mg; n=26, 200 mg NIR)		67 (67)
	≥10 (wszyscy otrzymywali 200 mg NIR)		26 (26)
Rasa/ grupa etniczna, n (%)	Azjatycka		28 (28)
	Amerindianie lub Alaskanie		1 (1)
	Czarna i Afroamerykanie		20 (20)
	Biała		45 (45)
	Inne		4 (4)
	Wiele kategorii		2 (2)
Stany obniżonej odporności, n (%)	Pierwotny niedobór odporności		33 (33)
	Otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami w dużych dawkach		29 (29)
	Otrzymywanie chemioterapii immunosupresyjnej		20 (20)
	Przebyte przeszczepy narządów mięsnych lub szpiku kostnego		16 (16)
	Otrzymywanie innej terapii immunosupresyjnej		15 (15)
	Zakażenie HIV		8 (8)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR		
	NIR domięśniowo, pojedyncza dawka: Sezon 1: 50 mg (<5 kg) / 100 mg (≥5 kg); Sezon 2: 200 mg;		
Okres obserwacji	Do dnia 361 po podaniu nirsewimabu		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
Bezpieczeństwo	Liczby i odsetki pacjentów z TEAE, SAE, AESI (anafilaksja, choroby kompleksów immun.,	n (%)	

Badanie MUSIC		
	małopłytkowość), NOCD. Gradacja wg CTCAE; MedDRA 25.0	
MA RSV LRTI	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła MA RSV LRTI. Definicja wg protokołu: Potwierdzone RSV - Pozytywny wynik testu RT-PCR w laboratorium centralnym ORAZ ≥1 objaw LRTI – furczenia, rzęzenia, trzeszczenia, świszczący oddech ORAZ ≥1 obiektywny wskaźnik nasilenia klinicznego - 1) Przyspieszona częstość oddechów w spoczynku, 2) hipoksemia, 3) Objawy kliniczne ciężkiej choroby układu oddechowego: nowo występujący bezdech, retrakcja, stękanie, rozszerzanie się błony śluzowej nosa, ostra niewydolność niedotleniowa lub wentylacyjna, odwodnienie z powodu niewydolności oddechowej wymagającej nawadniania dożylnego, retrakcja międzyżebrowe, podżebrowe lub nadkomorowe	n (%)
Przeciwciała przeciwtkowe (ADA)	Liczby i odsetki pacjentów z obecnością przeciwciał ADAs	n (%)
Farmakokinetyka	Stężenie nirsewimabu (ELISA, LLOQ 0,5 µg/mL);	średnia (SD)
Eksploracyjne: NAb RSV	Neutralizujące przeciwciała RSV (IU/mL) kalibrowane do WHO 16/284 względem baseline	średnia ± 95% CI

16.1.4.2. Badania z zakresu efektywności praktycznej

Tabela 60. Ocena efektywności praktycznej – charakterystyka badania Ares-Gómez 2024 [70]

Badanie Ares-Gómez 2024	
Ocena w skali NOS	7/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywna analiza danych populacyjnych NIRSE-GAL, którego celem była ocena skuteczności nirsewimabu w zapobieganiu hospitalizacjom. W celu przeprowadzenia tego badania, sprawdzono dane w siedmiu rejestrach systemu informacyjnego opieki zdrowotnej SERGAS w Hiszpanii.
Populacja	
Kryteria włączenia	

Badanie Ares-Gómez 2024			
- Niemowlęta z trzech grup zagrożonych zakażeniem RSV, które zostały sklasyfikowane zgodnie z datą urodzenia oraz określonym ryzykiem: - niemowlęta urodzone podczas kampanii profilaktyki (grupa sezonowa), - niemowlęta, które były młodsze niż 6 miesięcy w momencie rozpoczęcia kampanii (tj. niemowlęta urodzone między 1 kwietnia a 24 września 2023 r.; grupa nadrabiająca zaległości) - niemowlęta w wieku 6–24 miesięcy (tj. urodzone między 1 października 2021 r. a 31 marca 2023 r.), i 31 marca 2023 r.) z chorobami wysokiego ryzyka na początku kampanii (grupa wysokiego ryzyka), w tym: 1) hemodynamicznie istotna wrodzona choroba serca, 2) dysplazja oskrzelowo-płucna, 3) ciężka immunosupresja: choroby onkohematologiczne, ciągłe leczenie immunosupresyjne lub pierwotne niedobory odporności (ze szczególnym uwzględnieniem ciężkiego złożonego niedoboru odporności i wrodzonej agammaglobulinemii), 4) wrodzone zaburzenia metaboliczne, 5) choroby nerwowo-mięśniowe 6) ciężkie choroby płuc, 7) zespoły genetyczne powodujące znaczne problemy z oddychaniem, 8) trisomia 21, 9) mukowiscydoza, 10) pacjenci objęci opieką paliatywną, 11) wcześniaki poniżej 35. tygodnia życia (w tym te z wiekiem ciążowym <29. tygodnia).			
Kryteria wykluczenia			
Wyłączono dane z okresu pandemii COVID-19 (2020-21 oraz 2021-2022)			
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze) - ogółem			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Wielkość próby, N		9408	851
Wiek w mies.	Średnia (SD)	4,14 (2,44)	5,05 (2,29)
	Mediana (Q1; Q3)	4 (2; 6)	5 (3; 7)
Wiek w mies.	n (%)	≤3	4064 (43,2)
		>3 do 6	3311 (35,2)
		>6	2033 (21,6)
Płeć, n (%)	Kobiety	4657 (49,5)	403 (47,4)
	Mężczyźni	4751 (50,5)	448 (52,6)
Grupa, n (%)	Urodzona od 1 kwietnia do 24 września 2023 r. (sezonowa)	6220 (66,1)	699 (82,1)
	Urodzona od 25 września 2023 r. do 31 marca 2024 r. (catch-up)	3188 (33,9)	152 (17,9)
Waga urodzeniowa, w gramach	Średnia (SD)	3220 (519)	3270 (530)
	Mediana (Q1; Q3)	3250 (2940; 3560)	3290 (3000; 3590)
	Brakujące dane, n (%)	216 (2,3)	93 (10,9)
Wiek ciążowy (GA) (tyg.)	Średnia (SD)	39 (1,75)	39,1 (1,68)
	Mediana (Q1; Q3)	39 (38; 40)	39 (38; 40)
	Brakujące dane, n (%)	227 (2,4)	96 (11,3)
Urodzony przedwcześnie, n (%)	Nie (≥ 37 tyg.)	8565 (91)	715 (84)
	Tak (<37 tyg.)	616 (6,5)	40 (4,7)
	Brakujące dane	227 (2,4)	96 (11,3)
	Północna	5478 (58,2)	476 (55,9)

Badanie Ares-Gómez 2024			
Półkula zamieszkania, n (%)	Południowa	3930 (41,8)	375 (44,1)
Charakterystyka badanej populacji – grupy ryzyka (N=360)			
Cecha populacji	NIR	Brak NIR	
Liczba pacjentów, N	348	12	
Urodzone przedwcześnie <35 tyg., n (%)	151 (43,4)	7 (58,3)	
Urodzone przedwcześnie <29 tyg., n (%)	17 (4,9)	0 (0)	
Wrodzona choroba serca, , n (%)	65 (18,7)	1 (8,3)	
Dysplazja oskrzelowo-płucna, n (%)	38 (10,9)	1 (8,3)	
Ciężka immunosupresja, n (%)	9 (2,6)	1 (8,3)	
Wrodzone zaburzenia metaboliczne, n (%)	13 (3,7)	1 (8,3)	
Choroby nerwowo-mięśniowe, n (%)	28 (8,0)	0 (0)	
Ciężkie choroby płuc, n (%)	8 (2,3)	0 (0)	
Trisomia 21, n (%)	9 (2,6)	1 (8,3)	
Mukowiscydoza, n (%)	5 (1,4)	0 (0)	
Pacjenci objęci opieką paliatywną, n (%)	3 (0,9)	0 (0)	
Inne, n (%)	2 (0,6)	0 (0)	
Interwencja			
Charakterystyka interwencji ocenianej	Podano 9408 dawek NIR (u 8565 noworodków urodzonych o czasie i 616 dawek u dzieci urodzonych przedwcześnie)		

Tabela 61. Ocena efektywności praktycznej – charakterystyka badania *Barbas Del Buey 2024* [71]

Badanie Barbas Del Buey 2024	
Ocena w skali NOS	7/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywna analiza danych populacyjnych, którego celem była ocena skuteczności nirsewimabu i jego zmienności w czasie w zapobieganiu hospitalizacjom oraz hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii z powodu RSV w Madrycie (Hiszpania) u uczestników urodzonych między kwietniem a grudniem 2023 r. i obserwowanych w sezonie od października 2023 r. do lutego 2024 r.
Populacja	
Kryteria włączenia	
- Noworodki urodzone między 1 kwietnia a 31 grudnia 2023 r. w regionie Madrytu i zamieszkałe tam podczas okresu obserwacji (1 października 2023 – 29 lutego 2024). - Noworodki, które otrzymały jedną dawkę nirsewimabu (50 lub 100 mg) lub pozostawały niezaszczepione.	
Kryteria wykluczenia	

Badanie Barbas Del Buey 2024				
- Noworodki zmarłe, zmieniające miejsce zamieszkania poza region Madrytu lub utracone z obserwacji przed rozpoczęciem okresu badania; - Poronienia, martwe urodzenia, przypadki błędnego rejestrowania oraz niemowlęta, których rodzice nie byli rezydentami regionu Madrytu; - Dzieci, które otrzymały palivizumab lub których matki były szczepione przeciw RSV w czasie ciąży; - Noworodki urodzone poza regionem Madrytu, które przeprowadziły się do niego po narodzinach i nie miały pełnych danych w systemie.				
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze)				
Cecha populacji	Parametr		NIR	Brak NIR
Wielkość próby, N			29684	7383
Wiek w mies.	Mediana (IQR)	Na początku badania	0,98 (3,38)	2,85 (3,51)
		Na końcu badania	5,90 (4,39)	7,61 (3,70)
Płeć, n (%)	Kobiety		14290 (48,14)	3641 (49,32)
	Mężczyźni		15386 (51,83)	3731 (50,54)
	Brak danych		8 (0,03)	11 (0,15)
Wiek ciążowy (GA)	23–27 tyg.		66 (0,22)	18 (0,24)
	28–33 tyg.		477 (1,61)	74 (1)
	34–36 tyg.		1677 (5,65)	371 (5,03)
	37–41 tyg.		27159 (91,49)	6784 (91,89)
	42 tyg. lub więcej		24 (0,08)	21 (0,28)
	Brak danych		281 (0,95)	115 (1,56)
Typ ciąży, n (%)	Pojedyncza		28754 (96,87)	7239 (98,05)
	Mnoga		930 (3,13)	144 (1,95)
Występowanie chorób współistniejących, n (%)	Zdiagnozowane		27347 (92,13)	6925 (93,80)
	Niezdiagnozowane		2337 (7,87)	458 (6,20)
Grupy chorób współistniejących	Przedwcześnie urodzony (<35 tyg.)		1820 (74,53)	330 (68,04)
	Patologia płuc		204 (8,35)	55 (11,34)
	Patologia serca		280 (11,47)	70 (14,43)
	Immunosupresja		52 (2,13)	12 (2,47)
	Zaburzenia przemiany materii		53 (2,17)	10 (2,06)
	Patologia neurologiczna		31 (1,27)	8 (1,65)
	Opieka paliatywna		2 (0,08)	0 (0)
Interwencja				
Charakterystyka interwencji ocenianej			Zastosowaną interwencją w badaniu była immunizacja niemowląt pojedynczą dawką NIR. Dawka wynosiła 50 mg lub 100 mg, w zależności od masy ciała dziecka.	

Tabela 62. Ocena efektywności praktycznej – charakterystyka badania *Estrella-Porter 2024* [73]

Badanie Estrella-Porter 2024			
Ocena w skali NOS	5/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)		
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne niemowląt urodzonych od 1 kwietnia 2023 r., którego celem było zapewnienie wstępnej oceny skuteczności nirsewimabu, pokrycia populacyjnego immunizacji nirsewimabem oraz wpływu epidemiologicznego tej interwencji w zakresie zdrowia publicznego na hiszpański system opieki zdrowotnej.		
Populacja			
Kryteria włączenia			
- Dzieci urodzone od 1 kwietnia 2023 r. do 31 marca 2024 r.; - Noworodki i niemowlęta do 6. miesiąca życia, które otrzymały nirsewimab w ramach profilaktyki RSV; - Dzieci do 24 miesięcy z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu RSV, m.in. z: wrodzonymi wadami serca, dysplazją oskrzelowo-płucną, immunosupresją, chorobami metabolicznymi, chorobami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami płuc, zespołem Downa; - Noworodki urodzone przedwcześnie (<35. tygodnia ciąży) otrzymujące pojedynczą dawkę nirsewimabu przed ukończeniem 12. miesiąca życia.			
Kryteria wykluczenia			
- Dzieci, które miały pozytywny wynik testu na RSV przed immunizacją; - Dzieci niekwalifikujące się do profilaktyki nirsewimabem (np. starsze niż 6 miesięcy i bez czynników ryzyka); - Brak zgody rodziców na udział w programie profilaktycznym.			
Charakterystyka badanej populacji (najważniejsze)*			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Wielkość próby, N		24223	3139
Płeć, n/N (%)	Kobiety	11872 (49,9)	1501 (47,8)
	Mężczyźni	12351 (50,1)	1638 (52,2)
Urodzony w prywatnej placówce położniczej, n/N (%)	Tak	4813/ 24212 (19,9)	1012/ 3114 (32,5)
	Nie	19399/ 24212 (80,1)	2102/ 3114 (67,5)
Waga urodzeniowa, w gramach, n/N (%)	≥1500	24058/ 24223 (99,3)	3084/ 3139 (98,2)
	<1500	165/24223 (0,7)	55/ 3139 (1,8)
Wiek ciążowy (GA), (<38 tyg.), n/N (%)	Nie	20184/ 24223 (83,3)	2611/ 3139 (83,2)
	Tak	4039/ 24223 (16,7)	528/ 3139 (16,8)
Karmienie piersią, n/N (%)	Nie	8468/ 24223 (35)	1049/3139 (33,4)
	Tak	15755/ 24223 (65)	2090/ 3139 (66,6)
Kraj pochodzenia matki, n/N (%)	Hiszpania	14802/ 24223 (61,1)	1331/ 3139 (42,4)
	Inny niż Hiszpania	9421/ 24223 (38,9)	1808/ 3139 (57,6)
Interwencja			

Badanie <i>Estrella-Porter 2024</i>	
Charakterystyka interwencji ocenianej	Zastosowaną interwencją w badaniu była immunizacja niemowląt pojedynczą dawką NIR.

*Odsetki w charakterystyce pacjentów zostały obliczone przez autorów niniejszej analizy.

Tabela 63. Charakterystyka badania *Coma 2024* [72]

Coma 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na podstawie rutynowo zbieranych danych z pięciu katalońskich baz danych dotyczących zdrowia. Dane na temat ekspozycji na nirsewimab uzyskano z <i>Catalan Shared Clinical Records</i> , kompleksowej klinicznej bazy danych elektronicznej dokumentacji medycznej, która integruje dane z całego katalońskiego systemu zdrowia. Badanie przeprowadzono w okresie od 1 października 2023 r. do 31 stycznia 2024 r.		
Ocena w skali NOS	6/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)		
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
Wszystkie niemowlęta urodzone między kwietniem a wrześniem 2023 r. w Katalonii, które uznano za kwalifikujące się do uodpornienia nirsewimabem			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
- Osoby bez ważnego numeru identyfikacyjnego zdrowia oraz te, które zmarły lub przeprowadziły się poza Katalonię przed rozpoczęciem kampanii profilaktyki zakażeń RSV. - Z analizy wyników związanych z podstawową opieką zdrowotną wykluczone zostały niemowlęta, które nie zostały przypisane do żadnej z publicznych placówek podstawowej opieki zdrowotnej w Katalonii, objętych nadzorem w bazie danych.			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		23 127	3398
Wiek (dni), mediana (IQR)		88 (44; 134)	106 (52; 151)
Wiek w momencie podania NIR (dni), mediana (IQR)		106 (63; 152)	-
Płeć męska, n (%)		11916 (51,5)	1739 (51,2)
Narodowość (Hiszpańska)		20154 (87,1)	2793 (82,2)
Pochodzenie wiejskie, n (%)		5420 (23,4)	875 (25,8)
Złożony wskaźnik społeczno-ekonomiczny, mediana (IQR)		43,9 (30,6; 54,4)	45,2 (32,6; 55,6)
Miesiąc narodzin, n (%)	Kwiecień	1473 (15)	803 (23,6)
	Maj	3687 (15,9)	620 (18,2)
	Czerwiec	3804 (16,4)	468 (14)
	Lipiec	4055 (17,5)	505 (14,9)
	Sierpień	4042 (17,5)	462 (13,6)
	Wrzesień	4066 (17,6)	532 (15,7)

Coma 2024		
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	Brak NIR
	Kohorta narażona (zaszczepiona nirsewimabem): niemowlęta, które otrzymały dawkę nirsewimabu w okresie badania.	Kohorta kontrolna (niezaszczepiona): niemowlęta, które nie otrzymały żadnej dawki nirsewimabu w okresie badania
Okres obserwacji	Od dnia otrzymania immunoprofilaktyki nirsewimabem do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: zgonu lub zakończenia badania.	Od początku kampanii profilaktyki zakażeń RSV w Katalonii (1 października 2023 r.) do najwcześniejszego z następujących zdarzeń: otrzymania dawki nirsewimabu (w momencie przejścia do kohorty poddanej uodpornieniu nirsewimabem), wystąpienia wyniku, zgonu lub zakończenia badania.

Tabela 64. Charakterystyka badania Ma 2025 [75]

Ma 2025					
Metodyka					
Rodzaj badania	Populacyjne badanie kohortowe (ang. <i>population based cohort study</i>) przeprowadzono przy użyciu TriNetX Research Network, elektronicznej bazy danych dokumentacji medycznej z 93 organizacji opieki zdrowotnej.				
Ocena w skali NOS	6/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)				
Populacja					
Kryteria włączenia (najważniejsze)					
Niemowlęta (w wieku <12 miesięcy), które miały kontakt z rutynowymi szczepieniami w okresie od 1 października 2023 r. do 31 marca 2024 r.: niemowlęta, które otrzymały nirsewimab i co najmniej jedno rutynowe szczepienie, zostały włączone do grupy nirsewimabu. Do grupy niezaszczepionych zaliczono niemowlęta, które otrzymały jedynie rutynowe szczepienia, ale nie nirsewimab.					
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)					
Nie podano.					
Charakterystyka populacji (najważniejsze cechy)					
Cecha populacji	Parametr	NIR*	Brak NIR*	NIR^	Brak NIR^
Liczebność populacji, N		7052	185625	7042	7042
Wiek (mies.), średnia (SD)		0,0 (2,4)	4,8 (6,0)	0,0 (2,4)	0,0 (2,4)
Nirsewimab lub szczepienie krótko po urodzeniu, n (%)		6871 (97,4)	103469 (55,7)	6861 (97,4)	6867 (97,5)
Kobiety, n (%)		3498 (49,6)	84835 (45,7)	3494 (49,6)	3325 (47,2)
Rasa, n (%)	Biała	3451 (48,9)	86799 (46,8)	3449 (49,0)	3456 (49,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	1509 (21,4)	29580 (15,9)	1503 (21,3)	1506 (21,4)
	Azjatycka	313 (4,4)	8067 (4,3)	313 (4,4)	306 (4,3)

Ma 2025					
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	41 (0,6)	876 (0,5)	41 (0,6)	20 (0,3)
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	36 (0,5)	900 (0,5)	36 (0,5)	26 (0,4)
	Inna	917 (13,0)	15378 (8,3)	915 (13,0)	907 (12,9)
	Nieznana	785 (11,1)	44025 (23,7)	785 (11,1)	821 (11,7)
Niski status społeczno-ekonomiczny, n (%)		506 (7,2)	9375 (5,1)	502 (7,1)	506 (7,2)
Stany prenatalne i okołoporodowe, n (%)	Poród przedwczesny	759 (10,8)	8509 (4,6)	749 (10,6)	747 (10,6)
	Nieprawidłowe wyniki badań przesiewowych noworodków	211 (3,0)	3558 (1,9)	208 (3,0)	200 (2,8)
	Problemy z karmieniem	470 (6,7)	7248 (3,9)	469 (6,7)	380 (5,4)
	Niewydolność oddechowa u noworodków	103 (1,5)	1063 (0,6)	103 (1,5)	110 (1,6)
	Okołoporodowa przewlekła choroba płuc	272 (3,9)	1354 (0,7)	262 (3,7)	252 (3,6)
	Inne okołoporodowe zaburzenia układu oddechowego	225 (3,2)	2231 (1,2)	220 (3,1)	218 (3,1)
	Okołoporodowe zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	82 (1,2)	937 (0,5)	81 (1,2)	77 (1,1)
	Okołoporodowe zaburzenia hematologiczne	394 (5,6)	4705 (2,5)	385 (5,5)	380 (5,4)
	Zaburzenia niedoboru odporności	22 (0,3)	337 (0,2)	21 (0,3)	10 (0,1)
	Choroba HIV	10 (0,1)	507 (0,3)	10 (0,1)	15 (0,2)
	Przeszczepienie narządów i tkanek	10 (0,1)	60 (0,0)	10 (0,1)	10 (0,1)
	Wirusowe zapalenie wątroby	30 (0,4)	1148 (0,6)	30 (0,4)	20 (0,3)
	Zakażenia okołoporodowe	109 (1,5)	1695 (0,9)	107 (1,5)	102 (1,4)
	Wrodzone choroby układu oddechowego	166 (2,4)	2611 (1,4)	160 (2,3)	166 (2,4)
Wrodzone nieprawidłowości, n (%)	Wrodzone choroby serca	572 (8,1)	6616 (3,6)	562 (8,0)	574 (8,2)
	Wrodzone anomalie przewodu pokarmowego	201 (2,9)	4776 (2,6)	200 (2,8)	185 (2,6)

Ma 2025					
	Wrodzone wady mózgu i kręgosłupa	110 (1,6)	1324 (0,7)	106 (1,5)	72 (1,0)
	Nieprawidłowości chromosomalne	79 (1,1)	766 (0,4)	78 (1,1)	41 (0,6)
Charakterystyka interwencji					
Okres obserwacji	NIR	Brak NIR			
	Mediana follow-up: 233 dni (IQR: 47 dni)	Mediana follow-up: 245 dni (IQR: 58 dni)			

*Przed dopasowaniem, *Po dopasowaniu

Tabela 65. Charakterystyka badania *Mallah 2025* [74]

Mallah 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywna analiza danych populacyjnych NIRSE-GAL, którego celem była ocena skuteczności uniwersalnej profilaktyki nirsevimabu przeciwko wirusowi RSV u niemowląt w wieku 0–24 miesięcy w Galicji w Hiszpanii. W publikacji Mallah 2025 przedstawiono analizę skuteczności i wpływu nirsevimabu, wykorzystując dane zebrane między 25 września 2023 r. a 15 kwietnia 2024 r. od niemowląt urodzonych do 31 marca 2024 r.		
Ocena w skali NOS	7/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)		
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
- Niemowlęta z trzech grup zagrożonych zakażeniem RSV, które zostały sklasyfikowane zgodnie z datą urodzenia oraz określonym ryzykiem: - niemowlęta, które były młodsze niż 6 miesięcy w momencie rozpoczęcia kampanii profilaktycznej RSV (tj. niemowlęta urodzone między 1 kwietnia a 24 września 2023 r. tzw. grupa uzupełniająca [ang. catch-up cohort]) - niemowlęta urodzone podczas kampanii profilaktyki zakażeń RSV (tj. niemowlęta urodzone między 25 września 2023 r. a 31 marca 2024 r. tzw. grupa sezonowa), - niemowlęta z chorobami wysokiego ryzyka na początku kampanii (grupa wysokiego ryzyka)			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
Nie podano			
Charakterystyka populacji (najważniejsze)			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		13320	1156
Wiek (miesiące)	Średnia (SD)	6,5 (3,5)	8,1 (3,3)
	Mediana (Q1; Q3)	6,5 (3,6; 9,5)	8,8 (5,9; 10,7)
Kategorie wiekowe, n (%)	≤3 miesięcy	2682 (20,1)	134 (11,6)
	>3–6 miesięcy	3440 (25,8)	160 (13,8)
	>6 miesięcy	7198 (54)	862 (74,6)
Płeć, n (%)	Kobiety	6506 (48,8)	546 (47,2)
	Mężczyźni	6814 (51,2)	610 (52,8)

Mallak 2025			
Grupa, n (%)	Data urodzenia: od 1 kwietnia do 24 września 2023 r. (catch-up)	6349 (46,9)	813 (70,3)
	Data urodzenia: 25 września 2023 r. do 31 marca 2024 r. (seasonal)	7071 (53,1)	343 (29,7)
Waga urodzeniowa, w gramach	Średnia (SD)	3222,6 (516)	3250,8 (558,2)
	Mediana (Q1; Q3)	3250 (2945; 3555)	3280 (2966,2-3597,5)
	Brakujące dane, n (%)	212 (1,6)	358 (31)
Wiek ciążowy (GA) (tyg.)	Średnia (SD)	39 (1,8)	39 (1,9)
	Mediana (Q1; Q3)	39 (38; 40)	39 (38; 40)
	Brakujące dane, n (%)	235 (1,8)	360 (31,1)
Urodzony przedwcześnie, n (%)	Nie (≥ 37 tyg.)	12204 (93,3)	746 (93,7)
	Tak (<37 tyg.)	881 (6,7)	50 (6,3)
	Brakujące dane	235 (1,8)	360 (31,1)
Półkula zamieszkania, n (%)	Północna	7760 (58,3)	628 (54,3)
	Południowa	5558 (41,7)	528 (45,7)
Interwencja			
Okres obserwacji		Od 25 września 2023 r. do 15 kwietnia 2024 r.	

Tabela 66. Charakterystyka badania Coma 2025 [76]

Coma 2025			
Metodyka			
Rodzaj badania	Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe oparte na rutynowo zbieranych danych z katalońskich rejestrów: Catalan Shared Clinical Records (EHR), CMBD (hospitalizacje, PICU, ED), SIVIC (RAT). Okres: 1 paź 2023 – 16 lut 2025; analizy obejmują dwa sezony RSV (2023/24 i 2024/25). Cel: Ocena wpływu immunoprofilaktyki nirsewimabem podanej przed/podczas pierwszego sezonu RSV na wyniki związane z RSV w drugim roku życia, w tym skumulowaną zapadalność (Cinc) oraz ryzyko (RR) hospitalizacji z powodu RSV, przyjęć do PICU, wizyt ED z powodu zapalenia oskrzelików oraz zakażeń/ zapalenia oskrzelików w POZ; dodatkowo skorygowane HR w drugim sezonie.		
Ocena w skali NOS	8/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)		
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
Niemowlęta urodzone w Katalonii między kwietniem 2023 a marcem 2024, objęte regionalnym programem immunizacji RSV; kwalifikujące się do nirsewimabu podczas kampanii 2023/24; obserwowane do 16.02.2025.			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
Brak ważnego identyfikatora zdrowotnego; zgon lub migracja poza Katalonię przed startem kampanii; podanie nirsewimabu poza oknem kampanii 2023/24; brak przypisania do publicznej placówki POZ (dla analiz POZ).			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR

Coma 2025			
Liczebność populacji, N		45 971	5 183
Wiek (dni), mediana (IQR)		366 (279; 453)	378 (258; 486)
Płeć męska, n (%)		23 472 (51,5)	2 677 (51,6)
Narodowość (Hiszpańska)		37 582 (82,5)	3 541 (68,3)
Miejsce zamieszkania: obszar wiejski, n (%)		10 821 (23,8)	1 407 (27,1)
Złożony wskaźnik społeczno-ekonomiczny, mediana (IQR)		50,1 (39,6; 59,9)	52,1 (40,7; 60,8)
Typ kohorty, n (%)	Sezonowa (październik-marzec)	2 480 (47,8)	22 819 (50,1)
	Uzupełniająca (kwiecień - wrzesień)	2 703 (52,2)	22 715 (49,9)
Miesiąc narodzin, n (%)	Kwiecień	697 (13,4)	3 361 (7,38)
	Maj	559 (10,8)	3 615 (7,94)
	Czerwiec	418 (8,06)	3 681 (8,08)
	Lipiec	413 (7,97)	3 972 (8,72)
	Sierpień	317 (6,12)	4 017 (8,82)
	Wrzesień	299 (5,77)	4 069 (8,94)
	Październik	325 (6,27)	4 144 (9,10)
	Listopad	313 (6,04)	3 997 (8,78)
	Grudzień	339 (6,54)	3 863 (8,48)
	Styczeń	384 (7,41)	3 928 (8,63)
	Luty	525 (10,1)	3 542 (7,78)
	Marzec	594 (11,5)	3 345 (7,35)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	Brak NIR	
	Pojedyncza dawka nirsewimabu podana w kampanii 2023/24 (w szpitalu noworodkowym lub w POZ).	Brak podania nirsewimabu w okresie kampanii.	
Okres obserwacji	Od daty podania nirsewimabu do zdarzenia/zgonu/końca badania.	Od początku kampanii (01.10.2023) do zdarzenia, zgonu, przejścia do kohorty NIR lub końca badania.	

Tabela 67. Charakterystyka badania Hsiao 2025 [77]

Hsiao 2025	
Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w Kaiser Permanente Northern California; sezon RSV 2023–2024; analiza PCR-potwierdzonych zakażeń RSV i LRTD.

Hsiao 2025			
	Cel: Ocena skuteczności nirsewimabu przeciw RSV LRTD potwierdzonemu PCR, hospitalizacji z powodu RSV, liczbie interwencji medycznych oraz skuteczności wobec zakażeń RSV ogółem.		
Ocena w skali NOS	5/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)		
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
Zdrowe niemowlęta urodzone w okresie 01.04.2023–30.04.2024 w KPNC w ≥37 tyg. ciąży; brak zakażenia RSV potwierdzonego testem PCR przed 19.10.2023; obserwacja od 19.10.2023 lub od urodzenia (jeśli miało miejsce po tej dacie).			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
Wcześnieństwo <37 tyg. ciąży; wysokie ryzyko kliniczne; szczepienie matczyne RSV w ciąży; dodatni wynik testu PCR potwierdzającego zakażenie RSV przed 19.10.2023; urodzenie lub opieka prenatalna poza KPNC.			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		15 647	16 253
Wiek ciążowy w momencie narodzin, n (%)	37–38 6/7 tyg. (<i>early term</i>)	4 568 (29,2)	4 663 (28,7)
	39–40 6/7 tyg. (<i>full term</i>)	9 664 (61,8)	10 079 (62,0)
	41–41 6/7 tyg. (<i>late term</i>)	1 385 (8,9)	1 463 (9,0)
	≥42 tyg.	30 (0,2)	48 (0,3)
Płeć żeńska, n (%)	żeńska	7 718 (49,3)	7 992 (49,2)
	męska	7 929 (50,7)	8 261 (50,8)
Rasa i/lub grupa etniczna, n (%)	Azjaci	4 380 (28,0)	3 016 (18,6)
	Czarna	689 (4,4)	904 (5,6)
	Hawajczycy/mieszkańcy wysp Pacyfiku	134 (0,9)	141 (0,9)
	Hiszpanie	4 686 (29,9)	5 240 (32,2)
	Wielorasowi	465 (3,0)	435 (2,7)
	Indianie i mieszkańcy Alaski	61 (0,4)	50 (0,3)
	Nienany	787 (5,0)	1 208 (7,4)
	Biała	4 445 (28,4)	5 259 (32,4)
Rodzaj porodu, n (%)	Poród naturalny	11 105 (71,0)	11 444 (70,4)
	Cesarskie cięcie	4 138 (26,4)	3 829 (23,6)
	Brak danych	404 (2,6)	980 (6,0)
Miesiąc narodzin, n (%)	Kwiecień 2023	238 (1,5)	2 640 (16,2)
	Maj 2023	977 (6,2)	2 015 (12,4)
	Czerwiec 2023	1 365 (8,7)	1 657 (10,2)
	Lipiec 2023	1 877 (12,0)	1 256 (7,7)
	Sierpień 2023	1 983 (12,7)	1 228 (7,6)

Hsiao 2025			
	Wrzesień 2023	2 044 (13,1)	965 (5,9)
	Październik 2023	2 142 (13,7)	974 (6,0)
	Listopad 2023	2 049 (13,1)	758 (4,7)
	Grudzień 2023	1 055 (6,7)	625 (3,8)
	Styczeń 2024	690 (4,4)	573 (3,5)
	Luty 2024	600 (3,8)	594 (3,7)
	Marzec 2024	626 (4,0)	816 (5,0)
	Kwiecień 2024	1 (0,0)	2 152 (13,2)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	Brak NIR	
	Pojedyncza dawka nirsewimabu, najczęściej w POZ (87,5%) lub w szpitalu (12,5%).	Kohorta kontrolna (brak immunizacji): niemowlęta, które nie otrzymały żadnej dawki nirsewimabu w okresie badania	
Okres obserwacji	Obserwacja 19.10.2023–30.04.2024; status ekspozycji dynamiczny (nieimmunizowany → immunizowany w dniu podania); cenzorowanie po ukończeniu ≥8 mies. (dla immunizowanych).		

Tabela 68. Charakterystyka badania *Jabagi 2025b* [78]

Jabagi 2025b			
Metodyka			
Rodzaj badania	Ogólnokrajowe, populacyjne badanie kohortowe w SNDS/PMSI (Francja); dopasowanie dzień-po-dniu 1:1 nowo immunizowanych nirsewimabem do nieimmunizowanych (parametry: płeć, miesiąc urodzenia, wiek ciążowy, departament, FDep). Okres: 15.09.2023–31.01.2024. Cel: Ocena skuteczności nirsewimabu w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu RSV-LRTI (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz wobec ciężkich postaci (przyjęcie na oddział PICU/HDU, wsparcie wentylacyjne, tlenoterapia) i poszerzonej definicji LRTI (RSV + niespecyficzne).		
Ocena w skali NOS	9/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)		
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
Niemowlęta urodzone w okresie 06.02–15.09.2023 (Francja metropolitalna), kwalifikujące się do immunizacji nirsewimabem w POZ w pierwszym sezonie RSV; bez wcześniejszej hospitalizacji z powodu punktu końcowego w dniu dopasowania.			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
Urodzenia po 15.09.2023 (brak danych o podaniu w porodówkach), terytoria zamorskie, podanie paliwizumabu, wcześniejsza hospitalizacja z powodu ocenianego punktu końcowego.			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		41 237	41 237

Jabagi 2025b		
Wiek (miesiące), średnia (SD)	4,4 (2,0)	4,5 (2,0)
Masa urodzeniowa — średnia (SD), g	3 304 (506)	3 282 (507)
Dystrybucja wg wieku ciążowego, n (%) ^a	Mala (<P10)	3 498 (8,5)
	Odpowiednia (P10–P90)	34 194 (82,9)
	Duża (>P90)	3 545 (8,6)
Poprzednie hospitalizacje (dowolna przyczyna), n (%)	2 480 (6,0)	2 061 (5,0)
Poprzednie ciężkie zakażenia, n (%)	2 214 (5,4)	1 921 (4,7)
Dysplazja oskrzelowo-płucna, n (%)	69 (0,2)	85 (0,2)
Mukowiscydoza, n (%)	23 (0,1)	12 (0,0)
Zespół zaburzeń oddychania noworodków, n (%)	2 836 (6,9)	2 519 (6,1)
Duża wada wrodzona (ogółem), n (%)	762 (1,8)	664 (1,6)
Wrodzone wady serca/choroby serca, n (%)	376 (0,9)	282 (0,7)
Anomalie układu nerwowego/aberracje chromosomowe, n (%)	70 (0,2)	54 (0,1)
Nieprawidłowości oddechowo-przetykowe, n (%)	35 (0,1)	6 (0,0)
Inne/ nieswoiste wady, n (%)	326 (0,8)	359 (0,9)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	Brak NIR
	Nirsewimab: 50 mg (<5 kg) lub 100 mg (≥5 kg), domięśniowo; ekspozycja zidentyfikowana w SNDS (ATC J06BD08).	Grupa kontrolna: brak podania w POZ.
Okres obserwacji	Dopasowanie 1:1 w dniu podania NIR; koniec obserwacji: zdarzenie, zgon, podanie NIR (dotyczy grupy kontrolnej), zakończenie sezonu (31.01.2024).	

^a<P10 oznacza mniej niż 10. percentyl dla wieku ciążowego; >P90 oznacza więcej niż 90. percentyl dla wieku ciążowego.

Tabela 69. Charakterystyka badania *Pelletier 2025* [79]

Pelletier 2025	
Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe oparte na platformie EHR Epic Cosmos (ponad 1700 szpitali/40 000 poradni; 50 stanów USA + Kanada/Liban/Arabia Saudyjska). Obejmujące sezon zakażeń RSV: 01.10.2024–31.03.2025; kohorta urodzeń: 01.02.2024–31.01.2025. Cel: Ocena związku podania nirsewimabu z ryzykiem hospitalizacji z powodu RSV (oraz przyjęcia do OIT i intubacji) w sezonie 2024/25.
Ocena w skali NOS	9/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)

Pelletier 2025			
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
Niemowlęta urodzone w okresie 01.02.2024–31.01.2025, z co najmniej 2 mies. ekspozycji na sezon RSV 2024/25 (01.10.2024–31.03.2025).			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
Brak danych matczynek; matczyzna szczepionka RSV 14–280 dni przed porodem; zgon bez hospitalizacji; podanie nirsewimabu lub hospitalizacja RSV w sezonie 2023/24; brak wizyt bilansowych po 30.09.2025.			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		194 422	215 301
Wiek (miesiące), mediana (IQR)		7 (5; 9)	9 (6; 11)
Płeć, n (%)	męska	99 437 (51,1)	110 106 (51,1)
	żeńską	94 985 (48,9)	105 195 (48,9)
Złożona choroba przewlekła, n (%)	sercowo-naczyniowa	6 233 (3,2)	4 540 (2,1)
	oddechowa	334 (0,2)	143 (0,1)
	neurologiczna	1 223 (0,6)	909 (0,4)
Wiek ciążowy, tyg., mediana (IQR)		39 (38; 40)	39 (38; 40)
Wiek ciążowy nieznany, n		259	352
Wskaźnik podatności społecznej (SVI, ang. Social Vulnerability Index), mediana (IQR)		66 (37; 87)	68 (40; 87)
Wskaźnik podatności społecznej (SVI) -brak danych, n		1 943	2 775
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR		Brak NIR
	Nirsewimab podany w sezonie 2024/25 (dokładne dawki i masa ciała nie raportowane w liście badawczej)		Grupa porównawcza – brak podania NIR
Okres obserwacji	Sezon RSV 01.10.2024–31.03.2025; ekspozycja dynamiczna (przejście do grupy NIR w dniu podania).		

Tabela 70. Charakterystyka badania Perramon-Malavez 2025 [80]

Perramon-Malavez 2025	
Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe w Katalonii (sezonowa kohorta noworodków urodzonych w okresie 01.10.2023–21.01.2024); źródła: Catalan Shared Clinical Records (ekspozycja na NIR), CMBD/CMBD-UR (hospitalizacja/PICU/ED), rejestr populacyjny. Cel: Ocena skuteczności nirsewimabu w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzelików z powodu zakażenia RSV w opiece szpitalnej: ED, hospitalizacja, PICU; dodatkowo zapalenie oskrzelików z dowolnej przyczyny.
Ocena w skali NOS	9/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)

Perramon-Malavez 2025			
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
Wszystkie noworodki/niemowlęta urodzone w Katalonii w okresie 01.10.2023–21.01.2024; obserwacja do 31.01.2024 (koniec epidemii RSV); uniwersalna opieka zdrowotna			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
Zgon ≤4 doby życia; brak danych socjodemograficznych; migracja poza Katalonię; brak przypisania do publicznej POZ (ze względu na możliwy brak aktualizacji danych dotyczących immunizacji).			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		14 055	1 286
Wiek na koniec badania (dni), mediana (zakres)		69,0 (10,0; 122,0)	60,5 [(0,0; 122,0)
Płeć, n (%)	żeńską	6 833 (48,6)	595 (46,3)
	męską	7 222 (51,4)	691 (53,7)
Narodowość, n (%)	Hiszpańska	11 915 (84,8)	1 020 (79,3)
	imigranci	2 140 (15,2)	266 (20,7)
Miejsce zamieszkania, n (%)	wieś	3 181 (22,6)	338 (26,3)
	miasto	10 874 (77,4)	948 (73,7)
Złożony wskaźnik społeczno-ekonomiczny, mediana (IQR), n (%)	Q1	2 933 (20,9)	281 (21,9)
	Q2	3 687 (26,2)	321 (25,0)
	Q3	3 358 (23,9)	313 (24,3)
	Q4	4 077 (29,0)	371 (28,8)
Miesiąc narodzin, n (%)	10/2023	4 075 (29,0)	310 (24,1)
	11/2023	3 862 (27,5)	321 (25,0)
	12/2023	3 641 (25,9)	355 (27,6)
	01/2024	2 477 (17,6)	300 (23,3)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	Brak NIR	
	Pojedyncza dawka nirsewimabu podana w szpitalu lub POZ w okresie noworodkowym	Brak podania NIR podczas badania	
Okres obserwacji	Od dnia podania do zdarzenia/zgonu/końca badania.	Brak NIR; od urodzenia do zdarzenia/zgonu/końca badania.	

Tabela 71. Charakterystyka badania Torres 2025 [81]

Torres 2025	
Metodyka	
Rodzaj badania	Ogólnokrajowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (RWE) oparte na 3 skonsolidowanych rejestrach państwowych (immunizacja, NRIS metryki

Torres 2025			
		urodzeń/zgony, DEIS hospitalizacje), z identyfikacją RSV-LRTI wg zestawu ICD-10 skalibrowanego na 10 szpitalach z obowiązkowym testowaniem RSV. Cel: Oszacowanie skuteczności nirsewimabu przeciw: hospitalizacjom z powodu RSV-LRTI, RSV-ICU, LRTI i hospitalizacje z dowolnej przyczyny; oraz wpływu populacyjnego: przypadki uniknięte, redukcja względna, NNI	
Ocena w skali NOS		9/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)	
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
Wszystkie kwalifikujące się niemowlęta z pełnymi rekordami w skonsolidowanej bazie (po anonimizacji); obserwacja wg definicji punktów końcowych (≥ 7 dni od urodzenia).			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
Braki danych; nieprawdopodobne GA/masa (w oparciu o krzywą wykluczeń WHO), wiek matki <12 lub >51, status immunizacji nieustalony (w analizie pierwotnej), wyniki dla punktów końcowych przed 01.04.2024; RSV w 7 dni od urodzenia; niespójne daty			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		145 087	9 086
Wiek (miesiące), mediana (IQR)		6,07 (3,13; 9,00)	8,87 (6,27; 10,93)
Wiek, n (%)	<3 miesięcy	34 443 (23,74)	1 378 (15,17)
	3–6 miesięcy	37 436 (25,80)	746 (8,21)
	>6 miesięcy	73 208 (50,46)	6 962 (76,62)
Płeć, n (%)	męska	71 551 (49,32)	4 494 (49,46)
	żeńska	73 536 (50,68)	4 592 (50,54)
Narodowość matki, n (%)	spoza Chile	15 800 (10,89)	1 118 (12,30)
	Chile	119 291 (82,22)	7 902 (86,97)
	nieznana	9 996 (6,89)	66 (0,73)
Kohorta, n (%)	Uzupełniająca (catch-up)	72 246 (49,79)	6 937 (76,35)
	Sezonowa	72 841 (50,21)	2 149 (23,65)
Wiek ciążowy (tygodnie), średnia (SD)		38,21 (1,75)	38,29 (1,83)
Poród przedwczesny, <37 tyg., n (%)		14 174 (9,77)	780 (8,58)
Poród o czasie, ≥ 37 tyg., n (%)		130 913 (90,23)	8 306 (91,42)
Masa urodzeniowa (g), średnia (SD)		3275,01 (532,66)	3302,53 (539,79)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	Brak NIR	
	Jedna dawka nirsewimabu (50 mg <5 kg; 100 mg ≥ 5 kg) w ramach strategii narodowej; podanie w oddziale noworodkowym (seasonal) lub w punktach szczepień (catch-up).	Brak podania NIR	

Torres 2025	
Okres obserwacji	Seasonal: od urodzenia; Catch-up: od 01.04.2024; status immunizacji zmienny w czasie (uznawany 7 dni po podaniu); koniec: zdarzenie/zgon/30.09.2024.

Tabela 72. Charakterystyka badania Razzini 2026 [82]

Razzini 2026			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, populacyjne badanie obserwacyjne (longitudinalne) w Galicji. Dane z regionalnego systemu nadzoru: 1) hospitalizacje — hiszpański MBDS (ICD-10-CM); 2) podstawowa opieka zdrowotna — rejestr kart zdrowia; 3) mikrobiologia RSV. Po wdrożeniu NIR: przypadki RSV-LRTI z kodem ICD-10-CM + dodatni testem RSV = 10 dni oraz weryfikacji przez komitet kliniczny. Modelowanie wpływu: regresja Poissona z tygodniowymi częstościami vs historyczne kohorty (2017/18–2022/23 z wyłączeniem sezonów pandemicznych). Cel: Ocena wpływu powszechnej profilaktyki nirsewimabem na: • hospitalizacje: RSV-LRTI (pierwszorzędowy punkt końcowy), LRTI, ostre zapalenie oskrzeli/oskrzelików, zapalenie płuc; • POZ: ostre zapalenie oskrzeli/ oskrzelików, świsty/astma, LRTI, infekcje układu oddechowego, AOM, zapalenie ucha; • oraz pierwsze nawroty tych zdarzeń; • wyliczenia: IRR, relatywna zmiana, przypadki uniknięte, NNI		
Ocena w skali NOS	9/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)		
Populacja			
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
• Wszystkie niemowlęta urodzone w Galicji i zarejestrowane w publicznym systemie ochrony zdrowia, kwalifikujące się do kampanii NIR 2023/24; obserwacja przez dwa sezony RSV (do 18 mies. dla najwcześniej immunizowanych).			
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
• Migracja poza region, duplikaty/brak zgodności rekordów, poród w prywatnym szpitalu bez korzystania z publicznej opieki, podanie NIR poza oknem kampanii lub >1 dawka (m.in. wcześniaki/HR według zasad programu).			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Parametr	NIR	Brak NIR
Liczebność populacji, N		11 796	696
Płeć, n (%)	żeńską	5 747 (48,7)	337 (48,4)
	męską	6 049 (51,3)	359 (51,6)
Kohorta	Uzupełniająca (catch-up)	5 777 (49,0)	512 (73,6)
	Sezonowa	6 019 (51,0)	184 (26,4)
Masa urodzeniowa (g), mediana (IQR)		3260 (2960; 3560)	3280 (2993; 3600)
Masa urodzeniowa – brak danych, n (%)		114 (1,0)	141 (20,3)
Wiek ciążowy (tygodnie), mediana (IQR)		39,0 (38,0; 40,0)	39,0 (39,0; 40,0)
Wiek ciążowy – brak danych, n (%)		135 (1,1)	143 (20,5)
Poród przedwczesny (<37 tyg.), n (%)		677 (5,7)	17 (2,4)
Poród przedwczesny – brak danych, n (%)		135 (1,1)	143 (20,5)

Razini 2026			
Liczba wizyt w ramach programu „Zdrowe Dziecko”, n (%)	>1	11 733 (99,5)	686 (98,6)
	0	63 (0,5)	10 (1,4)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Północ	6 679 (56,6)	353 (50,7)
	Południe	5 117 (43,4)	343 (49,3)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podawania	NIR	Brak NIR	
	Jedna dawka nirsewimabu w ramach programu powszechnego: podanie w oddziale noworodkowym (seasonal) lub w POZ (catch-up); kwalifikacja wg wieku i okresu kampanii.	Brak podania NIR	
Okres obserwacji	Sezon 1 (tydzień 40→tydzień 15), sezon 2 (tydzień 40→tydzień 15), do 18 mies. Analiza porównawcza z kohortami historycznymi (pre-NIR)		

Tabela 73. Charakterystyka badania *Jabagi 2025* [83]

Jabagi 2025	
Metodyka	
Rodzaj badania	Populacyjne badanie kohortowe, w którym wykorzystano dane z francuskiego Narodowego Systemu Danych Zdrowotnych. Jest to ogólnokrajowa baza danych zawierająca longitudinalne dane na poziomie indywidualnym dla niemal całej populacji Francji. System integruje pseudonimizowane dane z Krajowej Bazy Danych o Roszczeniach w ramach Ubezpieczenia Zdrowotnego w przypadku opieki ambulatoryjnej, Krajowej Bazy Danych o Wypisach ze Szpitala w przypadku opieki stacjonarnej, a także rejestry zgonów z krajowego rejestru, połączone za pomocą unikalnego pseudonimizowanego identyfikatora z krajowymi kontrolami jakości. Badanie przeprowadzono w czasie kampanii szczepień przeciwko RSV w latach 2024-2025 we Francji. W każdym dniu między 1 października a 31 grudnia 2024 r. każde niemowlę urodzone przez matkę zaszczepioną szczepionką RSVpreF zostało dopasowane (matched) 1:1 z niemowlęciem, które otrzymało nirsewimab w tym samym dniu wypisu ze szpitala, stosując losowe pobieranie próbek bez zastępowania. Aby zapewnić porównywalność między obiema grupami, dopasowano niemowlęta pod względem płci, wieku ciążowego (wcześniak: <37 tygodni; poród o czasie: ≥37 tygodni) i regionu zamieszkania (Francja kontynentalna obejmuje 13 regionów). W tym procesie osiągnięto wskaźnik dopasowania na poziomie 92%. Obserwacja rozpoczęła się w momencie wypisu dziecka ze szpitala okołoporodowego (czas zerowy) i trwała do momentu wystąpienia zdarzenia, zgonu niezwiązanego z porodem lub do 28 lutego 2025 r., w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
Ocena w skali NOS	7/9 (szczegółowe informacje zamieszczono w Rozdziale 16.2.2)
Populacja	
Kryteria włączenia (najważniejsze)	
Niemowlęta urodzone między 1 września a 31 grudnia 2024 r., wypisane z oddziałów położniczych 1 października 2024 r. lub później, których matki otrzymały szczepionkę RSVpreF (32–36 tydzień ciąży) lub otrzymały nirsewimab przed wypisaniem ze szpitala.	

Jabagi 2025					
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)					
• Podwójna ekspozycja, szczepienie matki <32. lub >36. tydzień ciąży, urodzenie <14 dni po szczepieniu matki oraz porody poza Francją kontynentalną.					
Charakterystyka populacji - niemowlęta					
Cecha populacji	Parametr	Unmatched cohort		Matched cohort	
		NIR	RSVpreF (szczepionka Abrysvo)	NIR	RSVpreF (szczepionka Abrysvo)
Liczebność populacji, N		62 340	23 136	21 280	21 280
Płeć, n (%)	Męska	32 079 (51,5)	11 861 (51,3)	10 998 (51,7)	10 998 (51,7)
	Żeńska	30 261 (48,5)	11 275 (48,7)	10 282 (48,3)	10 282 (48,3)
Poród przedwczesny (wiek ciążowy <37 tyg.), n (%)		2142 (3,4)	342 (1,5)	278 (1,3)	278 (1,3)
Poród o czasie (wiek ciążowy ≥37 tyg.), n (%)		60 198 (96,6)	22 794 (98,5)	21 002 (98,7)	21 002 (98,7)
Wiek w momencie wypisu z oddziału położniczego, dni, średnia (SD)		3,8 (1,6)	3,7 (1,3)	3,8 (1,5)	3,7 (1,3)
Miesiąc urodzenia, n (%)	wrzesień	3512 (5,6)	7 (<0,1)	16 (0,1)	7 (<0,1)
	październik	27 015 (43,3)	1843 (8,0)	1889 (8,9)	1841 (8,7)
	listopad	18 830 (30,2)	8658 (37,4)	8491 (39,9)	8473 (39,8)
	grudzień	12 983 (20,8)	12 628 (54,6)	10 884 (51,1)	10 959 (51,5)
Opis masy urodzeniowej, n. (%)	Mała masa ciała w stosunku do wieku ciążowego (<10. percentyla)	7167 (11,5)	2343 (10,4)	2456 (11,5)	2157 (10,4)
	Odpowiednia dla wieku ciążowego (10.–90.)	48 391 (77,7)	17 679 (78,5)	16 485 (77,5)	16 254 (78,5)
	Duża masa ciała w stosunku do wieku ciążowego (>90.)	6749 (10,8)	2494 (11,1)	2331 (11,0)	2293 (11,1)
Ciężkie zakażenia podczas pobytu w szpitalu w okresie okołoporodowym, n (%)		995 (1,6)	220 (1,0)	377 (1,8)	176 (0,8)
Wrodzone anomalie, n (%)		635 (1,0)	233 (1,0)	183 (0,9)	207 (1,0)
Przewlekłe choroby współistniejące, n (%)	Wrodzona wada serca (CHD)	61 (0,1)	35 (0,2)	13 (0,1)	25 (0,1)
	Dysplazja oskrzelowo-płucna	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0 (0,0)	1 (<0,1)
Charakterystyka populacji - matki					
Cecha populacji	Parametr	Unmatched cohort		Matched cohort	
		NIR	RSVpreF (szczepionka Abrysvo)	NIR	RSVpreF (szczepionka Abrysvo)
Wiek w chwili porodu, lata, mediana (IQR)		31 (27-34)	32 (29-35)	31 (27-34)	32 (29-35)

Jabagi 2025					
Liczba ciąż, n (%)	1	31 010 (49,7)	12 289 (53,1)	10 434 (49,0)	11 306 (53,1)
	2	20 635 (33,1)	8057 (34,8)	6964 (32,7)	7399 (34,8)
	3	7426 (11,9)	2143 (9,3)	2665 (12,5)	1975 (9,3)
	≥4	3269 (5,2)	647 (2,8)	1217 (5,7)	600 (2,8)
Rozdaj porodu, n(%)	Poród naturalny	48 879 (78,8)	18 094 (78,6)	16 716 (78,9)	16 650 (78,6)
	Cesarskie cięcie	13 152 (21,2)	4926 (21,4)	4459 (21,1)	4522 (21,4)
Czas między szczepieniem a porodem, mediana (IQR), d		-	5.1 (4.0-6.1)	-	5.0 (4.0-6.1)
Inne szczepienia otrzymane w czasie ciąży, n (%)	Tdap	48 735 (78,2)	22 413 (96,9)	16 079 (75,6)	20 609 (96,8)
	Grypa	2522 (4,0)	7144 (30,9)	1569 (7,4)	6389 (30,0)
	COVID-19	952 (1,5)	2312 (10,0)	428 (2,0)	2087 (9,8)
Choroby współistniejące, n (%)	Cukrzyca ciążowa	9788 (15,7)	3356 (14,5)	3230 (15,2)	3106 (14,6)
	Otyłość	5902 (9,5)	1770 (7,7)	1989 (9,3)	1639 (7,7)
	Stan przedrzucawkowy	2520 (4,0)	888 (3,8)	819 (3,8)	804 (3,8)
	Przewlekłe nadciśnienie	909 (1,5)	348 (1,5)	277 (1,3)	320 (1,5)
	Istniejąca wcześniej cukrzyca	523 (0,8)	183 (0,8)	176 (0,8)	166 (0,8)
Nawyki związane ze stylem życia, n (%)	Palenie tytoniu	7745 (12,4)	2439 (10,5)	2689 (12,6)	2200 (10,3)
	Spożywanie alkoholu	423 (0,7)	103 (0,4)	138 (0,6)	93 (0,4)
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie i sposób podawania	NIR		RSVpreF (szczepionka Abrysvo)		
	Immunizacja poprzez podanie nirsewimabu niemowlętom (Beyfortus®) przy porodzie lub przed wypisem ze szpitala		Szczepienie matki: szczepionka RSVpreF (Abrysvo) podawana matkom między 32. a 36. tygodniem ciąży		
Okres obserwacji	Od daty wypisu ze szpitala do momentu wystąpienia zdarzenia, zgonu z przyczyn niezwiązanych lub do 28 lutego 2025 r., w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Mediana okresu obserwacji wyniosła 84 dni (IQR, 70–99 dni) zarówno dla niemowląt z biernym uodpornieniem nirsewimabem, jak i tych uodpornionych w wyniku szczepienia matki szczepionką RSVpreF.				
Definicje punktów końcowych					
Hospitalizacja z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) związanego z RSV (ICD-10 J210, J121, J205)	Pierwszorzędowy punkt końcowy, identyfikowany za pomocą kodów RSV Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, Dziesiąta Rewizja (ICD-10) dla ostrego zapalenia oskrzelików (J210), zapalenia płuc (J121) i ostrego zapalenia oskrzeli (J205). Kody ICD-10 specyficzne dla RSV w danych szpitalnych we Francji są przypisywane		n (%), różnica % (95% CI), HR (95% CI)		

Jabagi 2025		
	zakażeniom potwierdzonym laboratoryjnie i tym samym są uważane za specyficzne wskaźniki hospitalizacji związanej z RSV.	
Zakażenie dolnych dróg oddechowych wywołane RSV wymagające przyjęcia na oddział intensywnej terapii pediatrycznej (PICU)/wzmoczonej opieki medycznej (HDU), wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii	Drugorzędowe punkty końcowe. Wszystkie punkty końcowe zostały wstępnie określone w protokole badania.	n (%), różnica % (95% CI)
Długość hospitalizacji, stosowanie pozaustrojowej oksygenacji membranowej, stosowanie tlenu azotu i zgon w szpitalu	Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe. Wszystkie punkty końcowe zostały wstępnie określone w protokole badania.	n (%), różnica % (95% CI)

16.2. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

16.2.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

16.2.1.1. Opis skali RoB2

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [8].

Tabela 74. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania	☐ ☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ ☒ Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych ☐ ☒ Badanie typu cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	☐ ☒ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ ☒ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ ☒ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ ☒ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ ☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ ☒ Protokół badania ☐ ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☐ ☒ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, <i>GSK Clinical Study Register</i>) ☐ ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ ☒ Wniosek do komisji etyki badań ☐ ☒ Podsumowanie z bazy grantów (np. <i>NIH RePORTER</i> lub <i>Research Councils UK Gateway to Research</i>) ☐ ☒ Osobista komunikacja z badaczem ☐ ☒ Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezastępiene dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazu do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

16.2.1.2. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego

Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Griffin 2020 wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	Griffin 2020, Griffin 2019, Madhi 2021
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	NIR
Komparator	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	LRTI wymagająca interwencji medycznej z powodu zakażenia RSV
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	RRR [95% CI] = 70,1% [52,3; 81,2]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis ClinicalTrials.gov) ☒ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace)

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
	☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja 2:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na wiek i półkulę (północna/południowa).	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaslepięone	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiz ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, zastosowano imputację danych	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/Bj</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/Bj</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Pierwotny pomiar punktu końcowego (analiza ITT) przygotowany w oparciu o wyniki testu RSV (badanie RT-PCR) i obiektywne kliniczne kryteria LRTI; ocena taka sama w obydwu ramionach badania	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/Bj</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, osoba oceniająca nie była świadoma interwencji jaką otrzymuje uczestnik badania.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/Bj</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/Bj</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasklepione dane?	Przedstawione wyniki dotyczą pierwotnej analizy danych, która została dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, przed odślepianiem danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego została przeprowadzona w 151 dniu po iniekcji, zgodnie z protokołem, a określenie związku z LRTI z RSV zostało potwierdzone obiektywnym wynikiem badania RT-PCR. Zgodnie z założeniami statystycznymi, analizy przeprowadzono w populacji ITT.	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	Dodatkowo przeprowadzono uzupełniające analizy wrażliwości uwzględnione w planie statystycznym, a wnioskowanie pomiędzy różnymi typami analiz było zasadniczo spójne.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakies jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	-	ND

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu MELODY wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	MELODY
Projekt badania	☑ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	NIR
Komparator	PLC

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	LRTI związane z RSV	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	RRR [95% CI] = 74,5% [49,6; 87,1]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja 2:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	i stratyfikacją ze względu na wiek i półkulę (północna/południowa)	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepiene	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z		N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/Bj</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/Bj</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/Bj</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, niski odsetek utraty z badania, wykorzystane techniki wielokrotnych imputacji w zakresie brakujących danych	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/Bj</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/Bj</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Pierwotny pomiar punktu końcowego (analiza ITT) przygotowany w oparciu	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	o wyniki testu RSV (badanie RT-PCR) i obiektywne kliniczne kryteria LRTI; ocena taka sama w obydwu ramionach badania	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/Bł</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, osoba oceniająca nie była świadoma interwencji jaką otrzymuje uczestnik badania.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/Bł</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/Bł</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	W wyniku wybuchu pandemii COVID-19 (w marcu 2020 r.), w związku z trudnymi warunkami operacyjnymi związanymi z prowadzeniem badania, ale i brakiem typowego sezonu zakażeń RSV, nastąpiły odchylenia w stosunku do pierwotnego planu analizy uwzględnionego w protokole. Podjęto decyzję o analizie I-rzędowego punktu końcowego po zarejestrowaniu pierwszych 1490 uczestników (kohortę 1 badania, w pierwszym sezonie RSV) w wyniku konsultacji z organami regulacyjnymi (takimi jak FDA). Niemniej jednak zaślepienie danych dla analizowanej kohorty 1 zostało utrzymane, zgodnie z pierwotnymi założeniami protokołu.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego została przeprowadzona w 151 dniu po iniekcji, zgodnie z protokołem, a określenie związku z LRTI z RSV zostało potwierdzone obiektywnym wynikiem badania RT-PCR. Zgodnie z założeniami statystycznymi, analizy przeprowadzono w populacji ITT oraz z metodą imputacji brakujących danych.	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jakiego jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	-	ND

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *HARMONIE* wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	<i>Drysdale 2023</i>
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	NIR
Komparator	Brak profilaktyki zakażeń RSV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Hospitalizacje z powodu LRTI RSV
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	RRR [95% CI] = 83,21 [67,77; 92,04]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Zastosowano randomizację za pomocą centralnego systemu odpowiedzi (IRT). Randomizacja ze stratyfikacją, ze względu na wiek i kraj pochodzenia.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zasłepienia (badanie open-label)	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Tak	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pośrednie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania <5%	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/Bj</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/Bj</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Odpowiednio dobrany punkt końcowy, z jasno ustaloną definicją	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/Bj</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia w badaniu	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/Bj</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Lekarz (rzadko badacz w badaniu HARMONIE) podejmował decyzję o hospitalizacji wyłącznie w oparciu o przesłanki kliniczne.	PN
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/Bj</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym	Protokół badania	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	I-rzędowy punkt końcowy oceniany do 180 dni po uodpomieniu/randomizacji	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Średnie
Opcjonalnie: Jakies jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	-	ND

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

Tabela 78. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu MEDLEY wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	MEDLEY
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	NIR
Komparator	PAL
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane ogółem)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	RR [95% CI] = 1,00 [0,91; 1,10]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, <i>GSK Clinical Study Register</i>) ☒ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
	Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2	
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Randomizacja 2:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na wiek i półkulę (północna/południowa).	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepiione	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była I/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była I/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Dla oceny bezpieczeństwa zastosowano analizę zgodną z zastosowanym leczeniem (<i>as treated</i>).	N
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Nie odnotowano istotnego wpływu rodzaju analizy na końcowe wyniki badania.	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ATP dla danych dot. bezpieczeństwa, tj. analiza zgodna z faktycznie zastosowanym leczeniem.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Liczba zaobserwowanych braków danych była zbyt mała, żeby wpłynąć na ostateczny wynik badania (brak uwzględnienia w analizie pojedynczych pacjentów).	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	AE były oceniane zgodnie z aktualną wersją NCI CTCAE (dla populacji pediatrycznych; kodowane zgodnie z terminologią MedRA). Ocena bezpieczeństwa interwencji została podsumowana wg grup terapeutycznych na podstawie analizy ATP.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	Ww. wyniki bezpieczeństwa NIR i PAL raportowano także w postaci analizy w podgrupach uwzględniających dzieci urodzone <29 tyg., z CHD i z CLD.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, osoba oceniająca dany punkt końcowy nie była świadoma jaką interwencję otrzymuje uczestnik.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Przedstawione wyniki dotyczą pierwotnej analizy zgromadzonych danych, która została dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, przed odstępniem danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Przeprowadzono ocenę punktu końcowego zgodnie z protokołem, mając na uwadze aktualną wersję NCI CTCAE. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa raportowano również w podgrupach (kohorta 1, kohorta 2) dla sezonu 1.	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakiego jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	-	ND

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

Tabela 79. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu MATISSE wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	Simoes 2025, Kampmann 2023, Madhi 2025
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja	RSVpreF	
Komparator	PLC	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	Zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV (w ciągu 180 dni po urodzeniu)	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	VE=51,3 (97,58%CI: 29,4; 66,8)*	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☒ Protokół badania ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>)	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w stosunku 1:1 RSVpreF vs. PLC, obejmująca dane od 17 czerwca 2020 roku do 27 października 2023 roku	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zasłepienie	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z	Opiekunowie oraz personel zaangażowany w leczenie pacjentów i ocenę kliniczną byli zasłепieni	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	w odniesieniu do otrzymanego leczenia. Wyjątek stanowiły osoby, które odpowiedzialne były za wydawanie szczepionki/administratorzy. Kontakt pomiędzy niezasłепionymi osobami, a uczestnikami badania został ograniczony do minimum.	
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/Bj</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/Bj</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/Bj</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczną osób, których one dotyczyły.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/Bj</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/Bj</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?	-	ND
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	-	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/Bł: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/Bł: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/Bł: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?	-	ND
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Dane analizowano w sposób standardowy	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	-	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	-	
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?	-	ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jak jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?	-	ND

*Skuteczność szczepionki obliczono jako $1 - (P/(1-P))$, gdzie P to liczba przypadków w grupie RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków. Przedział ufności został skorygowany przy użyciu procedury Bonferroniego i z uwzględnieniem wyników pierwszorzędowych punktów końcowych. Jako drugorzędowy punkt końcowy, kryterium skuteczności szczepionki była dolna granica przedziału ufności >0%.

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

16.2.2. Ocena badań w skali NOS

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) służy do oceny badań dla bez randomizacji i badań kohortowych z grupą kontrolną.

Tabela 80. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

	a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano
--	---

Tabela 81. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób? a) tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* b) tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Record linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów c) brak opisu
	2. Reprezentatywność grupy klinicznej a) seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* b) możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
	3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej a) pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* b) pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka (szpitala), co pacjenci w grupie badanej c) brak opisu
	4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej? a) brak choroby w wywiadzie* b) brak opisu
	1. Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik)* b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników*
	1. Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny? a) wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* b) ustrukturyzowany wywiad, z zasłepieniem przynależności respondenta do grupy* c) ustrukturyzowany wywiad, bez zasłepienia d) spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna e) brak opisu
	2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej? a) tak b) nie
	3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?
Czynniki zakłócające	
Ekspozycja	

	a) ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
	b) brak opisu
	c) różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

Tabela 82. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Ares-Gómez 2024 [70]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> <u>Dane dotyczące niemowląt w siedmiu rejestrach systemu informacyjnego opieki zdrowotnej SERGAS w Hiszpanii</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Niezależna ocena, bez metody zaslepienia</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* Trzymiesięczny okres z planowaną dalszą obserwacją</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

	a) tak* b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>brak opisu pacjentów utraconych z badania</u> d) nie podano
--	---

Tabela 83. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Barbas Del Buey 2024 [71]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i>. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji* <u>Kohorta uczestników urodzonych między kwietniem a grudniem 2023 r.</u> <u>i obserwowanych w sezonie od października 2023 r. do lutego 2024 r.</u> c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</u>

	b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak*
	b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
	c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>brak opisu pacjentów utraconych z badania</u>
	d) nie podano

Tabela 84. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych - Estrella-Porter 2024 [73]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji * c) <u>wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</u> Kohorta dzieci urodzone od 1 kwietnia 2023 r. do 31 marca 2024 r.: noworodki i niemowlęta do 6. miesiąca życia, które otrzymały nirsewimab w ramach profilaktyki RSV; dzieci do 24 miesięcy z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu RSV, m.in. z: wrodzonymi wadami serca, dysplazją oskrzelowo-płucną, immunosupresją, chorobami metabolicznymi, chorobami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami płuc, zespołem Downa. d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> b) nie
	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. record linkage) *
Czynniki zakłócające	
Ocena efektów zdrowotnych	

	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) <u>brak opisu</u>
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* Od 1 października 2023 r. do 31 marca 2024 r. – 6 miesięcy</u> b) <u>nie</u>
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) <u>tak*</u> b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) <u>nie podano</u>

Tabela 85. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Coma 2024 [72]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) <u>w pewnym stopniu reprezentuje średni (postać choroby) _____ w populacji*</u> c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak*</u> b) <u>nie</u>
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u>

	b) <u>łączenie rekordów (ang. record linkage)</u> c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>brak opisu pacjentów utraconych z badania</u> d) nie podano

Tabela 86. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Ma 2025 [75]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
	2. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

Ocena efektów zdrowotnych	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
	b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>)
	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów
	d) brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	
Ocena efektów zdrowotnych	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*.</u>
	b) nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	
Ocena efektów zdrowotnych	a) tak
	b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
	c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>brak opisu pacjentów utraconych z badania</u>
	d) nie podano

Tabela 87. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – *Mallah 2024 [74]*

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające .	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u>
	b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji*
	c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
	d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u>
	b) dobrani w inny sposób
	c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u>
Czynniki zakłócające	b) ustrukturyzowany wywiad *
	c) spontaniczne raportowanie
	d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak *</u>
	b) nie
	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
	b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

Ocena efektów zdrowotnych	a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u>
	b) łączenie rekordów (ang. record linkage) *
	c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów
	d) brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	
	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *</u>
	b) nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	
	a) tak *
	b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
	c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>brak opisu pacjentów utraconych z badania</u>
	d) nie podano

Tabela 88. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Coma 2025 [76]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> <u>Kohorta ekspozycyjna (nirsewimab) pochodzi z populacyjnych rejestrów (SISAP/EHR) i programu immunizacji o pokryciu ~90%.</u>
	b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji
	c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
	d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</u> <u>Dobór z tej samej populacji i co grupa ekspozycyjna: ekspozycja zdefiniowana dynamicznie (osoba nieimmunizowana może wejść do kohorty ekspozycyjnej w dniu podania nirsewimabu)</u>
	b) dobrani w inny sposób
	c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> <u>Wiarygodna dokumentacja (secure record): podanie nirsewimabu odnotowane w Catalan Shared Clinical Records; dane łączone z CMRD i EHR.</u>
	b) ustrukturyzowany wywiad
	c) spontaniczne raportowanie
	d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	c) <u>tak *</u> <u>Początek obserwacji przed sezonem RSV: wyniki (hospitalizacja PICU/ED, rozpoznania RSV, RAT+) zachodzą w trakcie późniejszej obserwacji.</u>
	d) nie

Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* <u>Kontrola najważniejszych czynników (IPW/PS; KM-IPW; skala czasu kalendarzowego w modelach Cox); miesiąc urodzenia/kalendarium, płeć, narodowość, obszar (miejski/wiejski), status socjoekonomiczny.</u> b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>)* <u>Obiektywna ocena z wykorzystaniem łączenia rejestrów (record linkage) i kodów ICD-10 w CMDB (hospitalizacje, PICU, SQR) oraz wyników RAT w EHR/SIVIC.</u> c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* <u>Dwa pełne sezony RSV (2023/24 i 2024/25) do 16.02.2025; obejmuje okres, w którym w tej populacji występują typowe ciężkie epizody RSV.</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* <u>Niewielkie prawdopodobieństwo istotnego błędu związanego z utratą – centralne rejestry i cenzorowanie na zdarzeniu/końcu badania; wykluczenia przypadków bez danych PCP wykonano przed analizą</u> c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub d) nie podano

Tabela 89. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Hsaio 2025 [77]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji.*</u> <u>Kohorta eksponowana (nirsewimab) obejmuje zdrowe noworodki >37 tyg. ciąży w zintegrowanym systemie KPNC; rutynowe podanie w opiece standardowej, 49,1% otrzymało NIR; KPNC obejmuje szeroką populację regionu i ma pełne EMR</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u>

	<u>Grupa nieimmunizowana z tej samej populacji KPNC: ekspozycja definiowana dynamicznie (osoba przechodzi do grupy NIR w dniu podania).</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> <u>Podanie nirsewimabu rejestrowane w EMR KPNC (immunizacja/świadczanie).</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak *</u> <u>Wykluczono niemowlęta z RSV potwierdzonym testem PCR przed 19.10.2023 (start obserwacji).</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</u> b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) <u>Modele Cox na osi czasu kalendarzowego, stratyfikacja wg miesiąca urodzenia i adjustacja na płeć oraz rasę/etniczność (kluczowe czynniki ryzyka w przypadku zakażeń RSV).</u>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Na podstawie niezależnych/obiektywnych źródeł (testy PCR, kody ICD-10, dokumentacja EMR)</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *</u> <u>Pełny sezon RSV 2023/24; Obserwacja 19.10.2023–30.04.2024; mediana czasu po podaniu NIR 148 dni (IQR 126–167).</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) Tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * <u>Niskie ryzyko istotnej utraty; Zintegrowany system KPNC (kliniki + 21 szpitali) z pełnym EMR dla testów, wizyt, hospitalizacji – brak sygnałów istotnej utraty z okresu obserwacji</u> c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano

Tabela 90. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – *Jabagi 2025b* [78]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni (opisz) w populacji *</u> <u>Kohorta eksponowana rekrutowana ogólnokrajowo z francuskiego systemu SNDS/PMSI (pełne pokrycie populacji); program pasywnej immunizacji prowadzony w skali kraju w sezonie 2023/24 z pojedynczą dawką nirsewimabu w POZ; dobór nie ograniczał się do wyspecjalizowanych ośrodków ani wąskich kryteriów klinicznych.</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni (postać choroby) w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> <u>Każdego dnia kampanii każde nowo immunizowane niemowlę było dopasowywane w stosunku 1:1 do nieimmunizowanego z tej samej ramy populacyjnej na podstawie płci, miesiąca urodzenia, wieku ciążowego w momencie narodzin, departamentu oraz kwintyla FDep; kontrola pochodziła z tej samej bazy SNDS/PMSI, a po otrzymaniu NIR mogła przejść do kohorty eksponowanej (dynamiczna ekspozycja).</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> <u>Ekspozycja identyfikowana w SNDS kodem ATC J06BD08 (nirsewimab) – refundowane świadczenia apteczne/ambulatoryjne; dane szpitalne z PMSI.</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> <u>Do analizy włączano niemowlęta żyjące i bez wcześniejszej hospitalizacji z powodu RSV-LRTI przed dniem dopasowania; dzień dopasowania = dzień podania NIR w kohorcie eksponowanej (time-zero zgodne w obu ramionach).</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</u> b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) <u>Silne dopasowanie (płeć, miesiąc urodzenia, wiek ciążowy, departament, FDep - French Social Deprivation Index) + ważenie przy użyciu propensity score-based method z szerokim zestawem kowariatów (wiek włączenia, masa urodzeniowa i percentyle GA, wcześniejsze hospitalizacje, poważne infekcje, liczne wady/choroby wrodzone, status ubezpieczenia, korzystanie z ośrodków opieki matki i dziecka itp.).</u>
	2. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

Ocena efektów zdrowotnych	a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Wynik główny, tj. hospitalizacja z rozpoznaniem RSV-LRTI wg ICD-10 (J21.0/J12.1/J20.5); ciężkość: PICU/HDU, wsparcie wentylacyjne, tlenoterapia - wszystkie dane zaczerpnięte z dokumentacji szpitalnej.</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *</u> <u>Pełny sezon 2023/24: od poł. IX do końca II; Mediana obserwacji 118 dni (IQR 76–125), obejmująca wzrost, szczyt (15 XI–15 XII) i wygaszanie sezonu RSV</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * <u>Rejestry ogólnokrajowe (SNDS/PMSI) z praktycznie pełnym pokryciem świadczeń; cenzorowanie zdefiniowane protokołem: brak sygnałów istotnej utraty z okresu obserwacji.</u> c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano

Tabela 91. Skala Newcastle–Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Pelletier 2025 [79]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> <u>Kohorta pochodzi z Epic Cosmos – bazy obejmującej >300 mln pacjentów z >1700 szpitali i 40 000 poradni w USA i kilku krajach. Brak selekcji klinicznej: niemowlęta urodzone 01.02.2024–31.01.2025 są szeroką, zróżnicowaną populacją. Względnie reprezentatywna populacja pediatryczna.</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</u> <u>Grupa nieimmunizowana rekrutowana z tej samej populacji i w tych samych widetkach dat urodzeń; brak różnic w dostępie do opieki poza decyzją o podaniu nirsewimabu</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> <u>Ekspozycja ustalana na podstawie wpisów w dokumentacji EHR Epic Cosmos: zmiana statusu ekspozycji w dniu podania. Dane rejestrowe wysokiej jakości.</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie

	d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak *</u> <u>Wykluczono dzieci z hospitalizacją RSV w sezonie 2023/24 i z wcześniejszym podaniem nirsewimabu przed 01.04.2024. Zapewniono brak wystąpienia efektu zdrowotnego na początku badania</u>
	b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</u> b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) <u>Zastosowano modele Cox z adjustacją na wiek, wiek ciążowy w momencie narodzin, SVI (ang. Social Vulnerability Index) oraz CCC (ang. complex chronic condition) (kardiologiczne, neurologiczne, oddechowe). Pełna kontrola głównych czynników zakłócających</u>
	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Hospitalizacje RSV identyfikowane wg algorytmów ICD-10 walidowanych wcześniej. Obiektywne dane rejestrowe.</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
Ocena efektów zdrowotnych	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *</u> <u>Obserwacja obejmowała cały sezon RSV 2024/25 (01.10.2024–31.03.2025).</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? a) tak b) <u>niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędów – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</u> <u>Uczestnicy musieli mieć wizyty bilansowe po 30.09.2025, co ograniczyło ryzyko utraty: EHR Cosmos posiada ciągłość danych, choć autorzy zauważają możliwość podania nirsewimabu poza systemem. Ogólnie niskie ryzyko</u> c) <u>odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub</u> d) <u>nie podano</u>

Tabela 92. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Perramon-Malavez 2025 [80]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
Dobór pacjentów	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> <u>Sezonowa kohorta wszystkich noworodków/niemowląt urodzonych w Katalonii 01.10.2023–21.01.2024, z danymi ekspozycji z Catalan Shared Clinical Records i wynikami z</u>

Czynniki zaktócające	pełnopopulacyjnego CMBD/CMBD-UR obejmującego szpitale publiczne i prywatne; uniwersalny system opieki zdrowotnej zapewnia wysoką kompletność b) w pewnym stopniu reprezentuje średni (postać choroby)_____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> <u>Grupa kontrolna to niemowlęta z tej samej kohorty urodzeń co grupa eksponowana, z tym że bez zapisu w zakresie podania nirsewimabu w okresie badania</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*</u> <u>Dane o ekspozycji pochodzą z Catalan Shared Clinical Records – zintegrowanej elektronicznej dokumentacji medycznej obejmującej cały system; podanie rejestrowane w szpitalu lub POZ</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak*</u> <u>Dla NIR początek obserwacji = dzień podania; dla braku NIR = urodzenie; punkty końcowe/efekty zdrowotne (ED/hospitalizacja/PICU) zachodzą po starcie obserwacji</u> b) nie
	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zaktócający)*</u> b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zaktócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zaktócających o znaczeniu drugoplanowym)</u> <u>Korekta w modelach Cox dla zmiennych z SMD>0,1 (miesiąc/tydzień urodzenia, narodowość, miejsce zamieszkania).</u>
	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
Ocena efektów zdrowotnych	a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*</u> <u>Obiektywna ocena (ICD-10 w CMBD/CMBD-UR + rutynowe testowanie RSV przy przyjęciu); Hospitalizacje/PICU/ED identyfikowane z rejestrów szpitalnych; w Katalonii hospitalizowane LRTI są rutynowo testowane w kierunku RSV.</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</u> <u>Sezon RSV 10.2023-01.2024; Okres obejmuje początek, szczyt i wygaszanie epidemii; mediana wieku na koniec badania ~60-69 dni.</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

	a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* <u>Dane obejmują prawie wszystkie dzieci w Katalonii (opieka powszechna); autorzy wskazują możliwe opóźnienia rejestracji dawek w prywatnych szpitalach, co raczej zaniża skuteczność (bias w stronę zera), ale nie zwiększa ryzyka utraty do obserwacji</u> c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub d) nie podano
--	---

Tabela 93. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Torres 2025 [81]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> <u>Badanie ogólnokrajowe, z konsolidacją 3 rejestrów państwowych (immunizacje, narodowy rejestr urodzeń/NRIS, baza wypisów szpitalnych DEIS) obejmujących całą kohortę kwalifikujących się niemowląt w Chile w sezonie 2024; strategia uniwersalna z wysokim pokryciem (>94%).</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> <u>Grupa nieimmunizowana (kwalifikująca się do podania, lecz bez dawki NIR) pochodzi z tych samych rejestrów i roczników urodzeń co immunizowani; status ekspozycji traktowany jako zmienne w czasie (osoba przechodzi do grupy NIR 7 dni po podaniu).</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> <u>Daty i miejsca podania pozyskane z krajowego rejestru immunizacji; łączenie po unikalnych identyfikatorach państwowych zapewnia spójność danych.</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> <u>Z analizy dla poszczególnych punktów końcowych wykluczono niemowlęta z hospitalizacją z powodu RSV-LRTI przed 01.04.2024 oraz epizody ≤7 dni od urodzenia; follow-up rozpoczynało od urodzenia (seasonal) lub 01.04.2024 (catch-up).</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</u>

	b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) <u>Zastosowano stratyfikowany model Coxa z czasowo-zmienną ekspozycją; stratyfikacja wg następujących parametrów: wiek, płeć, wiek ciążowy (w tys.), region (makroregion), miejsce zamieszkania (wieś/miasto)</u>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Hospitalizacja z powodu RSV-LRTI zdefiniowana na podstawie pierwotnych kodów ICD-10 (J12.1/J20.5/J21.0/J21.9/B97.4) wybranych przez dopasowanie w 10 ośrodkach z testowaniem obowiązkowym.</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</u> <u>Obserwacja obejmująca cały sezon RSV w Chile; mediany follow-up: immunizowani 137 dni (IQR 97–164), nieimmunizowani 11 dni (2–38).</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania* <u>Dane pełnopopulacyjne z rejestrów państwowych; wykluczenia i imputacje jawnie opisane; negatywna kontrola wskazuje minimalny wpływ niekontrolowanych czynników; niskie ryzyko istotnej utraty</u> c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub d) nie podano

Tabela 94. Skala Newcastle–Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – Razzini 2026 [82]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> <u>Populacyjne badanie obejmujące wszystkie kwalifikujące się niemowlęta w regionie Galicji w kampanii 2023/24: immunizacja nirsewimabem objęła 94,7% niemowląt. Dane pochodzą z regionalnych rejestrów MBDS/POZ i mikrobiologii, o zasięgu pełnopopulacyjnym.</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</u> <u>Analiza wpływu oparta na porównaniu z kohortami historycznymi (przed wdrożeniem nirsewimabu) z tego samego regionu, z wyłączeniem sezonów pandemicznych, z tymi samymi źródłami rejestrowymi</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu

	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> <u>Status immunizacji ustalany z rejestru programu szczepień/świadczeń; rekordy weryfikowane (wykluczenia: podania poza oknem kampanii, >1 dawka).</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> <u>Definicje okien obserwacji i estymacja wpływu oparte na tygodniowych częstościach: dla RSV-LRTI po wdrożeniu wymagano pozytywnego testu RSV w trakcie przyjęcia lub ≤10 dni wcześniej oraz przeglądu specjalistów; porównania do okresów przed wdrożeniem NIR</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</u> b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) <u>Modele Poissona korygują sezonowość/intensywność RSV poprzez offsety na populację tygodniową oraz współczynniki w „naiwnych” kohortach (2./3. sezon). Rozdzielna ocena podkohort (seasonal vs catch-up) i pierwszych nawrotów; rozbudowane analizy wrażliwości potwierdzające stabilność wyników.</u>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Hospitalizacje identyfikowane w MBDS (ICD-10-CM); po wdrożeniu NIR, RSV-LRTI wymagało potwierdzenia w postaci dodatniego testu RSV +10 dni i weryfikacji przez komitet kliniczny; punkty POZ definiowane wg ICPC-2 (International Classification of Primary Care 2)</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *</u> <u>Analizy obejmują pełny sezon 2023/24, sezon 2024/25 oraz łączny okres do 18 mies. (dwusezonowy horyzont).</u> b) nie 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? a) tak b) <u>niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</u> <u>Dane pochodzą z pełnopopulacyjnych rejestrów regionu; przeprowadzono liczne kontrole jakości (duplikaty/zgodność rekordów, weryfikacja podania NIR); nie stwierdzono istotnych braków dla kluczowych punktów końcowych</u> c) <u>odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub</u> d) nie podano

Tabela 95. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – *Jabagi 2025 [83]*

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</u> <u>Kohorta „ekspozowana” (nirsewimab) pochodzi z ogólnokrajowego francuskiego systemu SNDS obejmującego „niemal całą populację Francji”, z zasadniczo powszechnym rejestrowaniem świadczeń.</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (postać choroby) _____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik a) <u>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</u> <u>Grupa „nieekspozowana” (RSVpreF) została wybrana z tego samego źródła danych i okresu, a każdemu dziecku z RSVpreF dobrano 1:1 noworodka z nirsewimabem wg tego samego dnia wypisu, płci, wieku ciążowego i regionu</u> b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? a) <u>wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</u> <u>Ekspozycje ustalano ze zabezpieczonych rekordów administracyjnych: nirsewimab poprzez kod ATC J06BD08 podany do wypisu; szczepienie matczyne RSVpreF poprzez dyspensację apteczną J07BX05 (SNDS).</u> b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania a) <u>tak *</u> b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających *</u> (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) <u>Dopasowanie 1:1 na: dzień wypisu (kontrola sezonowości/kalendarium), płeć, kategoria wieku ciążowego (preterminowe/terminowe), region. To obejmuje główne, a priori zdefiniowane czynniki ryzyka różnic w narażeniu i ryzyku RSV</u>
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? a) <u>tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</u> <u>Punkty końcowe identyfikowano w bazie hospitalizacji kodami ICD-10 J21.0, J12.1, J20.5 specyficznymi dla RSV; w danych szpitalnych kody RSV przypisywane są przy laboratoryjnym potwierdzeniu, co odpowiada ocenie wg zabezpieczonych rejestrów w NOS</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
a) <u>tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</u> <u>Mediana obserwacji 84 dni (IQR 70–99), z cenzurowaniem do 28 lutego 2025 w trakcie sezonu RSV; średni wiek hospitalizacji 38,9 dnia, a krzywe czasowe pokazują szczyt hospitalizacji od poł. XI do pocz. I - 3 miesiące w pełni obejmują typowe okno ciężkich epizodów RSV u noworodków</u> b) <u>nie</u>
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
a) <u>tak</u> b) <u>niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania</u> c) <u>odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</u> d) <u>nie podano</u>

16.2.3. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań jednoramiennych.

Tabela 96. Ocena jakości badań w skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	MUSIC (Domachowski 2024)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1 punkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 punkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 punkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 punkt
5. Czy badanie było prospektywne?	1 punkt
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0 punktów
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 punkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 punktów*
Suma punktów	7/8 punktów

*wyniki dotyczące farmakokinetyki

16.2.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

16.2.4.1. Opis skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono formularz oceny jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [11].

Tabela 97. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg skali AMSTAR 2

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	☒ Tak ☐ Nie

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
Jeśli „tak”: • Populacja • Interwencja • Komparator • Punkty końcowe • Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	
☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie	
Jeśli „częściowo tak”: Autorzy stwierdzają, że istnieje pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: • Pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć • Strategia wyszukiwania • Kryteria włączenia i wykluczenia • Ocena ryzyka błędu systematycznego	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo protokół powinien być zarejestrowany i mieć sprecyzowane: • Plan metaanalizy/syntezy oraz • Plan badania przyczyn heterogeniczności • Wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	
☐ Tak ☐ Nie	
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT • lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) • lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT	
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	
☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie	
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): • przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) • podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania • wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz wszystkie poniższe: • przeszukano listę referencji / bibliografię badań włączonych • przeszukano rejestry badań / prób klinicznych • zawarto bądź konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie • przeszukano szarą literaturę w danym temacie • przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	
☐ Tak ☐ Nie	
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • co najmniej dwoje analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji kompromisowej • lub co najmniej dwoje analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwoje analityków?	
☐ Tak ☐ Nie	
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • co najmniej dwoje analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
lub co najmniej dwoje analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	
☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie	
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	
☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie	
Jeśli „częściowo tak” (wszystkie poniższe): - opis populacji - opis interwencji - opis komparatorów - opis punktów końcowych - opis metodyki badań	Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo: - szczególne opisy populacji - szczególne opisy interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) - opis ośrodków badania - zakres czasowy okresu obserwacji
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	
☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie	
RCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): - z nieukrytej alokacji pacjentów do grup - z braku zastępienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych, tj. zgony z dowolnej przyczyny)	RCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): - z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup - z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
nRCTs Jeśli „częściowo tak”, musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): - z czynników zakłócających - z błędów selekcji	nRCTs Jeśli „tak”: Tak jak przy „częściowo tak” oraz dodatkowo musi zawierać ocenę RoB (wszystkie poniższe): - z metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników - z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	
☐ Tak ☐ Nie	
Jeśli „tak”, wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego).	
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	
☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)	

Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	
RCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) • autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	nRCTs Jeśli „tak” (wszystkie poniższe): • autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych • autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność (jeśli obecna) • autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych • autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu • jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu • jeśli włączono badania RCT z pośrednim lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach • jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy (brak metaanalizy)
Jeśli „tak”, przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu.	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie
Jeśli „tak” (jedno z poniższych): • autorzy raportowali brak konfliktu interesów • autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów	

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 98. Interpretacja oceny wiarygodności przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada więcej niż jedną wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z pośredniej na niską.

16.2.4.2. Wyniki oceny jakości przeglądów systematycznych

Tabela 99. Ocena jakości przeglądów systematycznych w analizie wg skali AMSTAR 2

Domeny	Sun 2023 [58]	Turalde-Mapili 2023 [59]	Rizzo 2024 [60]	Sevendal 2024 [61]	Lee 2025 [64]	Lien 2025 [65]	Sayed 2025 [66]	Soudani 2025 [67]	Sumsuzzman 2025 [63]	Sumsuzzman 2025b [68]	Wang 2025 [69]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schematu PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK

Domeny	Sun 2023 [58]	Turalde- Mapili 2023 [59]	Ricco 2024 [60]	Sevendal 2024 [61]	Lee 2025 [64]	Lien 2025 [65]	Sayed 2025 [66]	Soudani 2025 [67]	Sumsuzzman 2025 [63]	Sumsuzzman 2025b [68]	Wang 2025 [69]
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	Brak informacji	NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domeny	Sun 2023 [58]	Turalde- Mapili 2023 [59]	Ricco 2024 [60]	Sevendal 2024 [61]	Lee 2025 [64]	Lien 2025 [65]	Sayed 2025 [66]	Soudani 2025 [67]	Sumsuzzman 2025 [63]	Sumsuzzman 2025b [68]	Wang 2025 [69]
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	Nie dotyczy^	Częściowo TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	TAK	TAK	Nie dotyczy^	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję	TAK	TAK	TAK	Nie dotyczy^	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domeny	Sun 2023 [58]	Turalde-Mapili 2023 [59]	Ricco 2024 [60]	Sevendal 2024 [61]	Lee 2025 [64]	Lien 2025 [65]	Sayed 2025 [66]	Soudani 2025 [67]	Sumsuzzman 2025 [63]	Sumsuzzman 2025b [68]	Wang 2025 [69]
odnośnie do zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?											
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK	TAK	Nie dotyczy^	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Podsumowanie oceny – jakość przeglądu systematycznego	Umiarkowana	Krytycznie niska	Niska	Niska	Umiarkowana	Niska	Niska	Krytycznie niska	Umiarkowana	Niska	Niska

Kluczowe domeny zostały pogrubione. ^Przegląd nie zawierał metaanaliz

16.3. Dodatkowe wyniki badań

Tabela 100. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej i hospitalizacji (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p [*]	
Ogółem										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	60/686 (9) ^b	62/342 (18) ^b	51,5% [32,6; 65,2]	0,48 [0,35; 0,67]	NNT = 11 [9; 16] ^a	bd	[28]
Związana z RSV										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	12/994 (2)	25/496 (5)	74,5% [49,6; 87,1]	0,24 [0,12; 0,47]	NNT = 27 [18; 56]	<0,0001	[28]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	19/1564 (1)	51/786 (6)	79,5% [65,9; 87,7]	0,19 [0,11; 0,31]	NNT = 19 [15; 29]	<0,0001	[29]
Związana z RSV – typ A										
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	14/1564 (1)	35/786 (5)	bd	0,20 [0,11; 0,37]	NNT = 29 [20; 49]	bd	[26]
Związana z RSV – typ B										
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	5/1564 (<1)	16/786 (2)	bd	0,16 [0,06; 0,43]	NNT = 59 [37; 145]	bd	[26]
Związana z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu ^c										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	5/994 (1)	7/496 (1)	64,2% [-12,1; 86,6]	0,36 [0,11; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd	[26]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	5/1564 (<1)	18/786 (2)	86,0% [62,5; 94,8] ^d	0,14 [0,05; 0,37]	NNT = 51 [33; 113]	<0,0001	[29]
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	6/994 (1)	8/496 (2)	62,1% [-8,6; 86,8]	0,37 [0,13; 1,07]	-0,01 [-0,02; 0,002]	0,07	[28]
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	9/1564 (1)	21/786 (3)	77,3% [50,3; 89,7]	0,22 [0,10; 0,47]	NNT = 48 [31; 111]	0,0002	[29]
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	16/686 (2) ^b	14/342 (4) ^b	42,8 [-15,8; 71,7]	0,57 [0,28; 1,15]	NNT = 57 [31; 500] ^a	bd	[28]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

b) Dane wyłączone dla pacjentów z półkuli północnej.

c) Definiowany jako konieczność hospitalizacji oraz tlenoterapii lub dożylnego podawania płynów. Analiza post-hoc.

d) Wartość przedstawiona na wykresie dostępnym w raporcie EMA. W treści raportu dla tego punktu końcowego podano wartość RRR [95% CI] wynoszącą 88,3% [50,3; 89,7].

Beyfortus (nirsevimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV – analiza efektywności klinicznej

Tabela 101. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej i hospitalizacji (dane z analizy badania MELODY uzyskane od momentu wznowienia rekrutacji do badania)

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	
Związana z RSV										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	12/1015 (1)	29/507 (6)	bd	0,21 [0,11; 0,40]	NNT = 23 [16; 42]	bd	[32]
Związana z RSV – typ A										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	2/1015 (<1)	4/507 (1)	bd	0,25 [0,05; 1,36]	-0,01 [-0,01; 0,002]	bd	[32]
Związana z RSV – typ B										
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	10/1015 (1)	25/507 (5)	bd	0,20 [0,10; 0,41]	NNT = 26 [17; 51]	bd	[32]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

b) Dane wyłącznie dla pacjentów z półkuli północnej.

Tabela 102. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do ciężkości LRTI wymagającej interwencji medycznej niezależnie od przyczyny

Badanie	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	
Wymagane przyjęcie na OAIIT ^b									
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	6/1564 (<1)	10/786 (1)	bd	0,30 [0,11; 0,83]	NNT = 113 [58; 2112]	bd	[29]
Wymagane stosowanie wspomaganie oddechowego (ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub wysokoprzepływowa kaniula donosowa)									
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	5/1564 (<1)	6/786 (1)	bd	0,42 [0,13; 1,37]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd	[29]
Wymagane stosowanie wspomaganie oddechowego (wentylacja mechaniczna)									
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	2/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,34 [0,06; 2,00]	-0,003 [-0,01; 0,002]	bd	[29]
Wymagana tlenoterapia									
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	27/1564 (2)	29/786 (4)	bd	0,47 [0,28; 0,78]	NNT = 51 [30; 202]	bd	[29]
Wymagana wizyta w warunkach ambulatoryjnych (ogółem)									
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	171/1564 (11)	133/786 (17)	41,9% [25,7; 54,6]	0,65 [0,52; 0,80]	NNT = 17 [12; 34]	bd	[29]
Wymagana antybiotykoterapia									
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	258/1564 (16)	157/786 (20)	23,6% [3,8; 39,3]	0,83 [0,69; 0,99]	NNT = 29 [15; 756]	bd	[29]

Beyfortus (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV – analiza efektywności klinicznej

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

b) W badaniu klinicznym raportowane jako przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej (Intensive Care Unit).

Tabela 103. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do nasilenia objawów klinicznych LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	
Zwiększona częstość oddechów										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	4/570 (1)	14/290 (5)	bd	0,15 [0,05; 0,44]	NNT = 25 [15; 64]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	7/994 (1)	16/496 (3)	bd	0,22 [0,09; 0,53]	NNT = 40 [25; 114]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	11/1564 (1)	30/786 (4)	bd	0,18 [0,09; 0,37]	NNT = 33 [23; 59]	bd	[29]
Hipoksemia (ogółem)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	0/570 (0)	13/290 (4)	bd	0,02 [0,001; 0,32]	NNT = 23 [15; 49]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	5/994 (1)	7/496 (1)	bd	0,36 [0,11; 1,12]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	5/1564 (<1)	20/786 (3)	bd	0,13 [0,05; 0,33]	NNT = 45 [30; 92]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <92%)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	0/570 (0)	6/290 (2)	bd	0,04 [0,002; 0,69]	NNT = 49 [27; 283]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	4/994 (<1)	4/496 (1)	bd	0,50 [0,13; 1,99]	-0,004 [-0,01; 0,005]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	4/1564 (<1)	10/786 (1)	bd	0,20 [0,06; 0,64]	NNT = 99 [55; 516]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <90%)										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	0/570 (0)	1/290 (<1)	bd	0,17 [0,01; 4,16]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	2/994 (<1)	4/496 (1)	bd	0,25 [0,05; 1,36]	-0,01 [-0,01; 0,002]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	2/1564 (<1)	5/786 (1)	bd	0,20 [0,04; 1,03]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Ostre niedotlenienie lub niewydolność oddechowa										

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	0/570 (0)	2/290 (1)	bd	0,10 [0,005; 2,12]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	1/994 (<1)	1/496 (<1)	bd	0,50 [0,03; 7,96]	-0,001 [-0,01; 0,003]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	1/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,17 [0,02; 1,61]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Nowy epizod bezdechu										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	0/570 (0)	3/290 (1)	bd	0,07 [0,004; 1,40]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	0/994 (0)	0/496 (0)	bd	nd	nd	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	0/1564 (0)	3/786 (<1)	bd	0,07 [0,004; 1,39]	-0,004 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Rozszerzenie nozdrzy przy wdychu										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	2/570 (<1)	8/290 (3)	bd	0,13 [0,03; 0,60]	NNT = 42 [23; 217]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	4/994 (<1)	4/496 (1)	bd	0,50 [0,13; 1,99]	-0,004 [-0,01; 0,005]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	6/1564 (<1)	12/786 (2)	bd	0,25 [0,09; 0,67]	NNT = 88 [49; 430]	bd	[29]
Retrakcje										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	5/570 (1)	25/290 (9)	bd	0,10 [0,04; 0,26]	NNT = 13 [10; 23]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	7/994 (1)	17/496 (3)	bd	0,21 [0,09; 0,49]	NNT = 37 [23; 97]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	12/1564 (1)	42/786 (5)	bd	0,14 [0,08; 0,27]	NNT = 22 [17; 34]	bd	[29]
Pochrzękiwanie										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	1/570 (<1)	1/290 (<1)	bd	0,51 [0,03; 8,10]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	4/994 (<1)	2/496 (<1)	bd	1,00 [0,18; 5,43]	-0,00001 [-0,01; 0,01]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	5/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,84 [0,20; 3,50]	-0,001 [-0,01; 0,005]	bd	[29]

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Odwodnienie										
Griffin 2020	29–35 tyg.	ITT/PD ^b	151	0/570 (0)	2/290 (1)	bd	0,10 [0,005; 2,12]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd	[28, 29]
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	1/994 (<1)	1/496 (<1)	bd	0,50 [0,03; 7,96]	-0,001 [-0,01; 0,003]	bd	[28]
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)		Analiza zbiorcza	151	1/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,17 [0,02; 1,61]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd	[29]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

b) Wyniki obliczone przez autorów niniejszej analizy i stanowią wartości dla Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT) pomniejszone o wartości dla MELODY (ITT).

Tabela 104. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do nasilenia objawów klinicznych LRTI lub choroby układu oddechowego wymagającej interwencji medycznej w analizie łącznej Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT)

Badanie	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P*	
LRTI wymagająca interwencji medycznej ogółem								
Zwiększona częstość oddechów	151	92/1564 (6)	63/786 (8)	bd	0,73 [0,54; 0,999]	-0,02 [-0,04; 0,001]	bd	[29]
Hipoksemia (ogółem)	151	26/1564 (2)	33/786 (4)	bd	0,40 [0,24; 0,66]	NNT = 40 [25; 101]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <92%)	151	15/1564 (1)	17/786 (2)	bd	0,44 [0,22; 0,88]	NNT = 84 [43; 1284]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <90%)	151	12/1564 (1)	10/786 (1)	bd	0,60 [0,26; 1,39]	-0,01 [-0,01; 0,004]	bd	[29]
Ostre niedotlenienie lub niewydolność oddechowa	151	7/1564 (<1)	5/786 (1)	bd	0,70 [0,22; 2,21]	-0,002 [- 0,01; 0,005]	bd	[29]
Nowy epizod bezdechu	151	2/1564 (<1)	7/786 (1)	bd	0,14 [0,03; 0,69]	NNT = 132 [70; 1213]	bd	[29]
Rozszerzenie nozdrzy przy wdechu	151	25/1564 (2)	18/786 (2)	bd	0,70 [0,38; 1,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	[29]

Badanie	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Retrakcje	151	70/1564 (4)	64/786 (8)	bd	0,55 [0,40; 0,76]	NNT = 28 [18; 67]	bd	[29]
Pochrząkiwanie	151	5/1564 (<1)	7/786 (1)	bd	0,36 [0,11; 1,13]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Odwodnienie	151	6/1564 (<1)	6/786 (1)	bd	0,50 [0,16; 1,55]	-0,004 [-0,01; 0,003]	bd	[29]
LRTI wymagająca interwencji medycznej związana z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu*								
Zwiększona częstość oddechów	151	2/1564 (<1)	13/786 (2)	bd	0,08 [0,02; 0,34]	NNT = 66 [42; 163]	bd	[29]
Hipoksemia (ogółem)	151	3/1564 (<1)	10/786 (1)	bd	0,15 [0,04; 0,55]	NNT = 93 [53; 374]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <92%)	151	3/1564 (<1)	7/786 (1)	bd	0,22 [0,06; 0,83]	NNT = 144 [72; 14086]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <90%)	151	2/1564 (<1)	5/786 (1)	bd	0,20 [0,04; 1,03]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Ostre niedotlenienie lub niewydolność oddechowa	151	1/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,17 [0,02; 1,61]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Nowy epizod bezdechu	151	0/1564 (0)	3/786 (<1)	bd	0,07 [0,004; 1,39]	-0,004 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Rozszerzenie nozdrzy przy wdechu	151	2/1564 (<1)	8/786 (1)	bd	0,13 [0,03; 0,59]	NNT = 113 [62; 602]	bd	[29]
Retrakcje	151	4/1564 (<1)	18/786 (2)	bd	0,11 [0,04; 0,33]	NNT = 50 [33; 105]	bd	[29]
Pochrząkiwanie	151	3/1564 (<1)	2/786 (<1)	bd	0,75 [0,13; 4,50]	-0,001 [-0,005; 0,004]	bd	[29]
Odwodnienie	151	1/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,17 [0,02; 1,61]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV								
Zwiększona częstość oddechów	151	5/1564 (<1)	14/786 (2)	bd	0,18 [0,06; 0,50]	NNT = 69 [42; 202]	bd	[29]

Badanie	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p*	
Hipoksemia (ogółem)	151	3/1564 (<1)	11/786 (1)	bd	0,14 [0,04; 0,49]	NNT = 83 [49; 280]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <92%)	151	3/1564 (<1)	7/786 (1)	bd	0,22 [0,06; 0,83]	NNT = 144 [72; 14086]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <90%)	151	2/1564 (<1)	5/786 (1)	bd	0,20 [0,04; 1,03]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Ostre niedotlenienie lub niewydolność oddechowa	151	1/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,17 [0,02; 1,61]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Nowy epizod bezdechu	151	0/1564 (0)	3/786 (<1)	bd	0,07 [0,004; 1,39]	-0,004 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Rozszerzenie nozdrzy przy wdechu	151	4/1564 (<1)	9/786 (1)	bd	0,22 [0,07; 0,72]	NNT = 113 [60; 957]	bd	[29]
Retrakcje	151	7/1564 (<1)	21/786 (3)	bd	0,17 [0,07; 0,39]	NNT = 45 [30; 96]	bd	[29]
Pochrząkiwanie	151	3/1564 (<1)	2/786 (<1)	bd	0,75 [0,13; 4,50]	-0,001 [-0,005; 0,004]	bd	[29]
Odwodnienie	151	1/1564 (<1)	3/786 (<1)	bd	0,17 [0,02; 1,61]	-0,003 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego								
Zwiększona częstość oddechów	151	34/1564 (2)	25/786 (3)	bd	0,68 [0,41; 1,14]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd	[29]
Hipoksemia (ogółem)	151	19/1564 (1)	18/786 (2)	bd	0,53 [0,28; 1,005]	-0,01 [-0,02; 0,001]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <92%)	151	15/1564 (1)	11/786 (1)	bd	0,69 [0,32; 1,48]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	[29]
Hipoksemia (saturacja <90%)	151	13/1564 (1)	8/786 (1)	bd	0,82 [0,34; 1,96]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd	[29]
Ostre niedotlenienie lub niewydolność oddechowa	151	8/1564 (1)	6/786 (1)	bd	0,67 [0,23; 1,92]	-0,003 [-0,01; 0,005]	bd	[29]

Badanie	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	
Nowy epizod bezdechu	151	2/1564 (<1)	7/786 (1)	bd	0,14 [0,03; 0,69]	NNT = 132 [70; 1213]	bd	[29]
Rozszerzenie nozdrzy przy wdechu	151	14/1564 (1)	13/786 (2)	bd	0,54 [0,26; 1,15]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd	[29]
Retrakcje	151	20/1564 (1)	35/786 (4)	bd	0,29 [0,17; 0,49]	NNT = 32 [22; 62]	bd	[29]
Pochrząkiwanie	151	2/1564 (<1)	4/786 (1)	bd	0,25 [0,05; 1,37]	-0,004 [-0,01; 0,001]	bd	[29]
Odwodnienie	151	6/1564 (<1)	7/786 (1)	bd	0,43 [0,15; 1,28]	-0,01 [-0,01; 0,002]	bd	[29]

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

b) Definiowany jako konieczność hospitalizacji oraz tlenoterapii lub dożylnego podawania płynów.

Tabela 105. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV na podstawie badania MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]*	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	
Półkula	Północna	12/696 (2)	25/342 (7)	76,1% [52,8; 88,4]	0,24 [0,12; 0,47]	NNT = 18 [12; 38]	nd	[28]
	Południowa	0/308 (0)	0/154 (0)	nd	nd	nd		[28]
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	10/577 (2)	12/285 (4)	58,8% [3,4; 82,8]	0,41 [0,18; 0,94]	-0,02 [-0,05; 0,001]	bd	[28]
	>3 i ≤6 mies.	2/317 (1)	10/162 (6)	89,8% [58,1; 98,5]	0,10 [0,02; 0,46]	NNT = 19 [11; 58]		[26]
	>6 mies.	0/100 (0)	3/49 (6)	100,0% [16,0; NE]	0,07 [0,004; 1,34]	-0,06 [-0,13; 0,01]		[26]
Płeć	Żeńska	5/464 (1)	13/257 (5)	78,7% [41,7; 93,2]	0,21 [0,08; 0,59]	NNT = 26 [15; 88]	0,74	[28]
	Męska	7/530 (1)	12/239 (5)	73,7% [33,2; 90,3]	0,26 [0,10; 0,66]	NNT = 28 [16; 131]		[28]
Rasa	Kaukaska	8/524 (2)	17/272 (6)	75,6% [44,1; 90,0]	0,24 [0,11; 0,56]	NNT = 22 [13; 61]	0,99	[28]
	Inna niż kaukaska	4/467 (1)	8/224 (4)	76,0% [20,7; 93,7]	0,24 [0,07; 0,79]	NNT = 37 [19; 690]		[28]
Waga w 1. dniu trwania badania	<5 kg	7/403 (2)	7/192 (4)	52,4% [-41,9; 84,0]	0,48 [0,17; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,11	[28]

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs PLC			p*	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Waga w momencie urodzenia	≥5 kg	5/589 (1)	18/304 (6)	85,7% [62,9; 95,2]	0,14 [0,05; 0,38]	NNT = 20 [13; 44]	0,28	[28]
	≤2,5 kg	3/145 (2)	3/88 (3)	39,3% [-253,2; 199,9]	0,61 [0,13; 2,94]	-0,01 [-0,06; 0,03]		[26]
	>2,5 kg	9/848 (1)	22/408 (5)	80,3% [57,9; 91,4]	0,20 [0,09; 0,42]	NNT = 24 [16; 50]		[26]
Wiek ciążowy	≥35 tyg. i <37 tyg.	2/132 (2)	5/76 (7)	77,0% [-16,8; 96,9]	0,23 [0,05; 1,16]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,95	[28]
	≥37 tyg.	10/861 (1)	20/419 (5)	75,7% [48,5; 89,1]	0,24 [0,11; 0,52]	NNT = 28 [18; 70]		[28]
Rodzeństwo włączone do badania	Tak	3/94 (3)	3/45 (7)	52,128% [-178,6; 91,7]	0,48 [0,10; 2,28]	-0,03 [-0,12; 0,05]	0,39	[26]
	Nie	9/899 (1)	22/451 (5)	79,5% [56,1; 91,0]	0,21 [0,10; 0,44]	NNT = 26 [17; 57]		[26]

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

Tabela 106. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej na podstawie analizy łącznej badań Griffin 2020 (podgrupa dzieci o wadze <5 kg w 1. dniu trwania badania) i MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)

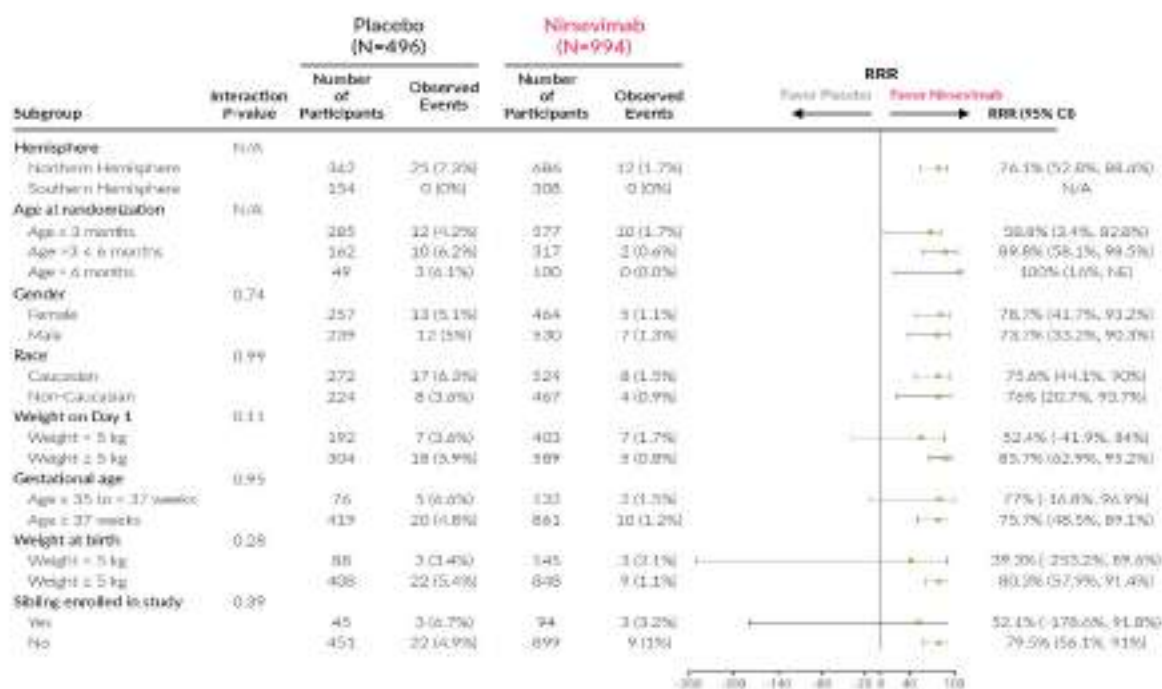
Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs PLC			p*	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Półkula	Północna	17/1086 (2)	37/536 (7)	77,3% [60,1; 87,5]	0,23 [0,13; 0,40]	NNT = 19 [14; 33]	0,10	[29]
	Południowa	2/478 (<1)	14/250 (6)	92,5% [71,2; 98,9]	0,07 [0,02; 0,33]	NNT = 20 [13; 44]		[29]
Wiek w momencie randomizacji	≤3 mies.	17/1066 (2)	33/531 (6)	74,3% [54,2; 86,0]	0,26 [0,14; 0,46]	NNT = 22 [15; 42]	bd	[29]
	>3 i ≤6 mies.	2/398 (1)	15/204 (7)	93,1% [73,9; 98,9]	0,07 [0,02; 0,30]	NNT = 15 [10; 32]		[29]
	>6 mies.	0/100 (0)	3/51 (6)	100,0% [12,6; NE]	0,07 [0,00; 1,40]	-0,06 [-0,13; 0,01]		[29]
Płeć	Męska	11/828 (1)	25/389 (6)	79,3% [58,5; 90,2]	0,21 [0,10; 0,42]	NNT = 20 [14; 40]	0,63	[29]
	Żeńska	8/736 (1)	26/397 (7)	83,4% [64,3; 92,9]	0,17 [0,08; 0,36]	NNT = 19 [13; 35]		[29]
Rasa	Biała	13/919 (1)	37/478 (8)	81,7% [66,2; 90,6]	0,18 [0,10; 0,34]	NNT = 16 [12; 27]	0,75	[29]
	Czarna / Afroamerykanie	2/406 (<1)	6/176 (3)	85,6% [31,7; 98,0]	0,14 [0,03; 0,71]	NNT = 35 [18; 665]		[29]
	Inna	4/235 (2)	8/132 (6)	71,9% [7,1; 92,6]	0,28 [0,09; 0,92]	-0,04 [-0,09; 0,0004]		[29]
Waga w 1. dniu trwania badania	<5 kg	14/973 (1)	33/482 (7)	79,0% [61,2; 89,1]	0,21 [0,11; 0,39]	NNT = 19 [13; 33]	0,49	[29]

Podgrupa pacjentów		NIR	PLC	NIR vs PLC			p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
	≥5 kg	5/589 (1)	18/304 (6)	85,7% [62,9; 95,2]	0,14 [0,05; 0,38]	NNT = 20 [13; 44]		[29]
Region geograficzny	Ameryka Północna	8/435 (2)	18/183 (10)	81,3% [57,6; 92,3]	0,19 [0,08; 0,42]	NNT = 13 [9; 29]	0,96	[29]
	Europa	6/548 (1)	16/290 (6)	80,2% [50,5; 92,9]	0,20 [0,08; 0,50]	NNT = 23 [14; 61]		[29]
	Inny	5/581 (1)	17/313 (5)	84,2% [58,7; 94,8]	0,16 [0,06; 0,43]	NNT = 22 [14; 52]		[29]
Badanie	MELODY (ITT)	12/994 (1)	25/496 (5)	74,5% [49,6; 87,1]	0,24 [0,12; 0,47]	NNT = 27 [18; 56]	0,29	[29]
	Griffin 2020 (ITT/PD)	7/570 (1)	26/290 (9)	86,2% [68,0; 94,0]	0,14 [0,06; 0,31]	NNT = 13 [9; 24]		[29]

ITT (intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia; PD (proposed-dosed) – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą.

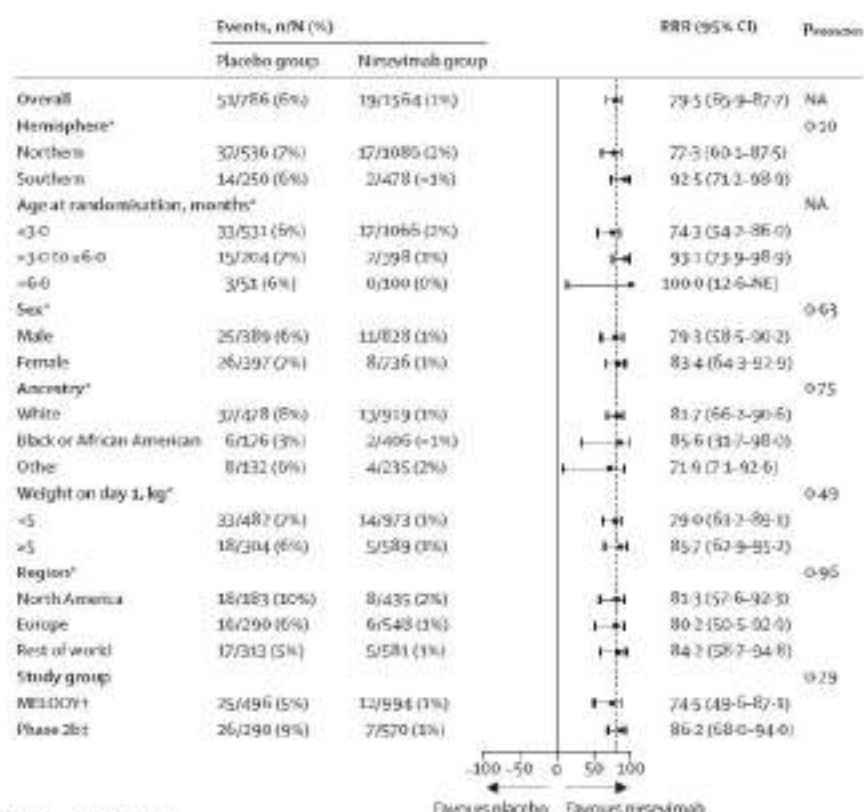
a)Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

Wykres 17. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV – MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)



OB: 151 dni. Opracowanie własne na podstawie: Hammitt 2022 [28], raport EMA 2022 [26].

Wykres 18. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej na podstawie analizy łącznej badań Griffin 2020 (podgrupa dzieci o wadze <5 kg w 1. dniu trwania badania) i MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)



OB: 151 dni. Źródło: Simões 2023 [29].

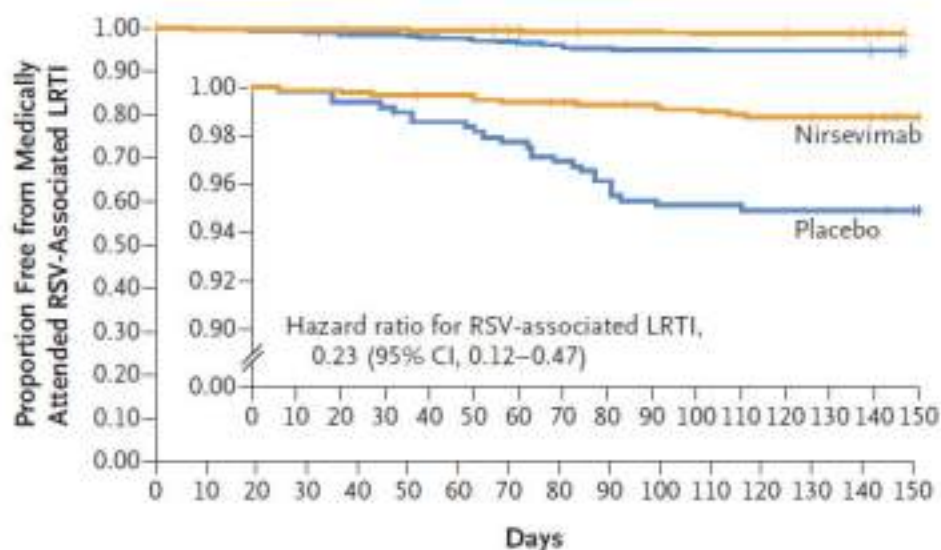
Tabela 107. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do czasu do pierwszej LRTI wymagającej interwencji medycznej (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)

Badanie	Wiek ciążowy	Rodzaj analizy	OB [dni]	NIR vs PLC		Ref.
				HR [95% CI]	p ^a	
MELODY	≥35 tyg.	ITT	151	0,23 [0,12; 0,47]	bd	[28]

ITT (Intention to treat) – analiza zgodna z intencją leczenia;

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

Wykres 19. Czas do pierwszej LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV dla porównania NIR vs PLC – MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)



No. at Risk

Nirsevimab	994	984	980	975	970	966
Placebo	496	488	479	467	465	464

OB: 151 dni. Źródło: Hammitt 2022 [28].

Tabela 108. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej z powodu LRTI wymagającej interwencji medycznej niezależnie od przyczyny w analizie łącznej Griffin 2020 (ITT/PD) i MELODY (ITT)

Parametr	OB [dni]	NIR		PLC		NIR vs PLC		Ref.
		N	Liczba dni: średnia (SD)	N	Liczba dni: średnia (SD)	MD [95% CI] ^a	p	
Hospitalizacja na OAIIT ^b	151	6	8,8 dnia (6,2)	10	6,2 dnia (3,9)	2,6 [-2,92; 8,12]	bd	[29]
Stosowanie wspomagania oddechowego (ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub wysokoprzepływowa kaniula donosowa)	151	5	5,8 dnia (3,7)	6	3,8 dnia (1,8)	2,0 [-1,55; 5,55]	bd	[29]
Stosowanie wspomagania oddechowego (wentylacja mechaniczna)	151	2	8,5 dnia (9,2)	3	7,3 dnia (2,1)	1,2 [-11,77; 14,17]	bd	[29]
Tlenoterapia	151	27	5,3 dnia (5,1)	29	6,6 dnia (5,7)	-1,3 [-4,13; 1,53]	bd	[29]

a) Obliczenia własne.

b) W badaniu klinicznym raportowane jako przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej (Intensive Care Unit).

Tabela 109. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w badaniu MELODY (dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji dla kohorty 1.)

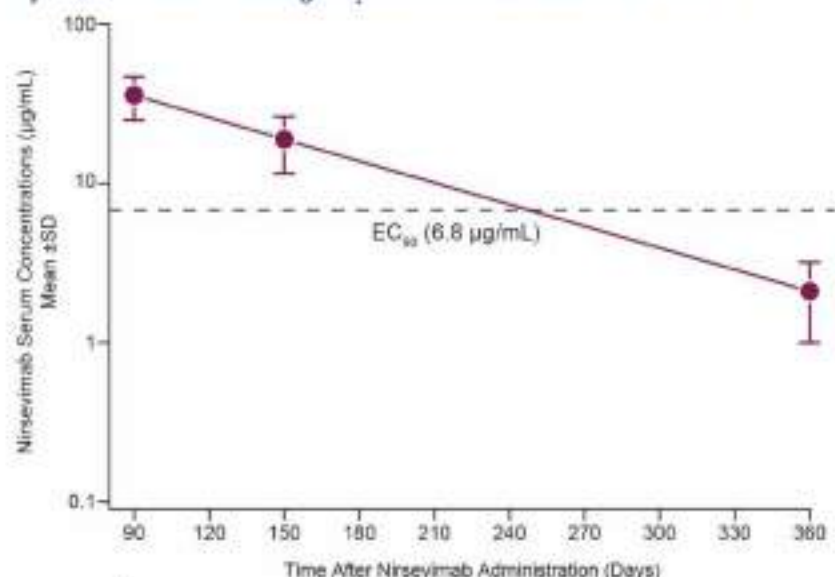
Punkt końcowy	Wiek ciążowy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC				Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI] ^a	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p [*]	
LRTI wymagająca interwencji medycznej ogółem	≥35 tyg.	361-511	37/964 (4)	22/482 (5)	bd	0,84 [0,50; 1,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[27]
LRTI wymagająca interwencji medycznej związana z RSV	≥35 tyg.	361-511	7/964 (1)	2/482 (<1)	bd	1,75 [0,36; 8,39]	0,003 [-0,005; 0,01]	bd	[27]
LRTI wymagająca interwencji medycznej związana z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu ^b	≥35 tyg.	361-511	0/964 (0)	0/482 (0)	bd	nd	nd	bd	[27]
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV	≥35 tyg.	361-511	0/964 (0)	0/482 (0)	bd	nd	nd	bd	[27]
Hospitalizacja z powodu choroby układu oddechowego	≥35 tyg.	361-511	4/964 (1)	3/482 (1)	bd	0,67 [0,15; 2,97]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd	[27]

Kohorta 1. – populacja włączona do badania do momentu wstrzymania rekrutacji do badania.

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji, RRR liczony wg regresji Poissona (Poisson regression with robust variance).

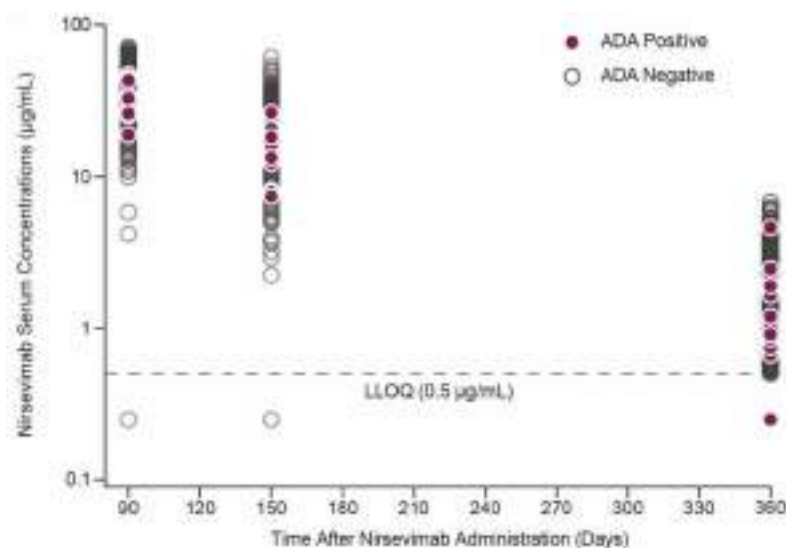
b) Definiowany jako konieczność hospitalizacji oraz tlenoterapii lub dożylnego podawania płynów.

Wykres 20. Zmiana średniego stężenia NIR w badaniu Griffin 2020



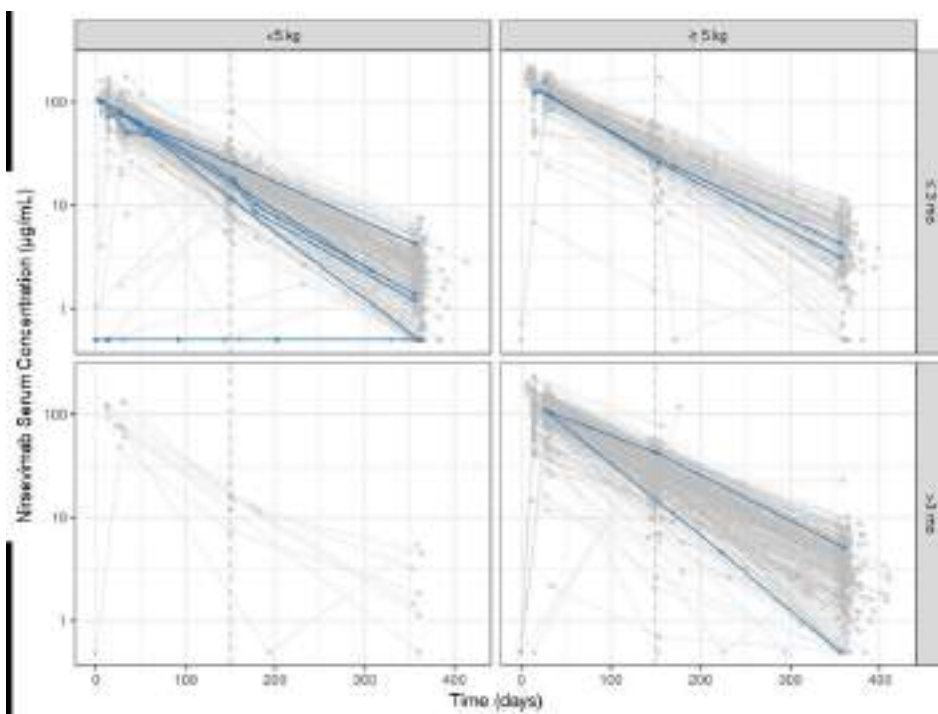
OB: 361 dni. Źródło: Griffin 2020 [33].

Wykres 21. Indywidualne stężenie przeciwciał przeciwekowych w badaniu Griffin 2020



OB: 361 dni. Źródło: Griffin 2020 [33].

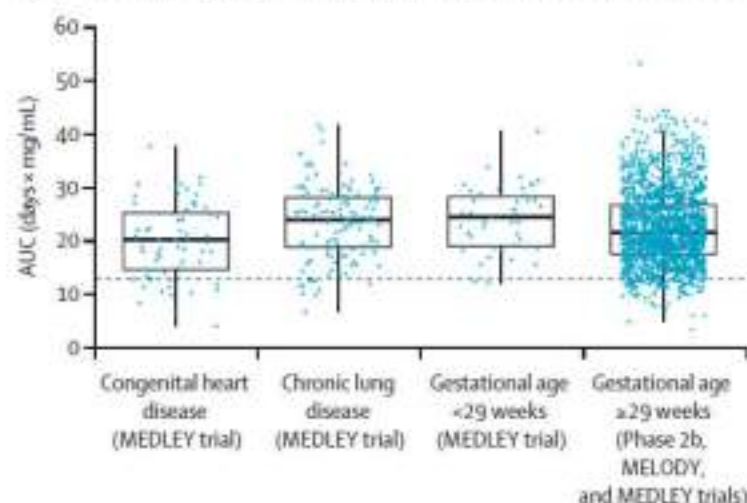
Wykres 22. Zmiana indywidualnych stężeń NIR w badaniu MELODY



OB: 361 dni. Źródło: Hammitt 2022 [28].

Kolorem niebieskim oznaczono pacjentów z LRTI związaną z RSV, wymagającą interwencji medycznej, przed 151 dniem obserwacji.

Wykres 23. Ekspozycja na NIR w badaniach Griffin 2020, MELODY i MEDLEY (wyrażona jako AUC)



OB: 361 dni. Źródło: Simões 2023 [29]. Badanie Griffin 2020 na wykresie określono jako Phase 2b.

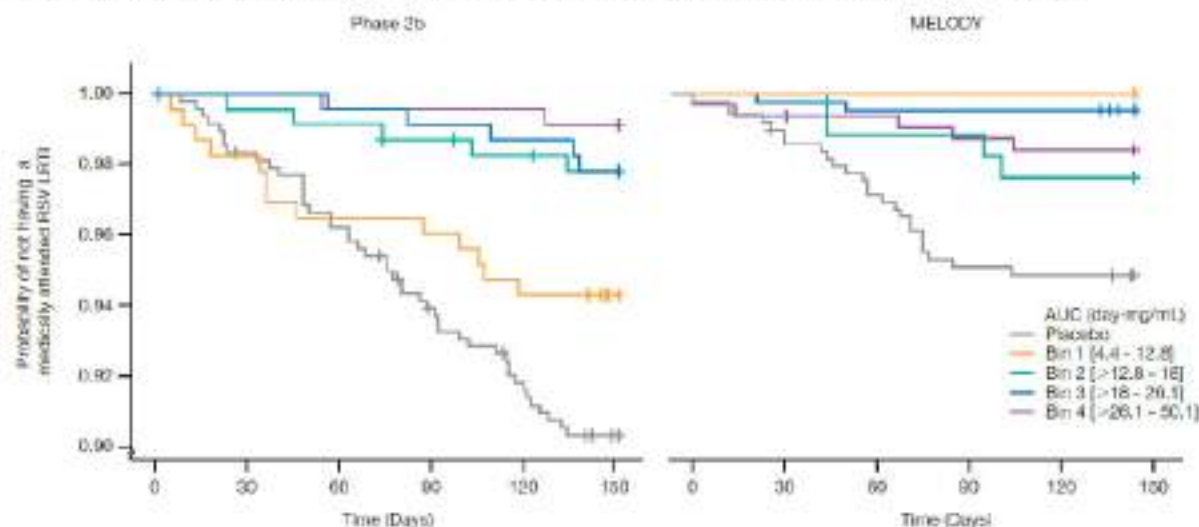
Tabela 110. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do czasu do pierwszej LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej w zależności od ekspozycji na NIR (wyrażonej jako AUC)

Badanie	Rodzaj analizy	OB [dni]	Stężenie NIR (AUC mg/mL na dzień)	NIR vs PLC		Ref.
				HR [95% CI]	p*	
Griffin 2020 (PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	4,4–12,8	0,48 [0,25; 0,90]	0,024	[29]
			>12,8–18	0,27 [0,13; 0,55]	<0,001	[29]
			>18–26,1	0,16 [0,07; 0,35]	<0,001	[29]
			>26,1–50,1	0,19 [0,09; 0,42]	<0,001	[29]

AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie (Area Under the Curve)

a) Wartość raportowana przez autorów publikacji.

Wykres 24. Estymowany czas do pierwszej LRTI związanej z RSV wymagającej interwencji medycznej dla porównania NIR vs PLC w badaniu Griffin 2020 i MELODY w zależności od ekspozycji na NIR (wyrażonej jako AUC)



AUC – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie (Area Under the Curve)

OB: 151 dni. Źródło: Simões 2023 [29]. Badanie Griffin 2020 na wykresie określono jako Phase 2b.

Tabela 111. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem – MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)

Punkt końcowy	NIR	PLC	NIR vs PLC		Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	
AE ogółem	863/987 (87)	426/491 (87)	1,01 [0,97; 1,05]	0,01 [-0,03; 0,04]	[28]
AE związane z leczeniem*	10/987 (1)	7/491 (1)	0,71 [0,27; 1,86]	-0,004 [-0,02; 0,01]	[28]
AE ≥3. stopnia	36/987 (4)	21/491 (4)	0,85 [0,50; 1,44]	-0,01 [-0,03; 0,02]	[28]
AE pojawiające się ≤1 dnia po przyjęciu dawki	18/987 (2)	3/491 (1)	2,98 [0,88; 10,08]	NNH = 82 [43; 768]	[28]
AE pojawiające się ≤3 dni po przyjęciu dawki	56/987 (6)	23/491 (5)	1,21 [0,75; 1,94]	0,01 [-0,01; 0,03]	[28]
AE pojawiające się ≤7 dni po przyjęciu dawki	132/987 (13)	63/491 (13)	1,04 [0,79; 1,38]	0,01 [-0,03; 0,04]	[28]
AE specjalnego zainteresowania ^b	1/987 (<1) ^c	0/491 (0)	1,49 [0,06; 36,61]	0,001 [-0,003; 0,005]	[28]
SAE ogółem	67/987 (7)	36/491 (7)	0,93 [0,63; 1,37]	-0,01 [-0,03; 0,02]	[28]
SAE związane z leczeniem*	0/987 (0)	0/491 (0)	nd	nd	[28]
AE związane z Covid-19	7/987 (1%)	7/491 (1%)	0,50 [0,18; 1,41]	-0,01 [-0,02; 0,005]	[28]
Potwierdzone przypadki Covid-19	6/987 (1)	6/491 (1)	0,50 [0,16; 1,53]	-0,01 [-0,02; 0,005]	[28]
AE podejrzewane o związek z Covid-19	1/987 (<1)	1/491 (<1)	0,50 [0,03; 7,94]	-0,001 [-0,01; 0,003]	[28]

Punkt końcowy	NIR	PLC	NIR vs PLC		Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Zgony ogółem	4/994 (<1)	0/496 (0)	4,50 [0,24; 83,33]	0,004 [-0,001; 0,01]	[26]
AE prowadzące do zgonu	3/987 (<1)	0/491 (0)	3,49 [0,18; 67,35]	0,003 [-0,002; 0,01]	[28]
Zgony związane z leczeniem*	0/987 (0)	0/491 (0)	nd	nd	[28]

OB: 361 dni. AT (as treated) – analiza zgodna z zastosowanym leczeniem

a) AE uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza, który w momencie oceny pozostawał nieświadomy przypisanego schematu badania.

b) AE specjalnego zainteresowania w ocenie badacza: nadwrażliwość, choroba kompleksów immunologicznych, trombocytopenia.

c) Nie odnotowano anafilaksji lub innych znaczących reakcji nadwrażliwości. AE specjalnego zainteresowania w grupie NIR stanowiła wysypka (1 pacjent) 3. stopnia uznana za związaną z NIR w ocenie badacza.

Tabela 112. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do ryzyka szczegółowych zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup – MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)

Punkt końcowy		Wiek ciążowy	OB [dni]	NIR	PLC	NIR vs PLC		Ref.
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Choroba górnych dróg oddechowych	1. stopnia	≥ 35 tyg.	361	354/987 (36)	195/491 (40)	0,90 [0,79; 1,04]	-0,04 [-0,09; 0,01]	[28]
	2. stopnia	≥ 35 tyg.	361	66/987 (7)	20/491 (4)	1,64 [1,01; 2,68]	NNH = 38 [20; 368]	[28]
	3. stopnia	≥ 35 tyg.	361	0/987 (0%) ^a	0/491 (0) ^b	nd	nd	[28]
Gorączka	1. stopnia	≥ 35 tyg.	361	125/987 (13)	54/491 (11)	1,15 [0,85; 1,55]	0,02 [-0,02; 0,05]	[28]
	2. stopnia	≥ 35 tyg.	361	15/987 (2)	9/491 (2)	0,83 [0,37; 1,88]	-0,003 [-0,02; 0,01]	[28]
	3. stopnia	≥ 35 tyg.	361	0/987 (0) ^a	0/491 (0) ^b	nd	nd	[28]
Przekrwienie błony śluzowej nosa	1. stopnia	≥ 35 tyg.	361	119/987 (12)	67/491 (14)	0,88 [0,67; 1,17]	-0,02 [-0,05; 0,02]	[28]
	2. stopnia	≥ 35 tyg.	361	1/987 (<1)	1/491 (<1)	0,50 [0,03; 7,94]	-0,001 [-0,01; 0,003]	[28]
Ząbkowanie	1. stopnia	≥ 35 tyg.	361	103/987 (10)	49/491 (10)	1,05 [0,76; 1,44]	0,005 [-0,03; 0,04]	[28]
	2. stopnia	≥ 35 tyg.	361	8/987 (1)	4/491 (1)	0,99 [0,30; 3,29]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	[28]

a) Założenie przyjęte przez autorów analizy.

b) AE wystąpiło u 1 pacjenta w badaniu, jednak w celu utrzymania zasłepienia badania nie podano, w której grupie.

Tabela 113. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do szczegółowych wyników AE prowadzących do zgonu

Badanie	Ramię badania	Dzień zgonu	Przyczyna zgonu pacjenta	Związek z badanym lekiem	Ref.
Griffin 2020*	NIR	97.	niezdiagnozowana wcześniej stenoza żyły płucnej	Brak	
	NIR	123.	nieznana przyczyna	Brak	[26]

Badanie	Ramię badania	Dzień zgonu	Przyczyna zgonu pacjenta	Związek z badanym lekiem	Ref.
MELODY	PLC	26.	zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	Brak	[26]
	PLC	109.	zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	Brak	[26]
	PLC	343.	wysięk osierdziowy	Brak	[26]
	NIR	140.	nieznana przyczyna	Brak	[26]
	NIR	143.	zapalenie żołądka i jelit	Brak	[26]
	NIR	338.	zapalenie żołądka i jelit (ostre)	Brak	[26]

a) Ponadto odnotowano 1 zgon po zakończeniu trwania badania (w 367. dniu).

Tabela 114. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do szczegółowych wyników AE prowadzących do zgonu w badaniu MEDLEY

Kohorta	Ramię badania	Dzień zgonu	Przyczyna zgonu pacjenta	Związek z badanym lekiem	Ref.
Dzieci ur. ≤35 tyg.	NIR	19.	zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	Brak	[40]
	NIR	19.	zastoinowa niewydolność serca	Brak	[40]
	NIR	52.	ostre zapalenie oskrzelików	Brak	[40]
	NIR	66.	wstrząs kardiogeny	Brak	[40]
	NIR	162.	Poważny przebieg Covid-19	Brak	[40]
CLD/CHD	PAL	155.	ostre zapalenie oskrzelików	Brak	[40]

Tabela 115. Wyniki dla porównania NIR vs PLC w odniesieniu do utraty pacjentów z badania MELODY (dane z analizy badania MELODY uzyskane do momentu wstrzymania rekrutacji do badania)

Przyczyna utraty z badania	NIR n/N (%)	PLC n/N (%)	NIR vs PLC		Ref.
			RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ogółem	40/994 (4)	21/496 (4)	0,95 [0,57; 1,59]	-0,002 [-0,02; 0,02]	[26]
Zgon	4/994 (<1)	0/496 (0)	4,50 [0,24; 83,33]	0,004 [-0,001; 0,01]	[26]
Utrata z okresu obserwacji	9/994 (1)	3/496 (1)	1,50 [0,41; 5,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	[26]
Wycofanie zgody	20/994 (2)	14/496 (3)	0,71 [0,36; 1,40]	-0,01 [-0,03; 0,01]	[26]
Inna	4/994 (<1)	3/496 (1)	0,67 [0,15; 2,96]	-0,002 [-0,01; 0,01]	[26]
Pandemia Covid-19	4/994 (<1)	3/496 (1)	0,67 [0,15; 2,96]	-0,002 [-0,01; 0,01]	[26]

OB: 361 dni.