

# Monoklonsko protutijelo za smanjenje rizika od infekcije respiratornim sincicijskim virusom u djece

---

**Andabaka, Tea**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2013**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:843140>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**Sveučilište u Splitu**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**TEA ANDABAKA**

**MONOKLONSKO PROTUTIJELO ZA SMANJENJE RIZIKA OD  
INFEKCIJE RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM U DJECE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Split, 2013.**

Rad je izrađen u sklopu  
doktorskog studija Translacijska istraživanja u biomedicini  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu,  
pod voditeljstvom prof. dr. sc. Brune Baršića.

*Hvala Liviji Puljak!*

*Hvala Dariju Sambunjaku!*

*Hvala profesoru Sapunaru!*

*Hvala Zroni!*

*Hvala Damiru ♡*

# SADRŽAJ

|                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>POPIS OZNAKA I KRATICA</b>                                                      | <b>2</b>  |
| <b>1. UVOD</b>                                                                     | <b>5</b>  |
| 1.1. OPIS BOLESTI                                                                  | 5         |
| 1.2. OPIS INTERVENCIJE                                                             | 7         |
| 1.3. MEHANIZAM DJELOVANJA INTERVENCIJE                                             | 8         |
| <b>2. CILJEVI I SVRHA RADA</b>                                                     | <b>10</b> |
| <b>3. METODE</b>                                                                   | <b>12</b> |
| 3.1. KRITERIJI ZA UKLJUČIVANJE STUDIJA U SUSTAVNI PREGLED                          | 12        |
| 3.1.1. VRSTE STUDIJA                                                               | 12        |
| 3.1.2. ISPITANICI                                                                  | 12        |
| 3.1.3. TIPOVI INTERVENCIJA                                                         | 13        |
| 3.1.4. MJERE ISHODA                                                                | 13        |
| 3.2. STRATEGIJE PRETRAŽIVANJA LITERATURE                                           | 15        |
| 3.2.1. ELEKTRONIČKE BAZE PODATAKA                                                  | 15        |
| 3.2.2. OSTALI IZVORI                                                               | 20        |
| 3.3. PRIKUPLJANJE PODATAKA I ANALIZA                                               | 20        |
| 3.3.1. ODABIR STUDIJA ZA SUSTAVNI PREGLEDNI ČLANAK                                 | 20        |
| 3.3.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA IZ ODABRANIH STUDIJA                                  | 20        |
| 3.3.3. PROCJENA KVALITETE UKLJUČENIH STUDIJA                                       | 21        |
| 3.3.4. MJERE UČINKA INTERVENCIJE                                                   | 23        |
| 3.3.5. POSTUPANJE S PODATCIMA KOJI NEDOSTAJU                                       | 26        |
| 3.3.6. PROCJENA HETEROGENOSTI                                                      | 27        |
| 3.3.7. PROCJENA SUSTAVNE POGREŠKE IZVJEŠTAVANJA                                    | 27        |
| 3.3.8. ZDRUŽIVANJE PODATAKA                                                        | 28        |
| 3.3.9. ANALIZA PODSKUPINA I ISTRAŽIVANJE HETEROGENOSTI                             | 28        |
| 3.3.10. ANALIZA OSJETLJIVOSTI                                                      | 29        |
| <b>4. REZULTATI</b>                                                                | <b>31</b> |
| 4.1. OPIS STUDIJA                                                                  | 31        |
| 4.1.1. REZULTATI PRETRAŽIVANJA LITERATURE                                          | 31        |
| 4.1.2. UKLJUČENE STUDIJE                                                           | 31        |
| 4.1.3. ISKLJUČENE STUDIJE                                                          | 33        |
| 4.2. ZNAČAJKE STUDIJA                                                              | 34        |
| 4.2.1. ZNAČAJKE UKLJUČENIH RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISPITIVANJA                | 34        |
| 4.2.2. ZNAČAJKE ISKLJUČENIH RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISPITIVANJA               | 48        |
| 4.2.3. ZNAČAJKE RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISPITIVANJA KOJA ČEKAJU KLASIFIKACIJU | 49        |
| 4.2.4. ZNAČAJKE UKLJUČENIH EKONOMSKIH EVALUACIJA                                   | 51        |
| 4.2.5. ZNAČAJKE ISKLJUČENIH EKONOMSKIH EVALUACIJA                                  | 68        |

|                                                                                                                                                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4.3. KVALITETA UKLJUČENIH STUDIJA</b>                                                                                                                                               | <b>69</b>  |
| 4.3.1. RAZVRSTAVANJE ISPITANIK U SKUPINE                                                                                                                                               | 74         |
| 4.3.2. PRIKRIVANJE PODATAKA                                                                                                                                                            | 74         |
| 4.3.3. NEPOTPUNO IZVJEŠTAVANJE                                                                                                                                                         | 74         |
| 4.3.4. SELEKTIVNO IZVJEŠTAVANJE                                                                                                                                                        | 74         |
| 4.3.5. IZVOR FINANCIRANJA ISTRAŽIVANJA                                                                                                                                                 | 75         |
| <b>4.4. UČINCI INTERVENCIJA</b>                                                                                                                                                        | <b>76</b>  |
| 4.4.1. PALIVIZUMAB U USPOREDBI S PLACEBOM                                                                                                                                              | 76         |
| 4.4.2. PALIVIZUMAB U USPOREDBI S MOTAVIZUMABOM                                                                                                                                         | 81         |
| 4.4.3. EKONOMSKI UČINAK IMUNOPROFILAKSE PRIMIJENJENE TIJEKOM NEONATALNOG RAZDOBLJA ILI TIJEKOM PRVIH 6 MJESECI ŽIVOTA                                                                  | 88         |
| 4.4.4. EKONOMSKI UČINAK IMUNOPROFILAKSE PRIMIJENJENE U DJECE STARIJE OD 6 MJESECI                                                                                                      | 97         |
| 4.4.5. EKONOMSKI UČINAK IMUNOPROFILAKSE PRIMIJENJENE U VISOKORIZIČNE DOJENČADI I MALE DJECE (NEDONOŠČAD SA ILI BEZ BRONHOPULMONARNE DISPLAZIJE ILI DJECA S KONGENITALNOM BOLESTI SRCA) | 103        |
| 4.4.6. FINANCIRANJE I REZULTATI EKONOMSKIH EVALUACIJA                                                                                                                                  | 105        |
| <b>5. RASPRAVA</b>                                                                                                                                                                     | <b>107</b> |
| <b>5.1. SAŽETAK GLAVNIH REZULTATA</b>                                                                                                                                                  | <b>107</b> |
| 5.1.1. KLINIČKI DOKAZI                                                                                                                                                                 | 107        |
| 5.1.2. EKONOMSKI DOKAZI                                                                                                                                                                | 110        |
| <b>5.2. POTPUNOST I PRIMJENJIVOST DOKAZA</b>                                                                                                                                           | <b>116</b> |
| <b>5.3. KVALITETA DOKAZA</b>                                                                                                                                                           | <b>116</b> |
| <b>5.4. MOGUĆI IZVORI PRISTRANOSTI U PROCESU SASTAVLJANJA RADA</b>                                                                                                                     | <b>117</b> |
| <b>5.5. SLAGANJA I NESLAGANJA S POVEZANIM STUDIJAMA I SUSTAVNIM PREGLEDIMA</b>                                                                                                         | <b>118</b> |
| <b>5.6. IMPLIKACIJE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA</b>                                                                                                                                         | <b>118</b> |
| <b>6. ZAKLJUČCI</b>                                                                                                                                                                    | <b>120</b> |
| <b>7. SAŽETAK</b>                                                                                                                                                                      | <b>122</b> |
| <b>8. SUMMARY</b>                                                                                                                                                                      | <b>124</b> |
| <b>9. POPIS LITERATURE</b>                                                                                                                                                             | <b>126</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIIS</b>                                                                                                                                                                  | <b>137</b> |

# POPIS OZNAKA I KRATICA

## POPIS OZNAKA I KRATICA

|             |                                                                                                      |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AST         | aspartat aminotransferaza                                                                            |
| ALT         | alanin aminotransferaza                                                                              |
| BDP         | bruto domaći proizvod                                                                                |
| BPD         | bronhopulmonarna displazija                                                                          |
| BUN         | urea nitrat u krvi (engl., <i>blood urea nitrogen</i> )                                              |
| CAD         | kanadski dolar                                                                                       |
| CI          | raspon pouzdanosti (engl., <i>confidence interval</i> )                                              |
| CBA         | analiza troškova i koristi (engl., <i>cost-benefit analysis</i> )                                    |
| CEA         | analiza troškova i učinkovitosti (engl., <i>cost-effectiveness analysis</i> )                        |
| CENTRAL     | bibliografska baza CENTRAL (engl., <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> )           |
| CUA         | analiza troškova i ukupnog dobitka (engl., <i>cost-utility analysis</i> )                            |
| CPAP        | kontinuirani pozitivni tlak zraka u dišnom putu (engl., <i>continuous positive airway pressure</i> ) |
| CPI         | indeks potrošačkih cijena (engl., <i>Consumer Price Index</i> )                                      |
| ECMO        | ekstrakorporalna membranska oksigenacija (engl., <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> )        |
| EE          | ekonomska evaluacija                                                                                 |
| EU          | Europska unija                                                                                       |
| EUR         | euro                                                                                                 |
| GBP         | britanska funta                                                                                      |
| GRADE       | pristup GRADE (engl., <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i> )      |
| HEED        | bibliografska baza HEED (engl., <i>Health Economics Evaluations Database</i> )                       |
| HIV         | virus humane imunodeficijencije                                                                      |
| ICER        | inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti (engl., <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )   |
| Ig          | imunoglobulin                                                                                        |
| IVIG        | intravenski imunoglobulin                                                                            |
| ITT         | namjera liječenja (engl., <i>intention-to-treat</i> )                                                |
| izbj. hosp. | izbjegnuta hospitalizacija                                                                           |
| KBP         | kronična bolest pluća                                                                                |

|         |                                                                                                   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KBS     | kongenitalna bolest srca                                                                          |
| KW      | korejski von                                                                                      |
| LYG     | dobivena godina života (engl., <i>life-year gained</i> )                                          |
| LYL     | izgubljena godina života (engl., <i>life-year lost</i> )                                          |
| MD      | srednja razlika (engl., <i>mean difference</i> )                                                  |
| MXN     | meksički pezo                                                                                     |
| NHS EED | bibliografska baza NHS EED (engl., <i>National Health Service Economic Evaluations Database</i> ) |
| NN      | nije navedeno                                                                                     |
| NNT     | broj ispitanika koji treba liječiti (engl., <i>number needed to treat</i> )                       |
| NP      | nije primijenjeno                                                                                 |
| npr.    | na primjer                                                                                        |
| NZD     | novozelandski dolar                                                                               |
| PEDE    | bibliografska baza PEDE (engl., <i>Paediatric Economic Database Evaluations</i> )                 |
| RCT     | randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl., <i>randomised controlled trial</i> )               |
| RNK     | ribonukleinska kiselina                                                                           |
| RR      | relativni rizik ili omjer rizika (engl., <i>risk ratio</i> )                                      |
| RSV     | respiratorni sincicijski virus                                                                    |
| SAD     | Sjedinjene Američke Države                                                                        |
| SD      | standardna devijacija                                                                             |
| SEK     | švedska kruna                                                                                     |
| SGOT    | serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza                                                       |
| SGPT    | serumska glutamat-piruvat transaminaza                                                            |
| str.    | stranica                                                                                          |
| tj.     | to jest                                                                                           |
| tjGD    | tjedan gestacijske dobi                                                                           |
| UK      | Ujedinjeno Kraljevstvo                                                                            |
| USD     | američki dolar                                                                                    |
| QALY    | kvalitetom prilagođena godina života (engl., <i>quality-adjusted life-year</i> )                  |

# 1 Uvod

# 1. UVOD

## 1.1. Opis bolesti

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je jedan od najvažnijih virusnih uzročnika akutnih infekcija dišnih puteva kod djece (1), kojim su sva djeca zaražena barem jednom u prve dvije godine života (2). U SAD-u je infekcija RSV-om povezana sa značajnim pobolom u djece, te s potrebom za bolničkom i ambulantnom skrbi (3).

Infekcija RSV-om značajno opterećuje zdravstveni sustav, a procjene govore da u SAD-u svake godine 2,1 milijun djece mlađe od pet godina zahtijeva zdravstvenu njegu. Među djecom zaraženom RSV-om otprilike 3% je hospitalizirano, 25% biva pregledano u bolničkim hitnim službama, a 73% zahtijeva pedijatrijsko liječenje. Procjenjuje se da u SAD-u svake godine na infekciju RSV-om potpada jedna od 334 hospitalizacije, jedan od 38 posjeta hitnoj službi te jedan od 13 posjeta pedijatrima kod djece mlađe od pet godina (3). Globalno se procjenjuje da RSV uzrokuje oko 34 milijuna epizoda akutnih infekcija donjih dišnih puteva u djece mlađe od pet godina, što rezultira s oko 3,4 milijuna hospitalizacija svake godine (1). RSV se također pokazao najvažnijim virusnim uzročnikom smrti u djece ispod pet godina, a posebice u djece mlađe od jedne godine (4-6). Prema podacima koje su prikupili Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (engl., *Centers for Disease Control and Prevention*), upala pluća uzrokovana RSV-om rezultira s približno 2700 smrti odraslih i djece u SAD-u svake godine (6). Globalno, taj broj raste i do 199 000 smrti godišnje (1).

Točan trenutak i vrijeme trajanja sezone RSV-a razlikuje se ovisno o lokaciji i godini (7). U područjima umjerene klime epidemija RSV-a obično počinje u studenom ili prosincu, vrhunac doseže u siječnju ili veljači, i završava do ožujka ili travnja. U zemljama s tropskom ili suptropskom klimom aktivnost RSV-a podudara se s kišnim sezonama i može biti prisutna tijekom cijele godine (8-10). Posljednji podatci dostupni su za sezonu RSV-a u SAD-u od srpnja 2010. do lipnja 2011. godine, i ukazuju na medijan trajanja sezone od 19 tjedana (11). Poznavanje sezonskih obilježja infekcije RSV-om može biti od velike koristi kliničarima i javnozdravstvenim dužnosnicima kod razmatranja RSV-a kao mogućeg uzročnika akutnih infekcija dišnih puteva i kod donošenja odluke kada primijeniti imunoprofilaksu protiv RSV-a kod djece s visokim rizikom od ozbiljnih bolesti (2).

Vrijeme inkubacije RSV-a najčešće traje četiri do šest dana. Virus ulazi kroz gornje dišne puteve, nakon čega uslijedi infekcija respiratornog epitela. Mehanizam širenja virusa

kroz dišni sustav nije jasan, ali moguće je da se širenje odvija prelaskom sa stanice na stanicu preko intracitoplazmatskih mostova, ili aspiracijom nazofaringealnih sekreta, i može uključivati dišne puteve na svim razinama (9, 12). Prijenos virusa RSV obično se događa u izravnom ili bliskom kontaktu s izlučevinama kontaminiranim RSV-om. Virus može preživjeti nekoliko sati na okolišnim površinama, i približno pola sata na rukama. Stoga postoji potreba za uvođenjem strožih smjernica o provedbi kontrole infekcije unutar zdravstvenih ustanova, kako bi se smanjile bolničke infekcije. Prijenos virusa u kućanstvima i vrtićima je uobičajen.

Respiratorni sincicijski virus se u dojenčadi ispočetka manifestira kao infekcija gornjih dišnih puteva. U približno 20% do 30% djece bolest napreduje do infekcije donjih dišnih puteva s različitim stupnjevima težine, od blage infekcije do po život opasnog zatajenja dišnog sustava (2). Bronhiolitis se obično razvija jedan do tri dana nakon pojave simptoma obične prehlade poput začepljenog nosa, iscjetka, blagog kašlja, povišene temperature i smanjenog apetita. Kako bolest napreduje, infekcija zahvaća donje dišne puteve i razvijaju se simptomi poput ubrzanog disanja, hripanja, trajnog kašlja i poteškoća u hranjenju, što može dovesti do dehidracije. U do 20% dojenčadi primljene u bolnicu s infekcijom RSV-om pojavljuje se apneja (stanka u disanju duža od 15 do 20 sekundi), što se može smatrati prvim simptomom bronhiolitisa (13-15). U teškim slučajevima može doći do pogoršanja oksigenacije i do akutnog hipoksičnog i/ili ventilacijskog zatajenja djetetova dišnog sustava koje zahtijeva mehaničku ventilaciju i prijem u jedinicu intenzivnog liječenja. Približno će 1% do 3% djece mlađe od 12 mjeseci biti hospitalizirano zbog potrebe liječenja infekcije RSV-om donjih dišnih puteva (2).

Značajke koje su najčešće povezane s bolešću uzrokovanom RSV-om koja zahtijeva hospitalizaciju uključuju: muški spol, prisustvo kroničnih bolesti, slabiji socijalno-ekonomski status, izloženost dimu cigareta, kontakt s drugom djecom i izostanak dojenja (3). Značajke koje povećavaju rizik od razvoja teških infekcija RSV-om su prerano rođenje (nedonošenost), cijanotična ili komplicirana kongenitalna (prirođena) bolest srca, stanja koja uzrokuju plućnu hipertenziju, kronična bolest pluća nedonoščadi (ranije poznata kao bronhopulmonarna displazija) i imunodeficijencija (16).

## 1.2. Opis intervencije

Zapažanje da pasivno prenesena majčina protutijela koja neutraliziraju RSV pružaju djelomičnu zaštitu od teške bolesti donjih dišnih puteva, dovelo je do razvoja proizvoda za pasivnu imunizaciju, kako bi se spriječile i modificirale ozbiljne infekcije RSV-om. Prvi proizvod dostupan za tu upotrebu bio je intravenski imunoglobulin protiv RSV-a (RSV-IVIG, RespiGam<sup>®</sup>, MedImmune LLC, Gaithersburg, MD, SAD), pripravak humanih poliklonskih protutijela protiv RSV-a za intravensku primjenu tijekom rizičnih mjeseci. S dolaskom monoklonskog protutijela, RSV-IVIG je povučen s tržišta.

Godine 1996. novi pripravak, palivizumab (Synagis<sup>®</sup>, MedImmune LLC, Gaithersburg, MD, SAD), ušao je u zadnju fazu kliničkih ispitivanja. Palivizumab je monoklonsko protutijelo protiv RSV-a koje se primjenjuje intramuskularno u dozi od 15 mg/kg svakih 30 dana. Djelotvornost i sigurnost primjene palivizumaba istraživala se u multicentričnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (engl., *randomized controlled trials* – *RCT*), od kojih su dva ispitivanja pokazala 45%-tno i 55%-tno smanjenje broja hospitalizacija zbog infekcije s RSV-om, u usporedbi s placebom (17, 18). U oba ispitivanja profilaksa palivizumabom bila je sigurna za primjenu i dobro podnošljiva. U lipnju 1998. godine američka Agencija za hranu i lijekove (engl., *Food and Drug Administration* – *FDA*) je odobrila palivizumab za sprječavanje ozbiljne bolesti donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om, u djece s povećanim rizikom od teških oblika infekcije RSV-om.

U 2008. godini tvrtka MedImmune (Gaithersburg, MD, SAD) je američkoj Agenciji za hranu i lijekove podnijela zahtjev za odobrenje proizvoda motavizumab (Numax<sup>®</sup>, MedImmune LLC, Gaithersburg, MD, SAD), drugog monoklonskog anti-RSV protutijela namijenjenog za istu indikaciju. Djelotvornost i sigurnost primjene motavizumaba i palivizumaba uspoređeni su u multinacionalnom ne-inferiornom randomiziranom kontroliranom ispitivanju (19). Međutim, FDA nije odobrila primjenu motavizumaba, navodeći razloge vezane uz njegovu djelotvornost i podošljivost. Ozbiljnu zabrinutost izazvali su štetni događaji preosjetljivosti, koji su se pojavljivali tri puta češće u skupini koja je primala motavizumab, u odnosu na palivizumab. Dodatna pitanja je podigla zemljopisna raspodjela ispitanika, budući da su se rezultati ne-inferiornosti motavizumaba uvelike oslanjali na podatke prikupljene iz ispitivačkih centara na južnoj polutci, koji su činili svega 9% ukupne populacije. U prosincu 2010. godine tvrtka je objavila da prekida daljnji razvoj motavizumaba za prevenciju ozbiljne bolesti uzrokovane RSV-om. Stoga je palivizumab trenutno jedini proizvod odobren za sprječavanje ozbiljne RSV bolesti u dojenčadi i djece s

kroničnom bolesti pluća, nedonoščadi (35 tjedana trudnoće ili manje) i u djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (8).

Cijena profilakse palivizumabom je visoka. Kako ekonomske analize nisu pokazale sveukupne uštede u troškovima zdravstvene zaštite ako sva rizična djeca prime preventivnu terapiju palivizumabom, otvorena je rasprava o njegovoj isplativosti (20-23). Procjene napravljene za američku populaciju pokazale su da će ukupno pet mjesečnih doza za dojenčad i malu djecu s kroničnom bolesti pluća, kongenitalnom bolesti srca ili za prerano rođenu djecu (prije 32. tjedna trudnoće), osigurati optimalnu ravnotežu koristi i troškova, čak i s varijacijama u početku i kraju trajanja sezone RSV-a (8).

### 1.3. Mehanizam djelovanja intervencije

Respiratorni sincicijski virus je RNK virus *Paramyxoviridae* obitelji. Za ulazak u stanicu domaćina RSV koristi površinske glikoproteine, i to glikoprotein G za pričvršćivanje i glikoprotein F za fuziju s membranom stanice. Palivizumab je humanizirano mišje monoklonsko protutijelo G1 proizvedeno rekombinantnom DNK tehnologijom i usmjereno na epitop glikoproteina F na RSV-u. Palivizumab se veže na glikoprotein F RSV-a i sprječava virusnu invaziju stanica domaćina u dišnim putevima. To smanjuje aktivnost virusa i međustanični prijenos te blokira fuziju zaraženih stanica (24). Kao rezultat toga, preventivno korištenje palivizumaba može biti povezano sa smanjenim rizikom od razvoja bolesti donjih dišnih puteva (25).

## 2 CILJEVI I SVRHA RADA

## 2. CILJEVI I SVRHA RADA

Budući je respiratorni sincicijski virus značajan uzročnik obolijevanja i smrtnosti djece, vrlo je važno sustavno istražiti intervencije koje mogu smanjiti rizik od razvoja ozbiljne bolesti donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om.

Ciljevi su ovoga istraživanja sustavno pretražiti literaturu i znanstvenim metodama medicine utemeljene na dokazima:

1. Procijeniti učinke pasivne imunizacije palivizumabom u usporedbi s placeboom ili nekom drugom vrstom imunizacije na smanjenje rizika od hospitalizacije zbog infekcije RSV-om u visokorizične dojenčadi i djece.
2. Procijeniti inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti ili troškova i ukupnog dobitka kao mjeru isplativosti u djece s različitim čimbenicima rizika koja primaju imunizaciju palivizumabom, u usporedbi s nikakvom imunizacijom.

Očekuje se da će rezultati ovog Cochrane sustavnog preglednog rada pružiti korisnicima, kliničarima i donositeljima odluka najbolje raspoložive i najnovije dokaze o primjeni monoklonskih protutijela protiv RSV-a. Također se očekuje da će rezultati ovoga rada utjecati na oblikovanje smjernica za kliničku praksu, politiku zdravstvene zaštite, na kontrolu potrošnje lijekova te na buduće procjene zdravstvenih tehnologija, kao i da će se na njima zasnivati odluke agencija i ustanova o financiranju novih istraživanja.

# 3 METODE

## 3. METODE

### 3.1. Kriteriji za uključivanje studija u sustavni pregled

#### 3.1.1. Vrste studija

Kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost primjene palivizumaba, u ovaj sustavni pregled su uključena randomizirana kontrolirana ispitivanja koja uspoređuju učinke profilakse palivizumabom s placebo, nikakvom profilaksom ili nekom drugom profilaksom, na sprječavanje razvoja teških oblika bolesti donjih dišnih puteva uzrokovanih RSV-om, u visokorizične djece.

Kako bi se procijenila isplativost (engl., *cost-effectiveness*, *cost-utility*) primjene palivizumaba, u pregled su uključene cjelovite ekonomske evaluacije poput analiza troškova i učinkovitosti (engl., *cost-effectiveness analysis* – CEA) i analiza troškova i ukupnih dobitaka (engl., *cost-utility analysis* – CUA), koje uspoređuju profilaksu palivizumabom s nikakvom primijenjenom profilaksom. Za uključivanje su razmatrane samo zdravstveno-ekonomske studije provedene usporedno s RCT-ima visoke kvalitete i evaluacije temeljene na ekonomskim modelima izvedenima iz kvalitetnih randomiziranih ispitivanja ili iz sveobuhvatnog sustavnog pregleda literature. Iz kritičkog osvrta su isključene djelomične ekonomske evaluacije poput analize troškova (engl., *cost analysis*) ili opisa troškova i ishoda (engl., *cost-outcome description*), obzirom na velik broj dostupnih cjelovitih ekonomskih evaluacija. Također su isključene ekonomske evaluacije profilakse RSV-IVIG-om, obzirom na činjenicu da je palivizumab jedini odobreni proizvod za tu svrhu, pa takve analize ne bi bile od važnosti za zdravstvene fondove ili za bolesnike.

#### 3.1.2. Ispitanici

U sustavni pregled uključena su dojenčad i djeca s visokim rizikom za razvoj bolesti donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om, tj. djeca s kroničnom bolesti pluća (ili bronhopulmonarnom displazijom), kongenitalnom bolesti srca, imunodeficijencijom, kroničnom neuromuskularnom bolesti, kongenitalnim anomalijama te prerano rođena djeca. U pregled nisu uključena djeca s cističnom fibrozom, jer je Cochrane sustavni pregled na tu temu već objavljen (26).

### 3.1.3. Tipovi intervencija

U ovaj sustavni pregled su uključene kliničke studije koje uspoređuju pasivnu imunizaciju monoklonskim protutijelom palivizumab (u dozi od 15 mg/kg, pri bilo kojem režimu doziranja) s placebom, nikakvom profilaksom ili nekim drugim tipom profilakse.

U kritički osvrt na ekonomske dokaze uključene su ekonomske evaluacije koje uspoređuju profilaksu palivizumabom s nikakvom profilaksom.

### 3.1.4. Mjere ishoda

U Tablice sažetih prikaza rezultata (engl., *summary of findings tables*) uključeno je sljedećih 7 kliničkih ishoda:

1. Hospitalizacija zbog infekcije RSV-om,
2. Smrtnost,
3. Broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om na 100 ispitanika,
4. Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja,
5. Mehanička ventilacija,
6. Terapija kisikom,
7. Broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem.

Primarni ishodi temeljem kojih je procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene su:

1. Hospitalizacija zbog infekcije RSV-om,
2. Smrtnost.

Sekundarni ishodi temeljem kojih je procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene su:

1. Ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva RSV-om,
2. Broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om na 100 ispitanika,
3. Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja,
4. Broj dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja na 100 ispitanika,
5. Mehanička ventilacija,
6. Broj dana mehaničke ventilacije na 100 ispitanika,
7. Terapija kisikom,

8. Broj dana terapije kisikom na 100 ispitanika,
9. Terapija bronhodilatatorima,
10. Broj dana terapije bronhodilatatorima na 100 ispitanika,
11. Broj djece s bilo kojim štetnim događajem,
12. Broj djece sa štetnim događajem koji je povezan s lijekom,
13. Broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem,
14. Broj djece s ozbiljnim štetnim događajem koji je povezan s lijekom.

Ishodi temeljem kojih je procijenjena ekonomska komponenta profilakse palivizumabom:

1. Mjere učinkovitosti: broj izbjegnute RSV-hospitalizacije zbog primjene profilakse ili bilo koja druga mjera učinkovitosti koju su koristili autori, poput kvalitetom prilagođene godine života (engl., *quality-adjusted life-year* – *QALY*), dobivene godine života (engl., *life-year gained* – *LYG*) ili izgubljene godine života (engl., *life-year lost* – *LYL*).
2. Direktni medicinski troškovi povezani s korištenjem resursa poput:
  - Troškovi primjene palivizumaba (troškovi lijeka te primjene od strane liječnika i/ili medicinskih sestara),
  - Vrijeme boravka u bolnici,
  - Dani mehaničke ventilacije,
  - Dani u jedinici intenzivnog liječenja,
  - Dani terapije kisikom,
  - Komplikacije poput bakterijskih infekcija,
  - Liječenje štetnih događaja,
  - Broj ambulantnih posjeta,
  - Broj posjeta bolničkim hitnim službama.
3. Indirektni medicinski troškovi povezani s resursima poput:
  - Dani bolovanja roditelja ili skrbnika,
  - Bolesnikovi razni dodatni troškovi (engl., *out-of-pocket expenses*),
  - Buduća izgubljena produktivnost djeteta.
4. Inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti (engl., *incremental cost-effectiveness ratio* – *ICER*) izražen kao inkrementalni trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji, *QALY*-ju ili *LYG*-u.

## 3.2. Strategije pretraživanja literature

### 3.2.1. Elektroničke baze podataka

S ciljem pronalaženja studija o djelotvornosti i sigurnosti primjene pretražen je niz bibliografskih baza, uključujući Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2012., 7. izdanje, koja je dio knjižnice *The Cochrane Library* (27), i koja sadrži specijalizirani registar Acute Respiratory Infections Cochrane skupine, MEDLINE (od 1996. do 4. tjedna u srpnju 2012.), EMBASE (od 1996. do kolovoza 2012.), CINAHL (od 1996. do kolovoza 2012.) i LILACS (od 1996. do kolovoza 2012.).

Baze MEDLINE i CENTRAL pretražene su koristeći ključne riječi i MeSH pojmove opisane u poglavlju 3.2.1.1. Korištena je vrlo osjetljiva Cochrane strategija pretraživanja za identificiranje randomiziranih ispitivanja u bazi MEDLINE; inačica koja maksimalno uvećava osjetljivost i preciznost (revizija iz 2008.); i format Ovid (28). Ova strategija je prilagođena za pretraživanje baza EMBASE (poglavlje 3.2.1.2.), CINAHL (poglavlje 3.2.1.3.) i LILACS (poglavlje 3.2.1.4.). Osim toga, kombinirane su ključne riječi s Golderovom strategijom pretraživanja kako bi se pronašle studije o štetnim događajima u bazama MEDLINE i EMBASE (29) (poglavlje 3.2.1.5.). U pretraživanju nisu postavljena jezična niti publikacijska ograničenja, tj. traženi su članci na svim jezicima.

Za pronalaženje ekonomskih studija korištena je strategija opisana u poglavlju 3.2.1.1. i pretražene su baze National Health Service Economic Evaluations Database (NHS EED) 2012., 4. izdanje, kao dio knjižnice *The Cochrane Library*, (30), Health Economics Evaluations Database (HEED) (31), i Paediatric Economic Database Evaluations (PEDE, od 1980. to 2009.) (32). Također su pretražene baze MEDLINE (od 1996. do 4. tjedna u srpnju 2012.) i EMBASE (od 1996. do kolovoza 2012.) koristeći filtar utemeljen na radu Glanvillea (33).

#### 3.2.1.1. Strategija pretraživanja baza MEDLINE i CENTRAL

- 1 Respiratory Syncytial Virus Infections/
- 2 respiratory syncytial viruses/ or respiratory syncytial virus, human/
- 3 (respiratory syncytial vir\* or rsv).tw.
- 4 Respiratory Tract Infections/

5 (acute respiratory infection\* or acute respiratory tract infection\*).tw.

6 (lower respiratory tract infection\* or lrti).tw.

7 exp Bronchiolitis/

8 bronchiolit\*.tw.

9 pneumonia/ or pneumonia, viral/

10 pneumon\*.tw.

11 or/1-10

12 palivizumab.tw,nm.

13 synagis.tw,nm.

14 exp Antibodies, Monoclonal/

15 (monoclonal antibod\* or mab or mabs).tw.

16 Antiviral Agents/

17 Antibodies, Viral/

18 or/12-17

19 11 and 18

### *3.2.1.2. Strategija pretraživanja baze EMBASE*

#21. #16 AND #20 524 29 Jul 2011

#20. #17 OR #18 OR #19 858,638 29 Jul 2011

#19. random\*:ab,ti OR placebo\*:ab,ti OR factorial\*:ab,ti OR crossover\*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer\*:ab,ti OR allocat\*:ti,ab OR assign\*:ab,ti OR ((singl\* OR doubl\*) NEAR/1 blind\*):ab,ti AND [embase]/lim 818,196 29 Jul 2011

#18. 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim 110,071 28 Jul 2011

#17. 'randomised controlled trial'/exp AND [embase]/lim 214,265 28 Jul 2011

#16. #10 AND #15 6,262 28 Jul 2011

#15. #11 OR #12 OR #13 OR #14 238,285 28 Jul 2011

#14. 'monoclonal antibody':ab,ti OR 'monoclonal antibodies':ab,ti OR mabs:ab,ti OR mab:ab,ti AND [embase]/lim 149,633 28 Jul 2011

#13. 'monoclonal antibody'/de OR 'virus antibody'/de OR 'antivirus agent'/de AND [embase]/lim 176,627 28 Jul 2011

#12. palivizumab:ab,ti OR synagis:ab,ti AND [embase]/lim 495 28 Jul 2011

#11. 'palivizumab'/de AND [embase]/lim 1,410 28 Jul 2011

#10. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 174,739 28 Jul 2011

#9. pneumon\*:ab,ti AND [embase]/lim 104,459 28 Jul 2011

#8. 'pneumonia'/de OR 'virus pneumonia'/de AND [embase]/lim 67,722 28 Jul 2011

#7. bronchiolit\*:ab,ti AND [embase]/lim 6,906 28 Jul 2011

#6. 'bronchiolitis'/exp AND [embase]/lim 9,404 28 Jul 2011

#5. 'acute respiratory infection':ab,ti OR 'acute respiratory infections':ab,ti OR 'lower respiratory tract infection':ab,ti OR 'lower respiratory tract infections':ab,ti OR lrti:ab,ti AND [embase]/lim 5,440 28 Jul 2011

#4. 'respiratory tract infection'/de AND [embase]/lim 27,544 28 Jul 2011

#3. 'respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'respiratory syncytial viruses':ab,ti OR rsv:ab,ti AND [embase]/lim 9,483 28 Jul 2011

#2. 'respiratory syncytial pneumovirus'/de AND [embase]/lim 8,983 28 Jul 2011

#1. 'respiratory syncytial virus infection'/de AND [embase]/lim 440 28 Jul 2011

### *3.2.1.3. Strategija pretraživanja baze CINAHL (Ebsco)*

S29 S19 and S28 72

S28 S20 or S21 or S22 or S23 or S24 or S25 or S26 or S27 157323

S27 (MH "Quantitative Studies") 6708

S26 TI placebo\* OR AB placebo\* 17633

S25 (MH "Placebos") 5979

S24 TI random\* OR AB random\* 85911

S23 TI (singl\* blind\* or doubl\* blind\* or tripl\* blind\* or trebl\* blind\* or singl\* mask\* or doubl\* mask\* or trebl\* mask\* or tripl\* mask\*) OR AB (singl\* blind\* or doubl\* blind\* or tripl\* blind\* or trebl\* blind\* or singl\* mask\* or doubl\* mask\* or trebl\* mask\* or tripl\* mask\*) 12936

S22 TI clinic\* trial\* OR AB clinic\* trial\* 24108

S21 PT clinical trial 48680

S20 (MH "Clinical Trials+") 96829

S19 S11 and S18 473

S18 S12 or S13 or S14 or S15 or S16 or S17 17036

S17 (MH "Antiviral Agents") 7987  
 S16 (MH "Antibodies, Viral") 1337  
 S15 TI (monoclonal antibod\* or mab or mabs) OR AB (monoclonal antibod\* or mab or mabs) 2004  
 S14 (MH "Antibodies, Monoclonal+") 7068  
 S13 TI (palivizumab or synagis) OR AB (palivizumab or synagis) 108  
 S12 (MH "Palivizumab") 61  
 S11 S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 14405  
 S10 (MH "Pneumonia, Viral") 182  
 S9 TI pneumon\* OR AB pneumon\* 8786  
 S8 (MH "Pneumonia") 4052  
 S7 TI bronchiolit\* OR AB bronchiolit\* 622  
 S6 (MH "Bronchiolitis+") 558  
 S5 TI (acute respiratory infection\* or acute respiratory tract infection\* or lower respiratory tract infection\* or lrti) OR AB (acute respiratory infection\* or acute respiratory tract infection\* or lower respiratory tract infection\* or lrti) 836  
 S4 (MH "Respiratory Tract Infections") 2921  
 S3 TI (respiratory syncytial vir\* or rsv) OR AB (respiratory syncytial vir\* or rsv) 748  
 S2 (MH "Respiratory Syncytial Viruses") 241  
 S1 (MH "Respiratory Syncytial Virus Infections") 701

#### **3.2.1.4. Strategija pretraživanja baze LILACS**

> Search > (MH:"Respiratory Syncytial Virus Infections" OR "Infecciones por Virus Sincitial Respiratorio" OR "Infecções por Vírus Respiratório Sincicial" OR MH:"Respiratory Syncytial viruses" OR "Virus Sincitiales Respiratorios" OR "Vírus Sinciciais Respiratórios" OR MH:"Respiratory Syncytial Virus, Human" OR "Virus Sincitial Respiratorio Humano" OR "Vírus sincicial Respiratório Humano" OR "respiratory syncytial virus" OR "respiratory syncytial viruses" OR rsv OR MH:"Respiratory Tract Infections" OR "Infecciones del Sistema Respiratorio" OR "Infecções Respiratórias" OR "respiratory infection" OR "respiratory infections" OR "respiratory tract infections" OR "respiratory tract infection" OR "Infecciones del Tracto Respiratorio" OR "Infecciones Respiratorias" OR "Infecções do Trato Respiratório" OR "Infecções do Sistema Respiratório" OR MH:Bronchiolitis OR bronchiolit\$

OR Bronquiolitis OR Bronquiolite OR MH:C08.127.446.135\$ OR  
 MH:C08.381.495.146.135\$ OR C08.730.099.135\$ OR MH:Pneumonia OR Neumonía OR  
 pneumon\$ OR Pulmonía OR "Inflamación Pulmonar" OR "Inflamação Pulmonar") AND  
 (palivizumab OR synagis OR MH:"Antibodies, Monoclonal" OR "Anticuerpos  
 Monoclonales" OR "Anticorpos Monoclonais" OR MH:D12.776.124.486.485.114.224\$ OR  
 MH:D12.776.124.790.651.114.224\$ OR MH:D12.776.377.715.548.114.224\$ OR  
 "monoclonal antibodies" OR "monoclonal antibody" OR mab OR mabs OR MH:"Antiviral  
 Agents" OR Antivirales OR Antivirais OR MH:"Antibodies, Viral" OR "Anticuerpos  
 Antivirales" OR "Anticorpos Antivirais") > clinical\_trials

### *3.2.1.5. Strategija pretraživanja štetnih događaja u bazama MEDLINE i EMBASE*

#### **MEDLINE (Ovid)**

1 palivizumab.tw,nm. (502)  
 2 synagis.tw,nm. (74)  
 3 1 or 2 (507)  
 4 (ae or de or po or to).fs. (3302629)  
 5 (safe or safety or side effect\* or undesirable effect\* or treatment emergent or tolerability or  
 toxicity or adrs).tw. (634946)  
 6 (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or  
 outcomes)).tw. (176894)  
 7 4 or 5 or 6 (3675600)  
 8 3 and 7 (155)

#### **EMBASE.com**

#9. #7 OR #8 273 1 Aug 2011  
 #8. 'palivizumab'/exp/dd\_ae,dd\_to AND [embase]/lim 131 1 Aug 2011  
 #7. #3 AND #6 219 1 Aug 2011  
 #6. #4 OR #5 822,846 1 Aug 2011  
 #5. (adverse NEAR/2 (effect OR effects OR reaction OR reactions OR event OR events OR  
 outcome OR outcomes)):ab,ti AND [embase]/lim 206,008 1 Aug 2011  
 #4. safe:ab,ti OR safety:ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR 'undesirable  
 effect':ab,ti OR 'undesirable effects':ab,ti OR 'treatment emergent':ab,ti OR tolerability:ab,ti

OR toxicity:ab,ti OR adrs:ab,ti AND [embase]/lim 700,278 1 Aug 2011

#3. #1 OR #2 1,426 1 Aug 2011

#2. palivizumab:ab,ti OR synagis:ab,ti AND [embase]/lim 495 1 Aug 2011

#1. 'palivizumab'/de AND [embase]/lim 1,410 1 Aug 2011

### 3.2.2. Ostali izvori

U potrazi za dodatnim studijama koje bi ispunjavale kriterije za uključivanje pretražen je popis referencija relevantnih članaka i preglednih radova. Također je pretražena i baza kliničkih ispitivanja korištenjem platforme Svjetske zdravstvene organizacije International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (34). Kontaktiran je proizvođač lijeka (MedImmune LLC), autori istraživanja i stručnjaci za ovu temu kako bi se od njih dobile informacije o mogućim drugim neobjavljenim studijama ili istraživanjima koja su u tijeku.

## 3.3. Prikupljanje podataka i analiza

### 3.3.1. Odabir studija za sustavni pregledni članak

Naslove i sažetke dobivenih članaka pregledala su dva ocjenjivača, te neovisno odlučila o njihovu mogućem uvrštavanju u sustavni pregled. Cjeloviti tekstovi odabranih članaka pribavljeni su putem mrežnih baza podataka i povezane su višestruke publikacije istog istraživanja. Dva ocjenjivača su neovisno pregledala cjelovite tekstove članaka, kako bi se utvrdilo koje studije zadovoljavaju kriterij prihvatljivosti. U slučaju neslaganja konzultiran je i treći ocjenjivač, a konačna odluka je uvijek bila donesena dogovorom svih ocjenjivača.

### 3.3.2. Prikupljanje podataka iz odabranih studija

Oblikovani su i testirani strukturirani obrasci u koje su dva sastavljača preglednog članka neovisno upisivala podatke iz odabranih studija: općenite informacije o studiji, prihvatljivosti studije i razlozima isključenja, podatke o metodama, ispitanicima, intervencijama, ishodima, kvaliteti studije i rezultatima. Podatke koji su nedostajali pokušalo se dobiti kontaktiranjem autora studije. Sva neslaganja riješena su raspravom i dogovorom ili

konzultiranjem trećeg sastavljača preglednog članka. Svi prikupljeni podatci uneseni su u računalni program Review Manager za analizu (35).

Dodatno su iz ekonomskih studija prikupljeni podatci o trima aspektima svake uključene ekonomske evaluacije:

1. Općenito: populacija, intervencija, usporedba i rezultati kliničkih ishoda koji su uvršteni u ekonomski model, resursi i troškovi uzeti u obzir i izvor financiranja studije.
2. Metodologija: vrsta farmakoekonomske analize, perspektiva uzeta u obzir, ekonomski ishodi, referentna godina i valuta za prikazane korištene resurse, zemlja te vremenski okvir provedene evaluacije.
3. Rezultati: inkrementalni trošak, inkrementalna učinkovitost, diskontna stopa, godina i valuta te inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti.

### 3.3.3. Procjena kvalitete uključenih studija

Dva ocjenjivača neovisno su procijenila metodološku kvalitetu uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja koristeći obrazac Cochrane kolaboracije koji se osvrće na rizik od pristranosti u sljedećim područjima: randomizacija, prikrivanje razvrstavanja, prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika, prikrivanje procjene ishoda, nepotpuno ili selektivno izvještavanje te na druge moguće izvore pristranosti, poput izvora financiranja istraživanja.

Za svaki od sedam mogućih izvora pristranosti u svakoj pojedinoj kliničkoj studiji procijenjen je rizik od pristranosti kao „nizak“, „visok“ ili „nejasan“, i navedene su tvrdnje iz publikacija koje podupiru procjenu, kao što je opisano u Cochrane Priručniku za sustavne preglede intervencija (36).

Kako ekonomske evaluacije uključene u pregled nisu bile provedene usporedno s randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, njihova kvaliteta nije se mogla procijeniti koristeći standardni obrazac Cochrane kolaboracije za procjenu rizika od pristranosti. Kvaliteta ekonomskih evaluacija je stoga kritički procijenjena koristeći Drummondov obrazac (37). Korišten je prilagođeni Drummondov obrazac koji se odnosi na sljedeća metodološka pitanja (Tablica 4):

1. Da li je istraživačko pitanje dobro definirano?
2. Da li su uspoređene intervencije detaljno opisane?

3. Da li su ustanovljeni dokazi o učinkovitosti intervencije, tj. da li intervencija donosi više dobrobiti nego štete?
4. Da li su svi relevantni resursi (troškovi) i zdravstveni učinci za obje promatrane alternative prepoznati, ispravno izmjereni u prikladnim mjernim jedinicama, te vjerodostojno vrednovani?
5. Da li su troškovi i zdravstveni učinci prilagođeni za različita vremena u kojima su se dogodili, odnosno da li je primijenjeno diskontiranje?
6. Da li je izvedena inkrementalna analiza troškova i učinaka za uspoređene alternative?
7. Da li je izvedena prikladna analiza osjetljivosti?

Za sve glavne kliničke ishode u Tablicama sažetih prikaza rezultata napravljena je cjelokupna procjena kvalitete dokaza koristeći pristup GRADE (38) (Tablica 6, Tablica 8).

### *3.3.3.1. Procjena kvalitete dokaza koristeći GRADE pristup*

Pristup GRADE navodi četiri razine kvalitete:

1. Visoka kvaliteta – randomizirana ispitivanja, opservacijske studije s dvostruko podignutom razinom kvalitete.
2. Umjerena kvaliteta – randomizirana ispitivanja spuštene razine kvalitete, opservacijske studije podignute razine kvalitete.
3. Niska kvaliteta – randomizirana ispitivanja s dvostruko spuštenom razinom kvalitete, opservacijske studije.
4. Vrlo niska kvaliteta – randomizirana ispitivanja s trostruko spuštenom razinom kvalitete, opservacijske studije spuštene razine kvalitete, izvještaji slučaja/serije slučajeva.

Ocjenjivači su mogli sniziti razinu kvalitete randomiziranog ispitivanja za jednu (- 1) ili dvije razine (- 2), ovisno o prisustvu nekog od pet promatranih čimbenika:

1. Ozbiljno (- 1) ili vrlo ozbiljno (- 2) ograničenje kvalitete studije.
2. Važna nedosljednost podataka iz studija (- 1 ili - 2).
3. Mala (- 1) ili znatna (- 2) sumnja u izravnost dokaza.
4. Neprecizni ili oskudni podatci (- 1 ili - 2).
5. Visoka vjerojatnost pristranosti u izvještavanju (- 1).

### 3.3.4. Mjere učinka intervencije

Za dihotomne podatke o ishodima i za štetne događaje izračunat je relativni rizik (engl., *risk ratio – RR*) i pridruženi 95%-tni rasponi pouzdanosti (engl., *confidence interval – CI*). Za kontinuirane podatke o ishodima planiralo se navesti srednju vrijednost nakon primjene intervencije (engl., *mean post-intervention value*), kao i srednju razliku (engl., *mean difference – MD*) vrijednosti liječenih skupina i pridružene 95%-tne raspone pouzdanosti. Obzirom da su za kontinuirane ishode nedostajali podatci o mjerama disperzije (poput standardne devijacije), za povezane rezultate dan je narativni sažetak.

Brojčani podatci analizirani su na sljedeći način:

1. Broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om na 100 ispitanika kao kontinuirani podatak.
2. Broj dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja na 100 ispitanika kao kontinuirani podatak.
3. Broj dana mehaničke ventilacije na 100 ispitanika kao kontinuirani podatak.
4. Broj dana terapije kisikom na 100 ispitanika kao kontinuirani podatak.

Kada u studiji nije bilo jasno naznačeno da li je broj dana izražen kao srednja vrijednost na 100 randomizirane djece, kontaktirani su autori i pokušalo se razjasniti nejasnoće. Broj dana je bio izražen kao srednja vrijednost broja dana na 100 randomizirane djece u svim studijama osim jedne, u kojoj su autori podatke izrazili po jednom djetetu koje je iskusilo promatrani ishod (studija Feltes 2011 (39)). Radi konzistentnosti je temeljem podataka prikupljenih iz te studije izračunata vrijednosti broja dana izražena po 100 randomizirane djece, i tako dobiveni brojevi unijeti su u program RevMan za daljnju analizu.

Rezultati uključenih zdravstvenih ekonomskih evaluacija, poput inkrementalnog troška, inkrementalne učinkovitosti i inkrementalnog omjera troškova i učinkovitosti (ICER), navedeni su u dodatnim Tablicama sažetih prikaza rezultata (Tablica 9, Tablica 10, Tablica 11), uz koje su u „Rezultatima“ i „Raspravi“ navedena detaljna objašnjenja.

Kako bi se čitateljima preglednog članka olakšala usporedba rezultata iz različitih studija s različitim postavkama, temeljem originalnih vrijednosti ICER koje navode autori, izračunate su sadašnje vrijednosti ICER izražene u 2011 EUR. Više vrijednosti ICER znak su manje povoljnih rezultata za ispitivanu intervenciju. Vrijednosti ICER koje navode autori

studija pri tome su prilagođene za vremensku vrijednost novca, tako da su novčani tokovi kroz vrijeme svedeni na zajedničku osnovu u smislu njihove sadašnje vrijednosti. Međutim, ne predviđa se ekstrapolacija dobivenih rezultata na različite zemlje, različite postavke i tijekom različitih godina budući da su se troškovi tehnologija i korišteni resursi kliničke prakse moguće bitno promijenili (najstarija uključena ekonomska evaluacija [Joffe 1999](#) (40) navodi vrijednosti u 1995 USD). Samo sadašnje vrijednosti ICER iz sličnih, vremenski bližih studija koje promatraju istu mjeru učinkovitosti (npr. izbjegnuta hospitalizacija, QALY) trebaju biti uzete u obzir prilikom procjene vrijednosti ICER koja bi se mogla očekivati za usvajanje tehnologije u sličnim postavkama.

Sve novčane vrijednosti su izražene kodom valute i iznosom (npr. EUR 1 376,50), korištenjem međunarodnog standarda ISO 4217 koji definira kodove valuta (41). Za izračune sadašnjih vrijednosti odabrani su euri, budući da je većina uključenih studija provedena u Europi.

#### ***3.3.4.1. Izračun sadašnjih vrijednosti ICER***

Izračuni sadašnjih vrijednosti koriste se kao jedinstvena mjera usporedbe novčanih tokova u različitim vremenima. Ako je uplata izvršena u prošlosti, njena vrijednost je povećana kako bi odražavala činjenicu da je takva uplata mogla zaraditi kamatu u proteklom vremenu. Prilagodba vrijednosti zbog inflacije najčešće se radi pomoću deflatora bruto domaćeg proizvoda (BDP). BDP predstavlja novčanu vrijednost svih finalnih dobara i usluga proizvedenih u nekoj zemlji u određenom vremenskom periodu, a najčešće se računa na godišnjoj osnovi. BDP uključuje cjelokupnu javnu i osobnu potrošnju, državne izdatke, investicije, te razliku izvoza i uvoza unutar definiranog teritorija.

Sadašnje vrijednosti ICER izražene u 2011 EUR izračunate su u dva koraka:

1. Pretvorba valute, te
2. Prilagodba vrijednosti zbog inflacije.

Prvo su vrijednosti navedene u studijama u originalnim valutama, pretvorene u eure u istoj cjenovnoj godini, tako što su pomnožene originalne vrijednosti ICER s odgovarajućim tečajem. Kada u članku nije bio naveden podatak o cjenovnoj godini, kao referentna godina određena je godina koja je prethodila godini publikacije. U svrhu dosljednosti, kod konverzije valuta korišteni su uvijek tečajevi koji su vrijedili na isti dan i mjesec – 16. lipnja (npr.

vrijednosti izražene u 2003 USD pretvoreni su u eure pomoću tečaja koji je vrijedio na dan 16. lipnja 2003. godine). Informacije o povijesnim tečajevima prikupljene su s mrežne stranice programa *XE Universal Currency Converter*, koja sadrži podatke o tečajevima za sve svjetske valute od 1995. godine do danas (42). Tečajevi korišteni za pretvorbu valuta navedeni su u Tablici 1.

**Tablica 1** Tečajna lista korištena za konverziju valuta u eure

| Valuta                    | Bazna godina evaluacije | Tečaj         |
|---------------------------|-------------------------|---------------|
| Kanadski dolar (CAD)      | 2007.                   | 0,6994194213  |
|                           | 2010.                   | 0,7927647938  |
| Britanska funta (GBP)     | 2003.                   | 1,4194561843  |
|                           | 2005.                   | 1,5060315583  |
|                           | 2006.                   | 1,4639767907  |
| Novozelandski dolar (NZD) | 2000.                   | 0,4961650904  |
| Švedska kruna (SEK)       | 2009.                   | 0,0920369376  |
| Američki dolar (USD)      | 1995.                   | Nije dostupan |
|                           | 1999.                   | 0,9704846756  |
|                           | 2002.                   | 1,0583130490  |
|                           | 2009.                   | 0,7205825931  |
|                           | 2010.                   | 0,8114656949  |

Nakon pretvorbe valuta u eure, napravljena je prilagodba vrijednosti zbog inflacije korištenjem sljedeće formule:

*Sadašnja vrijednost u 2011 EUR = Originalna vrijednost pretvorena u EUR za referentnu godinu x BDP deflator*

BDP deflator predstavlja omjer nominalnog BDP-a (ukupna novčana vrijednost finalnih dobara i usluga pri trenutnim tržišnim cijenama) i realnog BDP-a (ukupna vrijednost pri cijenama u referentnoj godini), i smatra se najopsežnijom mjerom inflacije budući da su u njega ugrađeni brojni elementi vezani uz dobra i usluge (43).

Za izračun BDP deflatora u obzir je uzeta cjenovna godina i zemlja u kojoj je ekonomska evaluacija provedena, a indeksi potrošačkih cijena Svjetske banke (engl., *Consumer Price Index – CPI*) pribavljeni su na mrežnoj stranici Svjetske banke (44). BDP deflatori korišteni u izračunima navedeni su u Tablici 2.

**Tablica 2** BDP deflatori korišteni za izračune sadašnjih vrijednosti ICER u 2011 EUR

| <b>Zemlja</b>              | <b>Bazna godina evaluacije</b> | <b>BDP deflator</b> |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Austrija                   | 2006.                          | 1,114357            |
|                            | 2010.                          | 1,032669            |
| Kanada                     | 2007.                          | 1,075445            |
|                            | 2010.                          | 1,029121            |
| Francuska                  | 2006.                          | 1,082785            |
| Njemačka                   | 2002.                          | 1,154669            |
|                            | 2006.                          | 1,089589            |
| Italija                    | 2004.                          | 1,151798            |
|                            | 2005.                          | 1,129224            |
|                            | 2006.                          | 1,106326            |
|                            | 2007.                          | 1,086535            |
| Meksiko                    | 2009.                          | 1,077065            |
| Nizozemska                 | 2000.                          | 1,249521            |
|                            | 2006.                          | 1,092226            |
| Novi Zeland                | 2000.                          | 1,340948            |
| Španjolska                 | 2006.                          | 1,120584            |
|                            | 2008.                          | 1,04751             |
| Švedska                    | 2009.                          | 1,041534            |
| Ujedinjeno Kraljevstvo     | 2003.                          | 1,237114            |
|                            | 2005.                          | 1,196183            |
|                            | 2006.                          | 1,168906            |
| Sjedinjene Američke Države | 1999.                          | 1,350378            |
|                            | 2002.                          | 1,25053             |
|                            | 2010.                          | 1,031568            |

### 3.3.5. Postupanje s podacima koji nedostaju

Postoji nekoliko vrsta podataka koji mogu nedostajati u sustavnim pregledima ili meta-analizama, a oni su detaljno opisani u Tablici 16.1.a Cochrane Priručnika za sustavne preglede intervencija (45). Problem studija i ishoda koji nedostaju obrađen je u poglavlju „Procjena sustavne pogreške izvještavanja“. Uobičajen problem na koji se može naići jest da nedostaje sumarna statistika, odnosno podatci o standardnoj devijaciji (SD) za kontinuirane podatke. Razmotreno je korištenje metoda za imputiranje standardnih devijacija opisanih u odjeljku 16.1.3 Cochrane Priručnika (45). Međutim, obzirom da je u većini uključenih kliničkih studija nedostajao podatak o standardnim devijacijama za kontinuirane ishode,

odlučeno je ne primijeniti imputaciju. Studije u kojima je nedostajala sumarna statistika nisu isključene iz sustavnog pregleda, već su kontaktirani autori studija i zamoljeni za više informacija. Budući da autori nisu dali tražene podatke, rezultati za kontinuirane ishode opisani su narativno. Mogući utjecaj na rezultate ovoga preglednog članka obrazložen je u odjeljku „Rasprava“.

### 3.3.6. Procjena heterogenosti

Heterogenost između uključenih kliničkih studija procijenjena je koristeći Hi-kvadrat test i  $I^2$  statistiku (46). Indikatorom statističke heterogenosti smatrana je  $p$ -vrijednost Hi-kvadrat testa manja od 0,10. Međutim, za slučaj kada su studije malobrojne ili imaju malu veličinu uzorka, Hi-kvadrat test ima nisku snagu i potrebno ga je tumačiti s oprezom. Izračunata je  $I^2$  statistika kako bi se kvantificirala heterogenost studija. Vrijednosti  $I^2$  statistike interpretirana je na sljedeći način: heterogenost može biti nevažna (vrijednost  $I^2$  statistike od 0% do 40%), umjerena (vrijednost  $I^2$  statistike od 30% do 60%), znatna (vrijednost  $I^2$  statistike od 50% do 90%) ili značajna (vrijednost  $I^2$  statistike od 75% do 100%).

### 3.3.7. Procjena sustavne pogreške izvještavanja

Moguće sustavne pogreške izvještavanja procijenjene su na dvije razine: unutar pojedine studije i između studija.

Selektivno izvještavanje o ishodima u pojedinoj studiji istraženo je u sklopu ukupne procjene rizika od pristranosti u studijama (opisano u poglavlju „Procjena kvalitete studija“). Pokušalo se pronaći protokole uključenih randomiziranih ispitivanja i usporediti ishode navedene u protokolima s onima iskazanim u publikacijama. Kada protokoli nisu pronađeni, uspoređeni su ishodi navedeni u poglavlju o metodama s ishodima čiji su rezultati iskazani u samoj publikaciji.

Za slučaj da je uključeno najmanje 10 randomiziranih ispitivanja u pregled, izradio bi se grafikon u obliku lijevka (engl., *funnel plot*) s procjenama učinaka naspram njihovih standardnih pogrešaka, te bi se procijenila moguća sustavna pogreška izvještavanja između studija. Kod postojanja asimetrije u grafikonu, utvrđene bilo pogledom ili statističkim testovima, razmotrila bi se moguća objašnjenja, uzevši u obzir tumačenje cjelokupne procjene

učinaka intervencije. Međutim, u sustavni pregled uključeno je manje od 10 ispitivanja i ova procjena nije bila moguća.

### 3.3.8. Združivanje podataka

Provedena je meta-analiza fiksnog učinka (engl., *fixed-effect meta-analysis*) za procjenu združenog učinka kad god nije bilo indikacije statističke heterogenosti među uključenim kliničkim studijama (vrijednost  $I^2$  statistike do 40%). Kada se utvrdila važna statistička heterogenost (vrijednost  $I^2$  statistike veća od 40%), provela se meta-analiza slučajnog učinka (engl., *random effects meta-analysis*).

Nije planirano računati združene rezultate iz ekonomskih podataka. Umjesto toga, obilježja i rezultate uključenih ekonomskih studija predstavilo se u nekoliko Tablica sažetih prikaza rezultata (Tablica 3, Tablica 9, Tablica 10, Tablica 11).

### 3.3.9. Analiza podskupina i istraživanje heterogenosti

Planirano je provesti analizu podskupina za podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene, obzirom na prisutnost različitih čimbenika rizika (nedonošenost, kronična bolest pluća, kongenitalna bolest srca, imunodeficijencija, kronična neuromuskularna bolest, kongenitalne anomalije), u slučaju da postoje najmanje tri studije po podskupini. Međutim, to nije bio slučaj i nije bilo moguće provesti analizu podskupina.

Podatci iz ekonomskih evaluacija (inkrementalni trošak, inkrementalna učinkovitost, ICER) sažeti su i prikazani odvojeno za studije koje procjenjuju utjecaj pasivne imunizacije tijekom neonatalnog razdoblja ili unutar prvih 6 mjeseci života (Tablica 9), i za studije koje procjenjuju utjecaj pasivne imunizacije u djece 6 mjeseci starosti i starije (Tablica 10). U objema Tablicama podatci iz studija su dodatno raščlanjeni na tri dijela, prema prisutnim čimbenicima rizika: nedonošenost ( $\leq 35$  tjedana gestacijske dobi), kronična bolest pluća od nedonošenosti ili bronhopulmonarna displazija, i kongenitalna bolest srca. Dodatno, ekonomske podatke se prikazalo odvojeno u Tablici 11 za studije koje procjenjuju utjecaj pasivne imunizacije u visokorizične dojenčadi i djece (prerano rođena djeca, sa ili bez KBP, ili sa KBS) od neonatalnog razdoblja do 5 godina starosti.

### 3.3.10. Analiza osjetljivosti

Planirano je provesti analizu osjetljivosti kako bi se ocijenio utjecaj isključivanja studija s visokim rizikom od pristranosti na rezultate meta-analize. Analiza osjetljivosti uobičajeno uzima u obzir ona područja pristranosti koja bi mogla značajno utjecati na rezultate uključenih studija, kao što je opisano u odjeljku „Procjena kvalitete uključenih studija“.

Sva randomizirana kontrolirana ispitivanja uključena u ovaj sustavni pregled imaju visoku metodološku kvalitetu, pa su sva uvrštena u meta-analizu bez izvođenja analize osjetljivosti.

## 4 REZULTATI

## 4. REZULTATI

### 4.1. Opis studija

#### 4.1.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem elektroničkih baza podataka identificirano je 630 zapisa vezanih uz studije učinkovitosti, te 413 zapisa o sigurnosti primjene i podnošljivosti, uz uklanjanje duplih publikacija. Pregledani su naslovi i sažetci, te je izdvojeno 12 ispitivanja koja bi mogla ispunjavati kriterije uključivanja u pregled. Preuzeti su i pročitani cjeloviti tekstovi odabranih članaka. U konačnici, pet studija je isključeno, a sedam uključeno u ovaj sustavni pregledni članak.

Pretraživanjem baza kliničkih ispitivanja identificirana su tri dodatna randomizirana kontrolirana ispitivanja: studija NCT00233064 (47), studija NCT00240929 (48) i studija NTR1023 (49). Prema dostupnim podacima, ove studije ne zadovoljavaju kriterije uključivanja, međutim, u pokušaju prikupljanja više informacija, svrstane su u poglavlje „Studije koje čekaju razvrstavanje“.

U potrazi za ekonomskim evaluacijama identificirana su 703 zapisa nakon uklanjanja duplih publikacija. Pregledani su naslovi i sažetci, te je izdvojeno 58 ekonomskih studija. Nakon čitanja cjelovitih tekstova, 34 ekonomske studije su uključene, a 24 isključene iz ovog sustavnog pregleda.

#### 4.1.2. Uključene studije

Od ukupno sedam uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja, tri uspoređuju palivizumab i placebo: studija Feltes 2003 (17), studija IMpact-RSV 1998 (18) i studija Subramanian 1998 (50), a četiri uspoređuju motavizumab i palivizumab: studija Abarca 2009 (51), studija Carbonell-Estrany 2010 (19), studija Feltes 2011 (39) i studija Fernandez 2010 (52). U svim ispitivanjima palivizumab je primijenjen intramuskularno, osim u studiji Subramanian 1998 (50), gdje je primijenjen intravenski. Jedino je studija Subramanian 1998 (50) pratila rastuće doze lijeka, a u daljnje analize su uvršteni samo podatci koji su se odnosili na preporučenu i odobrenu dozu od 15 mg/kg. Prikupljeni podatci iz svih studija odnosili su se na primjenu pet mjesečnih injekcija lijeka, osim iz studije Abarca 2009 (51), gdje je

primijenjeno četiri do pet doza, i studije [Fernandez 2010](#) (52), gdje su palivizumab i motavizumab korišteni jedan za drugim, pa su za daljnju analizu prikupljeni samo podaci nakon primjene prve dvije istovjetne doze. Također, u studiji [Abarca 2009](#) (51) samo u drugoj godini bilo je provedeno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je uključeno u pregled. U svim uključenim kliničkim studijama razdoblje praćenja djece trajalo je 150 dana, do 30. dana nakon primitka posljednje doze lijeka.

Od ukupno 34 uključene ekonomske evaluacije, tri su provedene u Italiji: [Chirico 2009](#) (53), [Chiroli 2005](#) (54) i [Ravasio 2006](#) (55), šest u Sjedinjenim Američkim Državama: [ElHassan 2006](#) (20), [Hampp 2011](#) (22), [Joffe 1999](#) (40), [Lofland 2000](#) (56), [Weiner 2012](#) (57) i [Yount 2004](#) (58), četiri u Ujedinjenom Kraljevstvu: [Bentley 2011](#) (59), [Embleton 2007](#) (60), [Nuijten 2007](#) (61) i [Wang 2011](#) (23), pet u Španjolskoj: [Garcia-Altes 2010](#) (21), [Lazaro y de Mercado 2006](#) (62), [Lazaro y de Mercado 2007](#) (63), [Nuijten 2010](#) (64) i [Raya Ortega 2006](#) (65), četiri u Kanadi: [Harris 2011](#) (66), [Lanctot 2008](#) (67), [Smart 2010](#) (68) i [Tam 2009](#) (69), jedna u Francuskoj: [Hascoet 2008](#) (70), jedna u Koreji: [Kang 2009](#) (71), dvije u Meksiku: [Mayen-Herrera 2011](#) (72) i [Salinas-Escudero 2012](#) (73), jedna u Švedskoj: [Neovius 2011](#) (74), dvije u Nizozemskoj: [Nuijten 2009a](#) (75) i [Rietveld 2010](#) (76), dvije u Njemačkoj: [Nuijten 2009b](#) (77) i [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78), dvije u Austriji: [Resch 2008](#) (79) i [Resch 2012](#) (80), te jedna na Novom Zelandu: [Vogel 2002](#) (81).

Studija [Lazaro y de Mercado 2006](#) (62) procjenjuje ekonomski utjecaj RSV-imunoprofilakse u djece s bronhopulmonarnom displazijom, kongenitalnom bolesti srca, te u nedonošene dojenčadi gestacijske dobi 32 do 35 tjedana, s dva ili više dodatnih čimbenika rizika koje opisuje Španjolsko neonatološko društvo. Autori nisu odvojeno prikazali podatke za podskupine od interesa u ovom pregledu. Za studije [Kang 2009](#) (71), [Bentley 2011](#) (59) i [Mayen-Herrera 2011](#) (72) dostupni su bili samo podaci iz sažetaka. Obilježja ovih četiriju studija prikazana su u Tablici 3, ali njihovi ekonomski rezultati nisu uključeni u povezane Tablice sažetih prikaza rezultata (Tablica 9, Tablica 10, Tablica 11).

Ukupno 22 studije procjenjuju ekonomski utjecaj RSV-imunoprofilakse primijenjene tijekom neonatalnog razdoblja ili prvih šest mjeseci života: [Chirico 2009](#) (53), [ElHassan 2006](#) (20), [Embleton 2007](#) (60), [Hampp 2011](#) (22), [Hascoet 2008](#) (70), [Lanctot 2008](#) (67), [Lofland 2000](#) (56), [Neovius 2011](#) (74), [Nuijten 2007](#) (61), [Nuijten 2009a](#) (75), [Nuijten 2010](#) (64), [Ravasio 2006](#) (55), [Raya Ortega 2006](#) (65), [Resch 2008](#) (79), [Resch 2012](#) (80), [Rietveld 2010](#) (76), [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78), [Salinas-Escudero 2012](#) (73), [Smart 2010](#) (68), [Vogel 2002](#) (81), [Wang 2011](#) (23) i [Weiner 2012](#) (57), 10 studija procjenjuje ekonomski utjecaj RSV-imunoprofilakse u djece starije od šest mjeseci: [Chiroli 2005](#) (54), [Hampp 2011](#) (22), [Harris](#)

2011 (66), Nuijten 2007 (61), Nuijten 2009b (77), Resch 2008 (79), Resch 2012 (80), Tam 2009 (69), Wang 2011 (23) i Yount 2004 (58), a tri studije procjenjuju ekonomski utjecaj RSV-imunoprofilakse primijenjene u miješanoj populaciji visokorizične dojenčadi i male djece do pet godina starosti (prerano rođeni, sa ili bez bronhopulmonarne displazije, sa ili bez kongenitalne bolesti srca): Garcia-Altes 2010 (21), Joffe 1999 (40) i Lazaro y de Mercado 2007 (63).

Autori studije Wang 2011 (23) navode čitav niz vrijednosti ICER kao rezultat davanja imunizacije djeci različite kronološke dobi (do 2 godine života), različite gestacijske dobi, te sa ili bez komorbiditeta (kronična bolest pluća ili kongenitalna bolest srca). Rezultati studije Wang 2011 (23) prikazani su kao rasponi vrijednosti za sljedeće podskupine od interesa:

- Dojenčad do 6 mjeseci starosti, gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, bez kronične bolesti pluća ili kongenitalne bolesti srca,
- Dojenčad do 6 mjeseci starosti, gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, s kroničnom bolesti pluća,
- Dojenčad do 6 mjeseci starosti, gestacijske dobi više od 35 tjedana, s kongenitalnom bolesti srca,
- Djeca od 6 do 24 mjeseca starosti, gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, bez kronične bolesti pluća ili kongenitalne bolesti srca,
- Djeca od 6 do 24 mjeseca starosti, gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, s kroničnom bolesti pluća,
- Djeca od 6 do 24 mjeseca starosti, gestacijske dobi više od 35 tjedana, s kongenitalnom bolesti srca.

#### 4.1.3. Isključene studije

Od ukupno pet isključenih kliničkih studija, četiri studije nisu bile randomizirana kontrolirana ispitivanja: studija Korbal 2003 (82), studija Martinez 2002 (83), studija Parmigiani 2001 (84) i studija Takeuchi 2002 (85), a jedna nije procjenjivala učinke imunizacije palivizumabom: studija Meissner 1999 (86).

Od ukupno 24 isključene ekonomske studije, većina su bile djelomične ekonomske evaluacije poput analize troškova ili opisa troškova i ishoda: Banerji 2009 (87), Buckley 2010 (88), Chan 2003 (89), Clark 2000 (90), Datar 2012 (91), Farina 2002 (92), Krillov 2010 (93), Lapena Lopez 2003 (94), Lee 2001 (95), Marchetti 1999 (96), Marques 2010 (97),

McCormick 2002 (98), Meberg 2006 (99), Rackham 2005 (100), Reeve 2006 (101), Rodriguez 2008 (102), Vann 2007 (103), Wegner 2004 (104) i Wendel 2010 (105), dvije nisu bile niti analiza troškova i učinkovitosti niti analiza troškova i ukupnog dobitka: Numa 2000 (106) i Shireman 2002 (107), jedna je procjenjivala zajednički učinak RSV-IVIG-a i palivizumaba: Stevens 2000 (108), jedna je bila sustavni pregled ekonomskih evaluacija i nije uključivala primarnu analizu: Strutton 2003 (109), a jedna ekonomska evaluacija: Wang 2008 (110) je naknadno ažurirana i objavljena u novijoj publikaciji (studija Wang 2011 (23)).

## 4.2. Značajke studija

### 4.2.1. Značajke uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja

Za svako od sedam uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja prikupljene su i sažete metodološke značajke, te je procijenjen rizik od pristranosti u studiji:

- studija Abarca 2009 (51)

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>     | <p>Ustroj ispitivanja: 2-godišnja studija s različitim metodologijama u prvoj i drugoj godini. U prvoj godini provedeno je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze I/II s rastućim dozama lijeka. U drugoj godini (druga uzastopna sezona RSV-a) provedeno je randomizirano (1:1), dvostruko-slijepo ispitivanje.</p> <p>Razdoblje uključivanja ispitanika: kasna zima 2004. u SAD-u (prva godina), od svibnja do lipnja 2005. (druga godina).</p> <p>Ispitivački centri: prva godina – SAD (9 centara), Čile (4 centra) i Brazil (3 centra), druga godina – Čile (4 centra) i Brazil (2 centra).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Ispitanici</b> | <p>U prvoj sezoni uključeno je 217 djece:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gestacijske dobi između 32 i 35 tjedana i do 6 mjeseci starosti, ili</li> <li>2) Do 2 godine starosti, s kroničnom bolesti pluća (KBP) od preranog rođenja koja je zahtijevala liječenje ustaljenim ili padajućim dozama diuretika, steroida, ili bronhodilatatora u prethodnih 6 mjeseci.</li> </ol> <p>Djeca su bila isključena ako je bila prisutna hospitalizacija u trenutku uključjenja (osim ako se očekivao otpust tijekom sljedeća 3 dana); hospitalizacija po rođenju dulja od 6 tjedana (za djecu bez KBP) ili dulja od 12 tjedana (za djecu s KBP); kronična terapija kisikom ili mehanička ventilacija u trenutku uključjenja (uključujući CPAP); kongenitalna bolest srca; dokazana infekcija virusom hepatitisa A, B ili C; problemi bubrežne funkcije; disfunkcija jetre; kronični poremećaj s napadajima; imunodeficijencija, ili infekcija HIV-om, ili majka s dokazanom infekcijom; laboratorijski nalaz krvi rađen do 7 dana prije uključjenja pokazuje: urea nitrat u u krvi (BUN) ili kreatinin &gt; 1,5 puta veće vrijednosti od gornje granice normalnih vrijednosti za dob, aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT) &gt; 1,5 puta veće vrijednosti od gornje granice normalnih vrijednosti za dob,</p> |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <p>hemoglobin &lt; 9,5 g/dL, broj bijelih krvnih zrnaca &lt; 4000 stanica/mm<sup>3</sup>, ili broj trombocita &lt; 120 000 pločica/mm<sup>3</sup>; akutna bolest ili progresivni klinički poremećaj; aktivna infekcija, uključujući akutnu infekciju RSV-om; prethodna reakcija na primjenu intravenskog imunoglobulina (IVIG), krvnih pripravaka ili drugih stranih proteina; liječenje palivizumabom; liječenje imunoglobulinskim proizvodima (npr. RSV-IVIG) ili bilo kojim drugim lijekom koji se ispituje, koje je u tijeku ili nedavno završeno (unutar 120 dana); sudjelovanje u bilo kojem drugom kliničkom ispitivanju; ili prethodno sudjelovanje u bilo kojem ispitivanju koje je koristilo imunizaciju protiv RSV-a ili monoklonska protutijela.</p> <p>U drugoj sezoni uključeno je 136 djece (66 u skupini koja je primala motavizumab i 70 u skupini koja je primala palivizumab) koja su u prethodnoj sezoni RSV-a primila <math>\geq 3</math> doze motavizumaba (3 ili 15 mg/kg) i koja su bila do 2 godine starosti pri uključanju.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Intervencije</b>       | <p>Tijekom prve sezone ispitanici su primili između dvije i pet doza motavizumaba (3 ili 15 mg/kg) u razmacima od 30 dana, a broj doza je ovisio o trenutku uključanja u studiju obzirom na sezonu RSV-a. Tijekom druge sezone djeca su bila randomizirana te su primala intramuskularne injekcije motavizumaba (15 mg/kg) ili palivizumaba (15 mg/kg), svakih 30 dana, ukupno 4 ili 5 doza.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ishodi</b>             | <p>Primarni ishodi: štetni događaji i ozbiljni štetni događaji (uz procjenu težine i moguće povezanosti s ispitivanim lijekom).</p> <p>Razdoblje praćenja: od prve injekcije do 30 dana nakon zadnje doze.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Napomene</b>           | <p>Podatci koji su korišteni u analizama obuhvaćaju samo podatke iz druge godine, kada je ispitivanje bilo randomizirano i dvostruko-slijepo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Izvor pristranosti</b> | <b>Procjena rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Tvrdnje koje podupiru procjenu rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Randomizacija             | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Studija je provedena u dvije etape, isprva kao otvoreno ispitivanje motavizumaba, a u sljedećoj sezoni RSV-a djeca su randomizirana 1:1 u skupinu koja je primala motavizumab ili palivizumab. Randomizacijski raspored je stratificiran po ispitivačkom centru u blokovima po 4 ispitanika (str. 268). |
| Prikrivanje razvrstavanja | Nejasan rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tijekom druge sezone RSV-a, razvrstavanje ispitivanih lijekova bilo je dvostruko-slijepo. Samo su neovisni monitor i zaduženi farmaceut imali pristup informacijama o raspodjeli ispitivanih lijekova među ispitanicima. Metoda kojom je prikriveno razvrstavanje lijekova nije objašnjena (str. 268).  |
| Nepotpuno izvještavanje   | Visok rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | U prvoj sezoni uključeno je 217 djece, od kojih je 136 sudjelovalo i u idućoj sezoni, a od kojih je 131 ispitanik (96,3%) završio studiju. Razlozi osipanja ispitanika unutar druge sezone su objašnjeni, međutim razlozi osipanja ispitanika kod prelaska iz prve u drugu sezonu nisu navedeni.        |

|                                                              |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Selektivno izvještavanje                                     | Nizak rizik   | O svim ishodima navedenima u metodama, postoje navodi i u rezultatima. Štetni događaji su opisani onako kako se o njima izvještavalo, s jasnim kriterijima za ozbiljne štetne događaje.                                                                                              |
| Ostali izvori pristranosti                                   | Nejasan rizik | Ovu studiju je sponzorirala tvrtka MedImmune. Jedan zaposlenik tvrtke sudjelovao je u analizi podataka, a nekoliko autora je primilo istraživačke stipendije ili su bili zaposlenici/konzultanti tvrtke (str. 267, 272).                                                             |
| Prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika | Nejasan rizik | Raspodjela ispitivanih lijekova bila je dvostruko-slijepa, a samo su neovisni monitor i zaduženi farmaceut imali pristup informacijama o razvrstavanju lijekova među ispitanicima. Međutim, nije objašnjeno na koji su način prikriveni podatci o raspodjeli lijekova (str. 268).    |
| Prikrivanje procjene ishoda                                  | Nejasan rizik | Ovo je studija podnošljivosti i sigurnosti primjene lijeka, s otvorenim karakterom u prvoj sezoni. Detalji o procesu monitoriranja navedeni su za obje sezone, međutim, ostaje nejasno da li su ocjenjivači imali informacije o tipu intervencije koju je primio pojedini ispitanik. |

- studija Carbonell-Estrany 2010 (19)

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>     | <p>Ustroj ispitivanja: randomizirano (1:1), dvostruko-slijepo, palivizumab-kontrolirano ispitivanje faze III o ne-inferiornosti.</p> <p>Razdoblje uključivanja ispitanika: između studenog 2004. i svibnja 2006. tijekom 2 sezone RSV-a u sjevernoj hemisferi i 1 sezone u južnoj hemisferi.</p> <p>Ispitivački centri: 347 centara u 24 zemlje.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Ispitanici</b> | <p>Uključeno je 6635 prerano rođene djece (3329 u skupini koja je primala motavizumab i 3306 u skupini koja je primala palivizumab) gestacijske dobi 35 tjedana ili manje:</p> <p>1) Do 2 godine starosti, s kroničnom bolesti pluća (KBP) koja je zahtijevala medicinsku skrb tijekom posljednjih 6 mjeseci prije randomizacije, ili</p> <p>2) Do 6 mjeseci starosti u trenutku uključivanja.</p> <p>Kriteriji isključenja: hospitalizacija u trenutku randomizacije (osim ako se očekivao otpust tijekom sljedećih 10 dana); mehanička ventilacija ili druga mehanička potpora; očekivani životni vijek &lt; 6 mjeseci; aktivna infekcija RSV-om; prisutni bubrežni ili jetreni kronični napadaji, neurološka nestabilnost ili hemodinamski značajna kongenitalna bolest srca; imunodeficijencija; liječenje palivizumabom ili RSV-intravenskim imunoglobulinom tijekom posljednja 3 mjeseca prije randomizacije ili očekivana primjena tijekom trajanja studije; primanje RSV-cjepiva; i</p> |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | sudjelovanje u bilo kojem drugom kliničkom ispitivanju.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Intervencije</b>       | Ispitanici su primali intramuskularne injekcije motavizumaba (15 mg/kg) ili palivizumaba (15 mg/kg) u razmacima od 30 dana, ukupno 5 doza.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ishodi</b>             | <p>Primarni ishodi: hospitalizacija ili smrt zbog infekcije RSV-om.</p> <p>Primarni ishod učinkovitosti bio je dosegnut kada je dijete imalo pozitivan test na RSV i bilo hospitalizirano zbog respiratornih simptoma, ili kada je imalo novi događaj RSV-pozitivne bolesti donjih dišnih puteva s pogoršanjem u respiratornom statusu za vrijeme dok je već bilo u bolnici, ili kada je nastupila smrt uzrokovana RSV-om.</p> <p>Sekundarni ishodi: ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva bilo kojeg uzroka ili specifična za RSV, učestalost i incidencija ambulantno liječene upale srednjeg uha, učestalost propisivanja antibiotika za infekcije donjih dišnih puteva i upalu srednjeg uha, štetni događaji i ozbiljni štetni događaji (uz procjenu težine i povezanosti s lijekom), razvoj protutijela protiv motavizumaba, serumska koncentracija motavizumaba.</p> <p>Razdoblje praćenja: 150 dana nakon randomizacije; pojedino dijete je sudjelovalo u samo jednoj sezoni.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Napomene</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Izvor pristranosti</b> | <b>Procjena rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Tvrdnje koje podupiru procjenu rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Randomizacija             | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Djeca su randomizirana 1:1 koristeći sustav interaktivnog govornog automata, u skupinu koja je primala motavizumab ili palivizumab. Randomizacijski raspored je stratificiran po ispitivačkom centru i po dijagnozi (str. e36).                                                                                                                                                  |
| Prikrivanje razvrstavanja | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Svim djelatnicima u svim ispitivačkim centrima prikrivena je informacija o raspodjeli ispitivanih lijekova. Motavizumab i palivizumab isporučeni su u jednakim bočicama u šifriranim setovima (str. e36).                                                                                                                                                                        |
| Nepotpuno izvještavanje   | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Stope osipanja ispitanika bile su jednake u obje skupine (1,8%), uz navođenje razloga osipanja. Populacija ITT uključivala je sve randomizirane ispitanike. U analizu sigurnosti lijeka uključena je populacija ispitanika koji su primili bilo koju količinu ispitivanog lijeka i imali bar jedan posjet pri kojem se promatrala sigurnost i podnošljivost terapije (str. e37). |
| Selektivno izvještavanje  | Visok rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studija ukupno uključuje 6635 ispitanika iz 347 centara u 24 zemlje, dok je ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva procijenjena samo kod djece iz 133 centara (str. e38). Moguće je da se radi o izračunu veličine uzorka na str. e37, međutim, ostaje nejasno kako su centri izabrani, te je moguće da je bilo                                                      |

|                                                              |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |             | pristranosti prema centrima s boljim ishodima. Standardne devijacije za kontinuirane podatke nisu navedene (str. e46).                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ostali izvori pristranosti                                   | Visok rizik | Ovu studiju je sponzorirala tvrtka MedImmune. Svi autori su primili financijsku naknadu ili su zaposlenici tvrtke (str. e35). Razlike u laboratorijskim metodama korištenima za dokazivanje prisutnosti RSV-a navedene su u dokumentima FDA-a kao značajan metodološki izvor pristranosti (koji dovodi do povoljnijih rezultata kod primjene motavizumaba). |
| Prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika | Nizak rizik | Lijekovi su isporučeni u jednakim bočicama u šifriranim setovima. Svim djelatnicima u svim ispitivačkim centrima prikrivena je informacija o raspodjeli ispitivanih lijekova (str. e36).                                                                                                                                                                    |
| Prikrivanje procjene ishoda                                  | Nizak rizik | Svim djelatnicima u svim ispitivačkim centrima prikrivena je informacija o raspodjeli ispitivanih lijekova (str. e36).                                                                                                                                                                                                                                      |

- studija Feltes 2003 (17)

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>     | <p>Ustroj ispitivanja: randomizirano (1:1), dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano, multicentrično ispitivanje.</p> <p>Razdoblje uključivanja ispitanika: 4 uzastopne sezone RSV-a od 1998. do 2002.</p> <p>Ispitivački centri: 76 centara – SAD (47 centara), Kanada (6 centara), Švedska (3 centra), Njemačka (4 centra), Poljska (6 centara), Francuska (4 centra) i UK (6 centara).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Ispitanici</b> | <p>Uključeno je 1287 djece (639 u skupinu koja je primala palivizumab i 648 u skupinu koja je primala placebo) s kongenitalnom bolesti srca (KBS) i:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Do 2 godine starosti u trenutku randomizacije,</li> <li>2) S dokumentiranom hemodinamski značajnom KBS (po procjeni ispitivača), i</li> <li>3) S neoperiranom ili djelomično korigiranom KBS.</li> </ol> <p>Kriteriji isključenja: nestabilan srčani ili respiratorni status, uključujući teška srčana oštećenja kod kojih se ne predviđa preživljenje ili za koja se planira ili očekuje transplantacija srca; hospitalizacija (osim ako se očekuje otpust tijekom sljedećeg 21 dana); operacija srca predviđena za sljedeća 2 tjedna od randomizacije; potreba za mehaničkom ventilacijom, ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO), kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka u dišnom putu (CPAP) ili drugim tipom respiratorne ili kardijalne mehaničke potpore; povezane ne-srčane anomalije ili disfunkcije krajnjih organa koje rezultiraju očekivanim preživljenjem kraćim od 6 mjeseci ili nestabilnim abnormalnostima funkcija krajnjih organa.</p> |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                             |  |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                           | <p>Dodatni kriteriji isključenja: infekcija HIV-om; akutna infekcija RSV-om ili druge akutne infekcije ili bolesti; prethodno primanje palivizumaba ili drugih monoklonskih protutijela; primanje pripravaka koji se ispituju u posljednja 3 mjeseca (osim onih koji se uobičajeno koriste tijekom operacije srca ili u ranoj post-operativnoj njezi, poput dušikovog monoksida); sudjelovanje u drugim kliničkim ispitivanjima lijekova ili bioloških pripravaka; primanje intravenskog imunoglobulina (IVIG), uključujući RSV-IVIG, tijekom 3 mjeseca koja su prethodila randomizaciji, ili očekivana upotreba IVIG-a, RSV-IVIG-a ili palivizumaba tijekom trajanja studije. Djeca s nekomplikiranim atrijskim ili ventrikularnim septalnim defektom, ili s perzistentnim arterijskim duktusom su isključena.</p> <p>Djeca sa sljedećim anatomskim dijagnozama svrstana su u cijanotičnu skupinu: pulmonalna atrezija s ventrikularnim septalnim defektom, pulmonalna atrezija s intaktnim septumom, Fallotova tetrađa, jedna klijetka uključujući hipoplastično lijevo ili desno srce, trikuspidalna atrezija, desna klijetka s transponiranim velikim arterijama, Ebsteinova anomalija, ili D-transpozicija velikih arterija sa/bez ventrikularnog septalnog defekta, sa/bez plućne stenoze.</p> <p>Ostala djeca su svrstana u „drugu“ (acijanotičnu) skupinu.</p>       |                                                                                                                                                                                                             |  |
| <b>Intervencije</b>       | <p>Ispitanici su primali intramuskularne injekcije palivizumaba (15 mg/kg) ili jednakog volumena placeba u razmacima od 30 dana, ukupno 5 doza.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                             |  |
| <b>Ishodi</b>             | <p>Primarni ishodi: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, uključujući primarnu i bolničku RSV-hospitalizaciju.</p> <p>Primarna RSV-hospitalizacija je definirana kao hospitalizacija zbog akutne kardiorespiratorne bolesti kod koje je antigen test na RSV bio pozitivan 48 sati prije ili poslije prijema u bolnicu. Smrt koja se dogodila izvan bolnice, a koja se mogla povezati s RSV-om, također je smatrana ishodom primarne RSV-hospitalizacije. Bolnička RSV-hospitalizacija je definirana kao hospitalizacija kod koje su hospitalizirani bolesnici imali objektivnu mjeru pogoršanja kardiorespiratornog statusa, prijavljenu kao ozbiljan štetni događaj, i kod kojih je antigen test na RSV bio pozitivan.</p> <p>Sekundarni ishodi: broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om, broj dana u bolnici s povećanom terapijom kisikom, incidencija i broj dana intenzivne njege zbog infekcije RSV-om, incidencija i broj dana mehaničke ventilacije zbog infekcije RSV-om, koncentracija palivizumaba u serumu, prosječna koncentracija palivizumaba prije druge i pete doze, štetni događaji i ozbiljni štetni događaji (uz procjenu težine i moguće povezanosti s ispitivanim lijekom).</p> <p>Razdoblje praćenja: 150 dana nakon randomizacije (30 dana nakon zadnje planirane injekcije); pojedino dijete je sudjelovalo u samo jednoj sezoni.</p> |                                                                                                                                                                                                             |  |
| <b>Napomene</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                             |  |
| <b>Izvor pristranosti</b> | <b>Procjena rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Tvrdnje koje podupiru procjenu rizika</b>                                                                                                                                                                |  |
| Randomizacija             | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Randomizacija je provedena koristeći računalno generirani randomizacijski niz koji je bio stratificiran po ispitivačkom centru kako bi se smanjio utjecaj razlika u kliničkoj praksi i razlika u anatomskim |  |

|                                                              |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |               | lezijama u ispitanika. Ispitanici su randomizirani centralno, koristeći sustav interaktivnog govornog automata (str. 533).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Prikrivanje razvrstavanja                                    | Nizak rizik   | Djeca su randomizirana 1:1 u skupinu koja je primala ili palivizumab ili placebo jednakog volumena i izgleda. Lijekovi su isporučeni u šifriranim bočicama i izdani u štrcaljkama koje nisu odavale sadržaj. Randomizacija je provedena centralno, koristeći sustav interaktivnog govornog automata (str. 533).                                                                                                    |
| Nepotpuno izvještavanje                                      | Nizak rizik   | 95,6% ispitanika u skupini koja je primala palivizumab i 95,5% ispitanika u skupini koja je primala placebo završili su studiju, a 93% i 91,8% ispitanika po skupinama primilo je svih 5 injekcija. Svi randomizirani ispitanici uključeni su u analize učinkovitosti i sigurnosti, a ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu lijeka uključeni su u analizu koncentracije palivizumaba u serumu (str. 534). |
| Selektivno izvještavanje                                     | Visok rizik   | Svi primarni i sekundarni ishodi, kao i svi podaci o štetnim događajima, uključeni su u izvještaj o rezultatima. Štetni događaji su kategorizirani, a ispitivač, od kojeg su prikriveni podaci o raspodjeli lijeka, procijenio je moguću povezanost događaja s ispitivanim lijekom (str. 534). Standardne devijacije za kontinuirane podatke nisu navedene (str. 536).                                             |
| Ostali izvori pristranosti                                   | Nejasan rizik | Ovu studiju je sponzorirala tvrtka MedImmune, a nekoliko zaposlenika tvrtke doprinijelo je provedbi studije (str. 532, 538).                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika | Nizak rizik   | Palivizumab i placebo su jednako izgledali, a isporučeni su u šifriranim bočicama i izdani u štrcaljkama koje nisu odavale sadržaj (str. 533).                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Prikrivanje procjene ishoda                                  | Nizak rizik   | Ovo je dvostruko-slijepa studija s dobrim randomizacijskim protokolom. Štetni događaji su kategorizirani i procijenjena je njihova povezanost s lijekom, uz prikrivanje informacija o lijeku koji je primio pojedini ispitanik (str. 534).                                                                                                                                                                         |

- studija Feltes 2011 (39)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | <p>Ustroj ispitivanja: randomizirano (1:1), dvostruko-slijepo, palivizumab-kontrolirano ispitivanje faze II.</p> <p>Razdoblje uključivanja ispitanika: 2 sezone RSV-a – 2005./2006. i 2007./2008.</p> <p>Ispitivački centri: prva sezona – Sjeverna Amerika (51 centar), zemlje Europske Unije (56 centara) i ostatak svijeta (27 centara), druga sezona – Sjeverna Amerika (37 centara), zemlje Europske Unije (48 centara) i ostatak svijeta (15 centara).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ispitanici</b>   | <p>Uključeno je 1236 djece (624 u skupinu koja je primala motavizumab i 612 u skupinu koja je primala palivizumab) do 2 godine starosti i s dokumentiranom hemodinamski značajnom KBS: nekorrigirana ili potpomognuta cijanotična KBS, ili acijanotična KBS povezana s dokumentiranom plućnom hipertenzijom (plućni arterijski sistolički tlak <math>\geq 40</math> mm Hg), i/ili s potrebom za dnevnim liječenjem kako bi se kontroliralo kongestivno zatajenje srca.</p> <p>Kriteriji isključenja: nestabilan srčani ili respiratorni status, uključujući teška srčana oštećenja kod kojih se ne predviđa preživljenje ili za koja se planira ili očekuje transplantacija srca; hospitalizacija (osim ako se očekuje otpust tijekom sljedećeg 21 dana); operacija srca predviđena za sljedeća 2 tjedna od randomizacije; potreba za mehaničkom ventilacijom, ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (ECMO), kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka u dišnom putu (CPAP) ili drugim tipom respiratorne ili kardijalne mehaničke potpore; povezane ne-srčane anomalije ili disfunkcije krajnjih organa koje rezultiraju očekivanim preživljenjem kraćim od 6 mjeseci ili nestabilnim abnormalnostima funkcija krajnjih organa; akutna respiratorna bolest ili druge akutne infekcije ili bolesti (bolesnici s respiratornim simptomima testirani su i isključeni prije randomizacije, ako su se pokazali RSV pozitivni); kronični napad ili neurološki poremećaj; imunodeficijencija; majka s infekcijom HIV-om (osim ako je dijete HIV negativno); poznata alergija na neki imunoglobulinski pripravak; primanje poliklonskog protutijela ili palivizumaba u posljednja 3 mjeseca prije randomizacije; korištenje pripravaka koji se ispituju, osim onih koji se uobičajeno koriste tijekom operacije srca ili u ranoj post-operativnoj njezi; ili sudjelovanje u drugim kliničkim ispitivanjima.</p> <p>Djeca s cijanotičnom KBS uključivala su djecu s uobičajenim cijanotičnim srčanim lezijama. Djeca koja nisu imala neku od dijagnoza koja bi ih svrstavala u cijanotičnu skupinu, bila su svrstana u „drugu“ skupinu, za koju se očekivalo da je u velikoj mjeri sačinjena od djece s acijanotičnim lezijama.</p> |
| <b>Intervencije</b> | <p>Ispitanici su primali intramuskularne injekcije motavizumaba (15 mg/kg) ili palivizumaba (15 mg/kg) u razmacima od 30 dana, ukupno 5 doza.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Ishodi</b>       | <p>Primarni ishodi: štetni događaji i ozbiljni štetni događaji (uz procjenu težine i povezanosti s ispitivanim lijekom).</p> <p>Sekundarni ishodi: incidencija RSV-hospitalizacije, ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva RSV-om (samo za ispitanike u drugoj sezoni).</p> <p>RSV-hospitalizacija je definirana kao hospitalizacija zbog srčanih ili</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | respiratornih simptoma praćena pozitivnim testom na RSV, ili novi događaj RSV-pozitivne bolesti donjih dišnih puteva s pogoršanjem u respiratornom statusu za vrijeme boravka u bolnici, ili smrt uzrokovana infekcijom RSV-om. Ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva RSV-om podrazumijevala je ambulantno dijagnosticiranu bolest donjih dišnih puteva praćenu pozitivnim testom na RSV.<br>Razdoblje praćenja: 150 dana nakon randomizacije (30 dana nakon zadnje doze lijeka); pojedino dijete je sudjelovalo samo u jednoj sezoni. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Napomene</b>            | Kriteriji uključenja i isključenja bolesnika u ovom ispitivanju u skladu su s kriterijima u studiji <u>Feltes 2003</u> (17).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Izvor pristranosti</b>  | <b>Procjena rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Tvrdnje koje podupiru procjenu rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Randomizacija              | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ispitanici su randomizirani 1:1 koristeći sustav interaktivnog govornog automata. Randomizacijski raspored je stratificiran po ispitivačkom centru i po prisutnosti cijanotične KBS (str. 187).                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Prikrivanje razvrstavanja  | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Motavizumab i palivizumab su isporučeni u jednakim bočicama u šifriranim setovima. Randomizacija je provedena centralno. Svim djelatnicima u studiji prikrivena je informacija o raspodjeli ispitivanih lijekova (str. 187).                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nepotpuno izvještavanje    | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Stopa osipanja ispitanika je bila podjednaka u obje skupine, a razlozi osipanja su navedeni u dodatnim materijalima. Populacija ITT uključivala je sve randomizirane ispitanike. U analizu sigurnosti lijeka uključena je populacija ispitanika koji su primili bilo koju količinu ispitivanog lijeka i imali bar jedan posjet pri kojem se promatrala sigurnost i podnošljivost terapije (str. 187).                                                                                 |
| Selektivno izvještavanje   | Visok rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | O štetnim događajima se izvještavalo onako kako se na njih nailazilo, uz procjenu težine i povezanosti s ispitivanim lijekom. Ispitivačima su bile prikrivene informacije o raspodjeli lijeka (str. 187). O svim ishodima navedenima u metodama, postoje navodi i u rezultatima. Ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva procijenjena je samo kod djece u drugoj sezoni, bez objašnjenja takve odluke i bez navođenja ukupnog broja randomiziranih bolesnika u podskupini. |
| Ostali izvori pristranosti | Nejasan rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ovu studiju je sponzorirala tvrtka MedImmune (str. 186). Zaposlenici tvrtke bili su uključeni u ustroj studije, prikupljanje, analizu i interpretaciju                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                              |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |               | podataka, te u pisanje članka. Nekoliko autora su zaposlenici/konzultanti/predavači tvrtke.                                                                                                                                                                                                   |
| Prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika | Nizak rizik   | Motavizumab i palivizumab su isporučeni u jednakim bočicama u šifriranim setovima. Svim djelatnicima u studiji prikrivena je informacija o raspodjeli ispitivanih lijekova (str. 187).                                                                                                        |
| Prikrivanje procjene ishoda                                  | Nejasan rizik | Studija nije imala dovoljnu statističku snagu da bi se mogla smatrati samostalnom studijom učinkovitosti. Međutim, autori navode rezultate djelotvornosti (str. 189) uz opasku da su unatoč statistički nedostatnoj snazi njihovi rezultati u skladu s rezultatima iz prethodnih ispitivanja. |

- studija Fernandez 2010 (52)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | <p>Ustroj ispitivanja: randomizirano (1:1:1), dvostruko-slijepo, unakrsno ispitivanje faze II.</p> <p>Razdoblje uključivanja ispitanika: od travnja 2006. do veljače 2007.</p> <p>Ispitivački centri: 18 centara – Čile (7 centara), Novi Zeland (5 centara) i Australija (6 centara).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Ispitanici</b>   | <p>Uključeno je 260 nedonošene djece (83 u skupinu motavizumab/palivizumab, 84 u skupinu palivizumab/motavizumab i 93 u skupinu koja je primala samo motavizumab):</p> <p>1) Gestacijske dobi <math>\leq 35</math> tjedana i kronološke dobi <math>\leq 6</math> mjeseci u trenutku uključivanja u studiju, ili</p> <p>2) Do 2 godine starosti u trenutku uključivanja, s dijagnozom kronične bolesti pluća od nedonošenosti koja je zahtijevala medicinsku skrb tijekom posljednjih 6 mjeseci prije randomizacije.</p> <p>Uključena djeca su morala biti dobrog zdravlja u trenutku ulaska u studiju.</p> <p>Kriteriji isključenja: hospitalizacija (osim ako se otpust očekivao tijekom sljedećih 10 dana); kronična terapija kisikom ili bilo koji oblik respiratorne potpore; značajna kongenitalna bolest srca; dokazana infekcija virusom hepatitisa A, B ili C, ili HIV-om; akutna bolest, uključujući akutnu infekciju RSV-om; pogoršana funkcija bubrega, disfunkcija jetre, kronični poremećaj s napadajima ili imunodeficijencija; sumnja na ozbiljne alergijske ili imunosne reakcije povezane s prethodnim korištenjem imunoglobulina, krvnih pripravaka ili drugih stranih proteina; aktivno ili nedavno završeno primanje imunoglobulina, palivizumaba ili bilo kojeg pripravka koji se ispituje (unutar 120 dana).</p> |
| <b>Intervencije</b> | <p>Ispitanici su primali intramuskularne injekcije motavizumaba (15 mg/kg) ili palivizumaba (15 mg/kg) u razmacima od 30 dana, ukupno 5 doza, na sljedeći način:</p> <p>1) 2 doze motavizumaba, pa 3 doze palivizumaba – M/P skupina;</p> <p>2) 2 doze palivizumaba, pa 3 doze motavizumaba – P/M skupina;</p> <p>3) 5 doza motavizumaba – kontrola.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| <b>Ishodi</b>                                                | <p>Primarni ishodi: štetni događaji, ozbiljni štetni događaji i laboratorijske procjene.</p> <p>Napravljena je procjena težine štetnog događaja i moguće povezanosti s ispitivanim lijekom, kao i procjena spada li štetni događaj u ozbiljne štetne događaje.</p> <p>Sekundarni ishodi: razvoj protutijela protiv lijeka i prosječna koncentracija motavizumaba i palivizumaba u serumu.</p> <p>Razdoblje praćenja: 150 dana nakon randomizacije (30 dana nakon zadnje planirane doze).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Napomene</b>                                              | <p>Ovo je unakrsna studija u kojoj se prijelaz s terapije na terapiju dogodio nakon druge doze ispitivanog lijeka. Podatci koje su uvršteni u analizu obuhvaćaju samo rezultate dobivene nakon 2 doze, prije unakrsne zamjene.</p>                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Izvor pristranosti</b>                                    | <b>Procjena rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Tvrdnje koje podupiru procjenu rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Randomizacija                                                | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Djeca su randomizirana 1:1:1 (stratifikacija po ispitivačkom centru) koristeći automatizirani randomizacijski sustav (str. 2).                                                                                                                                                                                               |
| Prikrivanje razvrstavanja                                    | Nejasan rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ovo je randomizirana, dvostruko-slijepa studija (str. 2). Metoda kojom je prikrivena raspodjela lijeka nije navedena.                                                                                                                                                                                                        |
| Nepotpuno izvještavanje                                      | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 94,6% ispitanika primilo je svih 5 doza lijeka, a 92,7% ispitanika završilo je ispitivanje. Razlozi osipanja su navedeni (str. 5). U analizu sigurnosti lijeka uključeni su svi randomizirani ispitanici koji su primili lijek i imali bar jedan posjet pri kojem se promatrala sigurnost i podnošljivost terapije (str. 4). |
| Selektivno izvještavanje                                     | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | O svim ishodima navedenima u metodama, autori su izvijestili i u rezultatima. Štetni događaji su opisani onako kako se s njima susretalo, uz procjenu težine, povezanosti s ispitivanim lijekom i da li zadovoljavaju kriterij ozbiljnih štetnih događaja (str. 3).                                                          |
| Ostali izvori pristranosti                                   | Nejasan rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ovu studiju je sponzorirala tvrtka MedImmune (str. 12). Svi autori su primili istraživačku stipendiju/financijsku naknadu ili su bili zaposlenici tvrtke. Tvrtka je sudjelovala u ustroju studije, analizi i interpretaciji rezultata.                                                                                       |
| Prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika | Nejasan rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Metoda kojom je prikrivena raspodjela lijeka nije navedena.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Prikrivanje procjene ishoda                                  | Nejasan rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Metoda kojom je prikrivena raspodjela lijeka nije navedena.                                                                                                                                                                                                                                                                  |

- studija IMpact-RSV 1998 (18)

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                          |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>             | Ustroj ispitivanja: randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano ispitivanje faze III.<br>Razdoblje uključivanja ispitanika: sezona 1996./1997.<br>Ispitivački centri: 139 centara – SAD (119 centara), UK (11 centara) i Kanada (9 centara).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                          |
| <b>Ispitanici</b>         | Uključeno je 1502 djece (1002 u skupinu koja je primala palivizumab i 500 u skupinu koja je primala placebo):<br>1) Gestacijske dobi 35 tjedana ili manje i do 6 mjeseci starosti, ili<br>2) Do 2 godine starosti, s kliničkom dijagnozom bronhopulmonarne displazije (BPD), i s liječenjem u tijeku (terapija kisikom, steroidi, bronhodilatatori ili diuretici primljeni u posljednjih 6 mjeseci).<br>Kriteriji isključenja: hospitalizacija u trenutku uključivanja čije je predviđeno trajanje dulje od 30 dana; mehanička ventilacija u trenutku uključivanja; očekivani životni vijek kraći od 6 mjeseci; aktivna ili nedavna infekcija RSV-om; poznata disfunkcija jetre ili bubrega, poremećaj s napadajima, imunodeficijencija ili alergija na pripravke IgG; primanje RSV-imunoglobulina tijekom posljednja 3 mjeseca; ili prethodno primanje palivizumaba, monoklonskih protutijela, cjepiva protiv RSV-a ili drugih pripravaka koji se ispituju. Djeca s kongenitalnom bolesti srca su isključena, osim djece s perzistentnim arterijskim duktusom te nekomplikiranim ili hemodinamski neznačajnim septalnim defektom. |                                                                                                                          |
| <b>Intervencije</b>       | Ispitanici su primali intramuskularne injekcije palivizumaba (15 mg/kg) ili jednakog volumena placeba, svakih 30 dana, ukupno 5 doza.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                          |
| <b>Ishodi</b>             | Primarni ishod: hospitalizacija s potvrđenom infekcijom RSV-om.<br>Primarni ishod je dosegnut u sljedećim slučajevima:<br>1) Dijete je hospitalizirano s respiratornom bolesti i RSV-test respiratornog sekreta je pozitivan, ili<br>2) Dijete koje je prethodno hospitalizirano, ne zbog RSV-bolesti, bude pozitivno na RSV-testu i ima najmanje 3 boda na ljestvici respiratorne bolesti, uz povećanje za minimalno 1 u odnosu na posljednji posjet prije bolesti.<br>Sekundarni ishodi: broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om, broj dana u bolnici s povećanom terapijom kisikom, broj dana u bolnici s umjerenom/teškom bolesti donjih dišnih puteva, incidencija i broj dana intenzivne njege i mehaničke ventilacije, incidencija hospitalizacije nevezane uz infekciju RSV-om, incidencija upale srednjeg uha, štetni događaji (uz procjenu težine i moguće povezanosti s ispitivanim lijekom).<br>Razdoblje praćenja: 150 dana nakon randomizacije (30 dana nakon zadnje planirane injekcije).                                                                                                              |                                                                                                                          |
| <b>Napomene</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                          |
| <b>Izvor pristranosti</b> | <b>Procjena rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Tvrdnje koje podupiru procjenu rizika</b>                                                                             |
| Randomizacija             | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Djeca su randomizirana centralno 2:1 (palivizumab:placebo), koristeći sustav interaktivnog govornog automata (str. 532). |
| Prikrivanje razvrstavanja | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ispitanici su randomizirani u skupinu koja                                                                               |

|                                                              |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |               | je primala palivizumab ili skupinu koja je primala placebo jednakog volumena i izgleda. Palivizumab i placebo su isporučeni u obliku praha u šifriranim bočicama, i izdani u štrcaljkama koje nisu odavale sadržaj (str. 532).                                                                                                                              |
| Nepotpuno izvještavanje                                      | Nizak rizik   | 99% ispitanika završilo je ispitivanje, a svih 5 injekcija primilo je 94% ispitanika koji su primali placebo te 92% ispitanika koji su primali palivizumab. Svi randomizirani ispitanici uključeni su u analizu sigurnosti i učinkovitosti (str. 532, 533).                                                                                                 |
| Selektivno izvještavanje                                     | Visok rizik   | Primarni i sekundarni ishodi navedeni u metodama na str. 532 iskazani su i u rezultatima na str. 533 i 534. Štetni događaji su opisani onako kako se s njima susretalo u obje skupine (str. 534). Standardne devijacije za kontinuirane podatke nisu navedene (str. 533, 534).                                                                              |
| Ostali izvori pristranosti                                   | Nejasan rizik | Zaposlenici tvrtke MedImmune doprinijeli su provedbi studije i sudjelovali u pripremi članka (str. 537).                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika | Nizak rizik   | Ispitanici su centralno randomizirani, te su primali ili palivizumab ili placebo u jednakom volumenu i jednakog izgleda (str. 532).                                                                                                                                                                                                                         |
| Prikrivanje procjene ishoda                                  | Nizak rizik   | Procjenu povezanosti štetnog događaja s ispitivanim lijekom napravili su ispitivači kojima je prikrivena informacija o raspodjeli ispitivanih lijekova među ispitanicima (str. 534). Bodovi na ljestvici respiratorne bolesti izračunati su za sve ispitanike, i svi ispitanici su praćeni 150 dana, neovisno o količini lijeka koju su primili (str. 532). |

- studija Subramanian 1998 (50)

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>     | Ustroj ispitivanja: randomizirano (2:1), dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze I/II s rastućim dozama lijeka. Razdoblje uključivanja ispitanika: sezona RSV-a 1995./1996. Ispitivački centri: 10 centara (lokacije nisu navedene).                                                                                                                                                                                             |
| <b>Ispitanici</b> | Uključeno je 62 djece (42 u skupinu koja je primala palivizumab i 20 u skupinu koja je primala placebo):<br>1) Gestacijske dobi 35 tjedana ili manje i do 6 mjeseci starosti, ili<br>2) Do 2 godine starosti s bronhopulmonarnom displazijom.<br>Kriteriji isključenja: mehanička ventilacija u trenutku uključivanja; očekivani životni vijek < 1 godine; problemi bubrežne funkcije, disfunkcija jetre, kronični poremećaj s napadajima ili imunodeficijencija; |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | urea nitrat u u krvi (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza ili bilirubin > 1,5 puta veće vrijednosti od gornje granice normalnih vrijednosti za dob; hemoglobin < 9,0 g/dL; broj bijelih krvnih zrnaca < 2 000 stanica/mm <sup>3</sup> ; broj trombocita < 110 000 pločica/mm <sup>3</sup> ; abnormalne serumske vrijednosti IgG, IgM i IgA, pozitivni nalaz površinskih antigena hepatitisa B, protutijela na hepatitis C ili protutijela na HIV (osim ako je dokazano da ne postoji infekcija HIV-om); potreba za terapijom kisikom > 30% FiO <sub>2</sub> ili > 1,5 L/min; akutna bolest ili progresivni klinički poremećaj, uključujući akutnu infekciju RSV-om; prethodna reakcija na primjenu intravenskog imunoglobulina (IVIG), krvnih pripravaka ili drugih stranih proteina; liječenje IVIG-om ili drugim imunoglobulinskim proizvodima tijekom prethodna 2 mjeseca; liječenje bilo kojim drugim lijekom koji se ispituje ili sudjelovanje u bilo kojem kliničkom ispitivanju pripravaka protiv RSV-a; ili očekivano odustajanje bolesnika prije kraja ispitivanja. |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Intervencije</b>       | Ispitanici su primali intravenske infuzije palivizumaba (3, 10 ili 15 mg/kg) ili jednakog volumena placeba, svakih 30 dana (od - 3 do + 7 dana), ukupno do 5 doza.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ishodi</b>             | Primarni ishodi: štetni događaji (uz procjenu težine, ozbiljnosti i moguće povezanosti s ispitivanim lijekom).<br>Sekundarni ishodi: učestalost i težina infekcije RSV-om.<br>Dijete za koje su obitelj ili liječnik procijenili da ima respiratornu infekciju, ili koje ima 2 ili više novih respiratornih simptoma (prehlada, povišena temperatura, kašalj, hripanje, interkostalne retrakcije ili otvaranje nosnica), ili koje pokazuje pogoršanje postojećeg respiratornog stanja, testirano je na antigene RSV-a kako bi se dokazala infekcija RSV-om. Ako je dijete bilo hospitalizirano zbog RSV-bolesti, pregledavano je svaki dan do otpusta.<br>Razdoblje praćenja: 150 dana (30 dana nakon zadnje infuzije).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Napomene</b>           | U ovoj studiji ispitivane su rastuće doze lijeka. Podatci uvršteni u analizu obuhvaćaju samo rezultate dobivene za dozirni režim od 15 mg/kg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Izvor pristranosti</b> | <b>Procjena rizika</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Tvrdnje koje podupiru procjenu rizika</b>                                                                                                                                    |
| Randomizacija             | Nejasan rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ispitanici su centralno randomizirani 1:2 (placebo:MEDI-493, za svaku dozu lijeka). Metoda razvoja randomizacijskog niza nije objašnjena (str. 111).                            |
| Prikrivanje razvrstavanja | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Lijek (palivizumab ili placebo) je isporučen iz bolničke ljekarne u štrcaljki koja se nalazila u plastičnoj vrećici, koja nije otkrivala sadržaj (str. 111, 112).               |
| Nepotpuno izvještavanje   | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Svi randomizirani ispitanici koji su primili ispitivani lijek uključeni su u analize. 91,9% ispitanika završilo je studiju. Razlozi osipanja ispitanika su navedeni (str. 112). |
| Selektivno izvještavanje  | Nizak rizik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Svi ishodi navedeni u metodama, iskazani su i u rezultatima. Korištena je ljestvica respiratorne bolesti i štetni događaji su opisani onako kako se s njima susretalo,          |

|                                                              |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |               | uz procjenu povezanosti s ispitivanim lijekom od strane ispitivača koji nisu imali pristup informacijama o raspodjeli lijekova (str. 111).                                                                                                                                                                                                |
| Ostali izvori pristranosti                                   | Nejasan rizik | Nekoliko autora studije su zaposlenici tvrtke MedImmune (str. 110).                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika | Nizak rizik   | Informacije o raspodjeli ispitivanih lijekova su prikrivene. Lijek je isporučen iz bolničke ljekarne u štrcaljki koja se nalazila u plastičnoj vrećici, koja nije odavala sadržaj. Odbor za praćenje sigurnosti imao je moć da prema potrebi razotkrije raspodjelu lijeka među ispitanicima, međutim, do toga nije došlo (str. 111, 112). |
| Prikrivanje procjene ishoda                                  | Nizak rizik   | Ishodi su procijenjeni od strane ispitivača koji nisu imali informacije o raspodjeli lijekova među ispitanicima. Monitor je u slučaju jednog ispitanika koji je preminuo razotkrio dodijeljeni lijek, a pokazalo se da je primao placebo (str. 111, 112).                                                                                 |

#### 4.2.2. Značajke isključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja

Iz sustavnog pregleda je isključeno pet randomiziranih kontroliranih ispitivanja zbog sljedećih razloga:

- studija Korbal 2003 (82) – retrospektivna analiza, a ne randomizirano kontrolirano ispitivanje,
- studija Martinez 2002 (83) – ispitivanje s povijesnom kontrolom, a ne randomizirano kontrolirano ispitivanje,
- studija Meissner 1999 (86) – ispitivani proizvod SB 209763 nije palivizumab; radi se o drugačijoj vrsti monoklonskog protutijela protiv RSV-a za intramuskularnu primjenu, koje nema dokazanu učinkovitost u smanjenju rizika od teške bolesti donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om,
- studija Parmigiani 2001 (84) – prikaz slučaja, a ne randomizirano kontrolirano ispitivanje,
- studija Takeuchi 2002 (85) – opservacijska studija, a ne randomizirano kontrolirano ispitivanje.

#### 4.2.3. Značajke randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja čekaju klasifikaciju

Za tri randomizirana kontrolirana ispitivanja koja čekaju klasifikaciju prikupljene su i sažete metodološke značajke:

- studija [NCT00233064](#) (47)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Ustroj ispitivanja: randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje faze IV s usporedbom doza<br>Početak uključivanja ispitanika: listopad 2005.<br>Ciljani broj ispitanika: 417<br>Status uključivanja: završeno u studenom 2007.<br>Ispitivački centri: centri u SAD-u<br>Sponzorstvo: tvrtka proizvođač lijeka (MedImmune LLC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Ispitanici</b>   | Kriteriji uključenja:<br>1) Djeca s kroničnom bolesti pluća od nedonošenosti, medicinski stabilnog stanja i do 2 godine starosti u trenutku randomizacije, ili prerano rođena djeca, gestacijske dobi 35 tjedana ili manje i do 6 mjeseci starosti u trenutku randomizacije;<br>2) Potpisani informirani pristanak dobiven od djetetova roditelja ili skrbnika;<br>3) Dijete mora biti u mogućnosti doći na završni posjet 4 do 6 mjeseci nakon primitka zadnje doze ispitivanog lijeka.<br>Kriteriji isključenja:<br>1) Hospitalizacija u trenutku randomizacije (osim ako se očekivao otpust tijekom naredna 3 tjedna);<br>2) Mehanička ventilacija u trenutku uključenja u studiju (uključujući CPAP);<br>3) Kongenitalna bolest srca (djeca s nekomplikiranom KBS poput perzistentnog arterijskog duktusa ili malog septalnog defekta, te djeca s komplikiranom KBS koja su anatomski i hemodinamski normalnog stanja mogla su biti uključena);<br>4) Majka s infekcijom HIV-om (osim ako je kod djeteta dokazano da nema infekcije);<br>5) Očekivani životni vijek < 6 mjeseci;<br>6) Alergija na Ig pripravke;<br>7) Akutna respiratorna ili druga akutna infekcija ili bolest;<br>8) Prethodna reakcija na IVIG, krvne pripravke ili druge strane proteine;<br>9) Primanje liofiliziranog palivizumaba, RSV-IVIG-a ili drugog monoklonskog protutijela protiv RSV-a, ili bilo kojeg drugog poliklonskog protutijela (npr. hepatitis B Ig ili IVIG) tijekom 3 mjeseca koja su prethodila randomizaciji;<br>10) Prethodno primanje proizvoda MEDI-524;<br>11) Sudjelovanje u drugim kliničkim ispitivanjima. |
| <b>Intervencije</b> | Ispitanici su primali 15 mg/kg tekućeg palivizumaba ili 15 mg/kg liofiliziranog palivizumaba intramuskularno, svakih 30 dana, ukupno 5 injekcija.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ishodi</b>       | Primarni ishodi: broj i postotak ispitanika s imunološkom reakcijom.<br>Razdoblje praćenja: 240 do 300 dana.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

- studija NCT00240929 (48)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | <p>Ustroj ispitivanja: randomizirano, dvostruko-slijepo, unakrsno ispitivanje faze II s usporedbom doza</p> <p>Početak uključivanja ispitanika: rujan 2002.</p> <p>Ciljani broj ispitanika: 150</p> <p>Status uključivanja: završeno u travnju 2003.</p> <p>Ispitivački centri: 20 centara u SAD-u</p> <p>Sponzorstvo: tvrtka proizvođač lijeka (MedImmune LLC)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ispitanici</b>   | <p>Kriteriji uključjenja:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Prerano rođena djeca gestacijske dobi 35 tjedana ili manje i do 6 mjeseci starosti u trenutku randomizacije (uključujući dan kada je dijete staro točno 6 mjeseci);</li> <li>2) Potpisani informirani pristanak dobiven od djetetova roditelja ili skrbnika;</li> <li>3) Dijete mora biti u mogućnosti doći na posjete 30. i 60. dan (<math>\pm 2</math> dana);</li> <li>4) Djetetov roditelj ili skrbnik imaju na raspolaganju pristup telefonu.</li> </ol> <p>Kriteriji isključenja:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Hospitalizacija;</li> <li>2) Hospitalizacija po rođenju dulja od 6 tjedana;</li> <li>3) Mehanička ventilacija u trenutku uključjenja (uključujući CPAP);</li> <li>4) Bronhopulmonarna displazija definirana kao anamneza nedonošenosti i povezana kronična bolest pluća s terapijom kisikom duljom od 28 dana;</li> <li>5) Kongenitalna bolest srca (samo djeca s medicinski ili kirurški korigiranim [zatvorenim] perzistentnim arterijskim duktusom su mogla biti uključena);</li> <li>6) Problemi bubrežne funkcije, disfunkcija jetre, kronični poremećaj s napadajima ili imunodeficijencija;</li> <li>7) Laboratorijski nalaz krvi rađen do 7 dana prije uključjenja pokazuje: BUN ili kreatinin <math>&gt; 1,5</math> puta veće vrijednosti od gornje granice normalnih vrijednosti za dob, AST (SGOT) ili ALT (SGPT) <math>&gt; 1,5</math> puta veće vrijednosti od gornje granice normalnih vrijednosti za dob, hemoglobin <math>&lt; 9,0</math> g/dL, broj bijelih krvnih zrnaca <math>&lt; 4\,000</math> stanica/mm<sup>3</sup>, ili broj trombocita <math>&lt; 110\,000</math> pločica/mm<sup>3</sup>;</li> <li>8) Akutna bolest ili progresivni klinički poremećaj;</li> <li>9) Nedavni događaj teškog pristupa veni;</li> <li>10) Aktivna infekcija, uključujući akutnu infekciju RSV-om;</li> <li>11) Prethodna reakcija na IVIG, krvne pripravke ili druge strane proteine;</li> <li>12) Primanje IVIG-a, drugih imunoglobulina ili bilo kojeg lijeka koji se ispituje tijekom prethodnih 120 dana ili trenutno;</li> <li>13) Primitak palivizumaba;</li> <li>14) Sudjelovanje u drugom kliničkom ispitivanju; ili</li> <li>15) Prethodno sudjelovanje u bilo kojem ispitivanju cjepiva ili monoklonskih protutijela protiv RSV-a.</li> </ol> |
| <b>Intervencije</b> | <p>Ispitanici su primali sekvencu A (jedna doza tekuće formulacije na 0. dan i jedna doza liofilizirane formulacije na 30. dan) ili sekvencu B (jedna doza liofilizirane formulacije na 0. dan i jedna doza tekuće formulacije na 30. dan).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Ishodi</b>       | <p>Primarni ishodi: štetni događaji i koncentracija palivizumaba u serumu.</p> <p>Sekundarni ishodi: štetni događaji i ozbiljni štetni događaji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                                    |
|--|----------------------------------------------------|
|  | Razdoblje praćenja: 30 dana nakon svake injekcije. |
|--|----------------------------------------------------|

- studija NTR1023 (49)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Ustroj ispitivanja: randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirano ispitivanje<br>Početak uključivanja ispitanika: 1. listopad 2007.<br>Ciljani broj ispitanika: 452<br>Status uključivanja: završeno<br>Ispitivački centri: centri u Nizozemskoj<br>Sponzorstvo: nije financirano od farmaceutske industrije |
| <b>Ispitanici</b>   | Kriteriji uključjenja:<br>1) Gestacijska dob 32 do 35 tjedana.<br>Kriteriji isključenja:<br>1) Teška kongenitalna anomalija;<br>2) Kongenitalna bolest srca;<br>3) Downov sindrom.                                                                                                                                    |
| <b>Intervencije</b> | Ispitanici su primali mjesečnu injekciju placeba ili palivizumaba (15 mg/kg) tijekom zimske sezone.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ishodi</b>       | Primarni ishod: broj dana hripanja tijekom prve godine života.<br>Sekundarni ishodi: kvaliteta života vezana uz zdravlje u dobi od 1, 3 i 6 godina, te simptomi astme mjereni upitnicima u dobi od 3 i 6 godina.                                                                                                      |

#### 4.2.4. Značajke uključenih ekonomskih evaluacija

Za svaku od 34 uključenih ekonomskih evaluacija prikupljene su i sažete metodološke značajke:

- studija Bentley 2011 (59)

|                     |                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, GBP, UK                                                                          |
| <b>Ispitanici</b>   | Dojenčad s kroničnom bolesti pluća i nedonošena dojenčad gestacijske dobi 29, 29 do 32, te 33 do 35 tjedana                                                                                                     |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                          |
| <b>Ishodi</b>       | Ishod učinka: QALY, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica uključen<br>Sumarna mjera: ICER izražen po QALY                                                                               |
| <b>Napomene</b>     | Ovo je sažetak prezentacije održane na konferenciji. Autori I.F., K.G. i K.B. su zaposlenici tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Studija je pokazala da je upotreba palivizumaba isplativa u Velikoj Britaniji. |

- studija Chirico 2009 (53)

|               |                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b> | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA) te analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2007 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | EUR, Italija                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad različitih gestacijskih dobi (manje od 33 te 33 do 35 tjedana), sa ili bez bronhopulmonarne displazije                                                                                                                            |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om (obični odjel ili jedinica intenzivnog liječenja), razlike u smrtnosti uključene, rizik od rekurentnog hripanja uključen, LYG i QALY<br>Sumarne mjere: ICER izražen po QALY, ICER izražen po LYG |
| <b>Napomene</b>     | Autor U.S. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Ovaj rad je podržan neobvezujućim financijskim doprinosom Abbotta. Analize iz ove studije su pokazale da je upotreba palivizumaba isplativa.                                             |

- studija Chiroli 2005 (54)

|                     |                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 1 godine, diskontiranje nije primijenjeno, 2004 EUR, Italija                                        |
| <b>Ispitanici</b>   | Djeca s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca                                                                                                                                                             |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen, LYG<br>Sumarna mjera: ICER izražen po LYG |
| <b>Napomene</b>     | Autor S.C. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Studija podupire isplativost upotrebe palivizumaba.                                                                                                      |

- studija ElHassan 2006 (20)

|                     |                                                                                                                                                          |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 8 godina, diskontna stopa od 3%, 2002 USD, SAD  |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 26 do 32 tjedna, bez kronične bolesti pluća                                                                         |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                   |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti nisu uključene, rizik od astme uključen<br>Sumarna mjera: ICER izražen po QALY |
| <b>Napomene</b>     | Nema prijavljenog sukoba interesa. Studija predlaže uvođenje restriktivnijih smjernica za primjenu imunizacije palivizumabom.                            |

- studija Embleton 2007 (60)

|                   |                                                                                                                                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>     | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, vremenski okvir 1 godine, diskontiranje nije primijenjeno, 2005 GBP, UK |
| <b>Ispitanici</b> | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi manje od 32 tjedna i bez bronhopulmonarne displazije, ili nedonošena dojenčad s                 |

|                     |                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | bronhopulmonarnom displazijom                                                                                                                                                                     |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                            |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti nisu uključene, rizik od hripanja ili astme nije uključen<br>Sumarna mjera: ICER izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad nije financirala tvrtka proizvođač lijeka (Abbott). Studija ne podupire isplativost upotrebe palivizumaba.                                                                               |

- studija Garcia-Altes 2010 (21)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 1 godine i alternativno doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2008 EUR, Španjolska                                              |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena djeca mlađa od 2 godine sa ili bez kronične bolesti pluća, djeca mlađa od 2 godine s kroničnom bolesti pluća, i djeca mlađa od 5 godina s kongenitalnom bolesti srca                                                                               |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja<br>Sumarne mjere: ICER izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji, ICER izražen po LYG |
| <b>Napomene</b>     | Ovu studiju nije financirala tvrtka proizvođač lijeka (Abbott). Upotreba palivizumaba nije se pokazala isplativom u promatranim populacijama. Rad je napisan na španjolskom jeziku.                                                                           |

- studija Hampp 2011 (22)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, diskontiranje nije primijenjeno, 2010 USD, Florida, SAD                                                                                                                 |
| <b>Ispitanici</b>   | Djeca do 2 godine starosti podijeljena u 8 skupina obzirom na čimbenike rizika                                                                                                                                                                                            |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, apsolutno smanjenje rizika, razlike u smrtnosti nisu uključene, rizik od hripanja ili astme nije uključen<br>Sumarna mjera: ICER izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji                                             |
| <b>Napomene</b>     | Nema prijavljenog sukoba interesa. Studija predlaže da se ponovno razmotre smjernice o upotrebi palivizumaba, obzirom da je u njihovim analizama trošak profilakse daleko premašio ekonomsku korist od izbjegnutih hospitalizacija u svim promatranim rizičnim skupinama. |

- studija Harris 2011 (66)

|                     |                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, diskontiranje nije primijenjeno, 2007 CAD, Kanada                                                                      |
| <b>Ispitanici</b>   | Djeca mlađa od 2 godine, rođena u 36. tjednu gestacije ili kasnije, s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca                                                                                       |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                        |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: rizik od hospitalizacije, dani provedeni u bonici, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen<br>Sumarna mjera: ICER izražen po 1 izbjegnutoj hospitalizaciji |
| <b>Napomene</b>     | Autor D.G.H. je primio honorar manji od CAD 1000 od tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Ovaj rad pokazuje da upotreba palivizumaba nije isplativa.                                                            |

- studija Hascoet 2008 (70)

|                     |                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva i obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2006 EUR, Francuska                               |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 32 tjedna ili manje, s bronhopulmonarnom displazijom ili kongenitalnom bolesti srca                                                                                        |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                          |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji |
| <b>Napomene</b>     | Autor H.B. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje isplativost profilakse palivizumabom. Rad je napisan na francuskom jeziku.                                                        |

- studija Joffe 1999 (40)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, diskontna stopa od 3%, 1995 USD, Kalifornija, SAD                                                                                                                                             |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad otpuštena iz neonatalne jedinice intenzivnog liječenja unutar 12 mjeseci prije sezone RSV-a (8 rizičnih skupina)                                                                                                                                                 |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s pasivnom imunizacijom RSV-IVIGom i nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                            |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: broj ispitanika koji treba liječiti (NNT) da bi se spriječila 1 hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji, ICER izražen po LYG |
| <b>Napomene</b>     | Nema prijavljenog sukoba interesa. Studija podupire uvođenje restriktivnijih smjernica za primjenu imunizacije palivizumabom.                                                                                                                                                        |

- studija Kang 2009 (71)

|                     |                                                                                                                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 5%, KW, Koreja |
| <b>Ispitanici</b>   | Djeca s kongenitalnom bolesti srca                                                                                                                                       |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                   |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, izbjegnute smrti<br>Sumarna mjera: ICER izražen po LYG                                                             |
| <b>Napomene</b>     | Ovo je sažetak prezentacije održane na konferenciji. Studija pokazuje isplativost profilakse palivizumabom.                                                              |

- studija Lancot 2008 (67)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 5%, 2007 CAD, Kanada                                      |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 32 do 35 tjedana, bez kronične bolesti pluća                                                                                                                                                                               |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om (obični odjel ili jedinica intenzivnog liječenja), rizik od astme ili rekurentnog hripanja uključen, razlike u smrtnosti uključene, LYG i QALY<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY |
| <b>Napomene</b>     | Tvrtka proizvođač lijeka (Abbott) pružila je financijsku potporu za ovaj rad. Studija pokazuje isplativost profilakse palivizumabom iz obje perspektive, u bolesnika s 2 ili više čimbenika rizika.                                                             |

- studija Lazaro y de Mercado 2006 (62)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2006 EUR, Španjolska                              |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 32 do 35 tjedana, koji imaju 2 ili više čimbenika rizika kako ih opisuje Španjolsko društvo za neonatologiju                                                                                                           |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                      |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: očekivani životni vijek, razlike u smrtnosti uključene, rizik od rekurentnog hripanja uključen, hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, broj ispitanika koji treba liječiti (NNT)<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY |
| <b>Napomene</b>     | Ovu studiju je financirala tvrtka proizvođač lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa u prerano rođene djece s 2 ili više čimbenika rizika. Rad je napisan na španjolskom jeziku.                                         |

- studija Lazaro y de Mercado 2007 (63)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3,5%, 2006 EUR, Španjolska                                                                                                                  |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, do 6 mjeseci starosti, ili starosti do 2 godine s dijagnozom bronhopulmonarne displazije koja zahtijeva liječenje                                                                                                                                                                      |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: očekivani životni vijek, razlike u smrtnosti uključene, rizik od rekurentnog hripanja uključen, hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, broj ispitanika koji treba liječiti (NNT)<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY                                                                                       |
| <b>Napomene</b>     | Nema prijavljenog sukoba interesa. Međutim, autori su na istu temu 2006. godine proveli ekonomsku evaluaciju za koju su primili financijsku potporu tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Ova studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa u prerano rođene djece s 2 ili više čimbenika rizika. Rad je napisan na španjolskom jeziku. |

- studija Lofland 2000 (56)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 1 godine, diskontiranje nije primijenjeno, 1999 USD, SAD                                                                                    |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 35 tjedana ili manje i djeca s bronhopulmonarnom displazijom                                                                                                                                                             |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ishodi</b>       | Ishod učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti nisu uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen<br>Sumarna mjera: ICER izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji                                                           |
| <b>Napomene</b>     | Tvrtka proizvođač lijeka (MedImmune) pružila je financijsku potporu za ovaj rad. Studija pokazuje raspone vrijednosti ICER-a za različite troškove profilakse, i ostavlja čitateljima da sami donesu svoje zaključke o isplativosti profilakse palivizumabom. |

- studija Mayen-Herrera 2011 (72)

|                     |                                                                                                                                             |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, diskontna stopa od 3%, MXN, Meksiko     |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi manje od 29 tjedana                                                                                    |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                      |
| <b>Ishodi</b>       | Ishod učinka: QALY<br>Sumarna mjera: ICER izražen po QALY                                                                                   |
| <b>Napomene</b>     | Ovo je sažetak prezentacije održane na konferenciji. Author E.M.H. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je |

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
|  | profilaksa palivizumabom isplativa. |
|--|-------------------------------------|

- studija Neovius 2011 (74)

|                     |                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA) te analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, Markovljev model, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2009 SEK, Švedska      |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi manje od 29 tjedana                                                                                                                                            |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                              |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po QALY, ICER izražen po LYG                            |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott), i autori K.B. i K.S. su njeni zaposlenici. Profilaksa palivizumabom se pokazala isplativom (granica isplativosti: SEK 500 000 po QALY). |

- studija Nuijten 2007 (61)

|                     |                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3,5%, 2003 GBP, UK |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, djeca mlađa od 2 godine s bronhopulmonarnom displazijom i djeca mlađa od 2 godine s kongenitalnom bolesti srca                                                |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                   |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica uključen, hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, očekivani životni vijek, QALY<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY  |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da bi profilaksa palivizumabom mogla biti isplativa u UK-u.                                                                                 |

- studija Nuijten 2009a (75)

|                     |                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA) te analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontiranje nije primijenjeno, 2006 EUR, Nizozemska |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad i dojenčad s bronhopulmonarnom displazijom (kao jedna podskupina), te djeca s kongenitalnom bolesti srca (kao druga podskupina)                                                                 |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                              |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme i rekurentnog hripanja uključen, očekivani životni vijek, QALY                                                  |

|                 |                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Sumarne mjere: ICER izražen po QALY, ICER izražen po LYG                                                                                                                                  |
| <b>Napomene</b> | Autor W.W. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott), a autor M.N. je od tvrtke primio financijsku naknadu za ovaj rad. Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa. |

- studija Nuijten 2009b (77)

|                     |                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA) te analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva i obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 5%, 2006 EUR, Njemačka |
| <b>Ispitanici</b>   | Dojenčad s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca                                                                                                                                                                 |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                       |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme i rekurentnog hripanja uključen, QALY<br>Sumarne mjere: ICER izražen po QALY, ICER izražen po LYG                        |
| <b>Napomene</b>     | Autor W.W. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott), a autor M.N. je od tvrtke primio financijsku naknadu za ovaj rad. Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa.                                    |

- studija Nuijten 2010 (64)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2006 EUR, Španjolska |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena djeca gestacijske dobi 32 tjedna ili manje, koja su u početku sezone RSV-a bila mlađa od 6 mjeseci                                                                                                                  |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                         |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme i rekurentnog hripanja uključen, hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, očekivani životni vijek, QALY<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da bi profilaksa palivizumabom mogla biti isplativa u Španjolskoj.                                                                                |

- studija Ravasio 2006 (55)

|                     |                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 14 godina, diskontna stopa od 3%, EUR, Italija |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi manje od 33 tjedna, ili 33 do 35 tjedana, sa ili bez bronhopulmonarne displazije                                                                                        |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                       |

|                 |                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ishodi</b>   | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY            |
| <b>Napomene</b> | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa u nedonošene dojenčadi. Rad je napisan na talijanskom jeziku. |

- studija Raya Ortega 2006 (65)

|                     |                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 1 godine, diskontiranje nije primijenjeno, 2006 EUR, Španjolska |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 32 do 35 tjedana                                                                                                                             |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                            |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om<br>Sumarne mjere: ICER izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji                                                                |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad nije financirala tvrtka proizvođač lijeka (Abbott). Studija pokazuje da profilaksa palivizumabom nije isplativa. Rad je napisan na španjolskom jeziku.                   |

- studija Resch 2008 (79)

|                     |                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 5%, 2006 EUR, Austrija |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, djeca s bronhopulmonarnom displazijom i djeca s kongenitalnom bolesti srca                                                                                        |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                       |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, očekivani životni vijek, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY                            |
| <b>Napomene</b>     | Autor W.W. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa u visokorizične dojenčadi u Austriji.                                                                 |

- studija Resch 2012 (80)

|                     |                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 5%, 2010 EUR, Austrija |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 36 tjedana ili manje, djeca s bronhopulmonarnom displazijom i djeca s kongenitalnom bolesti srca                                                                                        |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                       |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: LYG, QALY, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme                                                                                                                                                      |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Napomene</b> | Sukob interesa nije jasno naveden. Autor S.S. je zaposlenik tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa u visokorizične dojenčadi. Ova studija, u odnosu na prethodno objavljenu studiju <u>Resch 2008</u> (79), uključuje promjene u troškovima liječenja i nove epidemiološke podatke koji se razlikuju od zemlje do zemlje. |

- studija Rietveld 2010 (76)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 1 godine, diskontiranje nije primijenjeno, 2000 EUR, Nizozemska                                                               |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 28 tjedana ili manje, koja su rođena na početku sezone RSV-a (u mjesecu listopadu), te imaju bronhopulmonarnu displaziju i tjelesnu težinu $\leq 2\,500$ g                                      |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                               |
| <b>Ishodi</b>       | Ishod učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti nisu uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen<br>Sumarna mjera: trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji                                        |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad nije financirala tvrtka proizvođač lijeka (Abbott). Studija predlaže uvođenje restriktivnijih smjernica prema kojima bi se palivizumabom imunizirala samo djeca s bronhopulmonarnom displazijom u visokorizičnim mjesecima. |

- studija Roeckl-Wiedmann 2003 (78)

|                     |                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 1 godine, diskontiranje nije primijenjeno, EUR, Njemačka                                               |
| <b>Ispitanici</b>   | Muška nedonošena dojenčad gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, koja su otpuštena iz bolnice u razdoblju od listopada do prosinca, sa ili bez kronične bolesti pluća, i čija braća ili sestre pohađaju vrtić |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                        |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme i rekurentnog hripanja nije uključen<br>Sumarne mjere: trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji              |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija predlaže restriktivnu primjenu palivizumaba u nedonošene dojenčadi s kroničnom bolesti pluća.                                             |

- studija Salinas-Escudero 2012 (73)

|               |                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b> | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, vremenski okvir 18 godina, diskontna stopa od 3%, 2009 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                     |                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | USD, Meksiko                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad bez kronične bolesti pluća i bez kongenitalne bolesti srca, gestacijske dobi manje od 29 tjedana, ili 29 do 32 tjedna, do 6 mjeseci starosti na početku sezone RSV-a, ili rođena tijekom sezone |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                              |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: LYG, QALY, razlike u smrtnosti uključene, rizik od astme uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY                                                                        |
| <b>Napomene</b>     | Autori su primili financijsku potporu tvrtke proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom u Meksiku isplativa u prerano rođene djece gestacijske dobi 32 tjedna ili manje.          |

- studija Smart 2010 (68)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 5%, 2010 CAD, Kanada                              |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 32 do 35 tjedana                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, očekivani životni vijek, razlike u smrtnosti uključene, sa ili bez uključenog rizika od astme i rekurentnog hripanja<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY                  |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad nije financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Profilaksa palivizumabom se pokazala isplativom u visokorizične dojenčadi u Kanadi. Metodologija u ovoj evaluaciji temelji se na metodama korištenima u studiji <u>Lanctot 2008</u> (67). |

- studija Tam 2009 (69)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja i društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 5%, 2007 CAD, Kanada                                                                 |
| <b>Ispitanici</b>   | Dojenčad mlađa od 1 godine koja žive na otoku Baffin                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen, očekivani životni vijek, QALY<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY                                                               |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom isplativa u dojenčadi mlađe od 1 godine koja žive u Istočnom Kanadskom Arktiku. Međutim, palivizumab se nije pokazao isplativ u dojenčadi svih dobi koja prebivaju u Iqaluitu. |

- studija Vogel 2002 (81)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, diskontiranje nije primijenjeno, 2000 NZD, Novi Zeland                                                                                                      |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi manje od 32 tjedna                                                                                                                                                                                            |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                             |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, broj ispitanika koji treba liječiti (NNT), razlike u smrtnosti nisu uključene, rizik od astme ili rekurentnog hripanja nije uključen<br>Sumarna mjera: trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija ne ukazuje na uštede vezane uz korištenje palivizumaba u bilo kojoj ispitivanoj podskupini.                                                                                    |

- studija Wang 2011 (23)

|                     |                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3,5%, 2006 GBP, UK                                                                    |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, podijeljeni u 4 podskupine: s kroničnom bolesti pluća, s kroničnom bolesti pluća i kongenitalnom bolesti srca, s acijanotičnom, te s cijanotičnom kongenitalnom bolesti srca |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                                                  |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: QALY, razlike u smrtnosti uključene, sa ili bez uključenog rizika od astme<br>Sumarna mjera: ICER izražen po QALY                                                                                                        |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad nije financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da profilaksa palivizumabom nije isplativa.                                                                                                              |

- studija Weiner 2012 (57)

|                     |                                                                                                                                                          |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva društva, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2010 USD, SAD |
| <b>Ispitanici</b>   | Nedonošena dojenčad gestacijske dobi manje od 32 tjedna, mlađa od 6 mjeseci, bez kronične bolesti pluća i bez kongenitalne bolesti srca                  |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                   |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: QALY, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica nije uključen<br>Sumarna mjera: ICER izražen po QALY                  |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad je financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da je profilaksa palivizumabom vrlo isplativa.                              |

- studija Yount 2004 (58)

|                     |                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metode</b>       | Analiza troškova i učinkovitosti (CEA) te analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), perspektiva obveznika plaćanja, model stabla odlučivanja, doživotni vremenski okvir, diskontna stopa od 3%, 2002 USD, SAD     |
| <b>Ispitanici</b>   | Djeca s kongenitalnom bolesti srca mlađa od 2 godine                                                                                                                                                              |
| <b>Intervencije</b> | Pasivna imunizacija palivizumabom u usporedbi s nikakvom intervencijom                                                                                                                                            |
| <b>Ishodi</b>       | Ishodi učinka: hospitalizacija zbog infekcije RSV-om, očekivani životni vijek, razlike u smrtnosti uključene, rizik od dugoročnih posljedica uključen<br>Sumarne mjere: ICER izražen po LYG, ICER izražen po QALY |
| <b>Napomene</b>     | Ovaj rad nije financirala tvrtka proizvođača lijeka (Abbott). Studija pokazuje da treba dodatno ispitati rutinsku primjenu palivizumaba u male djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca.         |

Glavne metodološke značajke svih uključenih ekonomskih evaluacija sažeto su prikazane u Tablici 3.

**Tablica 3** Sažeti prikaz metodoloških značajki uključenih ekonomskih evaluacija

| Studija                  | Zemlja     | Vrsta analize | Populacija                                                                                                        | Ekonomski ishodi                                | Intervencija <sup>1</sup><br>(dozirni režim)         | Perspektiva | Godina i valuta | Vremenski okvir       |
|--------------------------|------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|-----------------|-----------------------|
| <u>Bentley 2011</u>      | UK         | CUA           | Dojenčad s KBP i nedonošena dojenčad < 29 tjGD, 29 do 32 tjGD, i 33 do 35 tjGD                                    | ICER<br>(po QALY)                               | Palivizumab                                          | Platitelj   | GBP             | Doživotno             |
| <u>Chirico 2009</u>      | Italija    | CUA<br>CEA    | Nedonošena dojenčad < 33 tjGD, i 33 do 35 tjGD, sa ili bez BPD                                                    | ICER<br>(po QALY i LYG)                         | Palivizumab<br>(5 injekcija, 15 mg/kg)               | Platitelj   | 2007 EUR        | Doživotno             |
| <u>Chiroli 2005</u>      | Italija    | CEA           | Djeca s hemodinamski značajnom KBS                                                                                | ICER<br>(po LYG)                                | Palivizumab<br>(5 injekcija, 15 mg/kg)               | Platitelj   | 2004 EUR        | 1 godina              |
| <u>ElHassan 2006</u>     | SAD        | CUA           | Nedonošena dojenčad rođena s 26 do 32 tjGD bez KBP                                                                | ICER<br>(po QALY)                               | Palivizumab<br>(5 injekcija, 15 mg/kg)               | Društva     | 2002 USD        | 8 godina              |
| <u>Embleton 2007</u>     | UK         | CEA           | Nedonošena dojenčad < 32 tjGD bez BPD, i nedonoščad sa BPD                                                        | ICER<br>(po izbjegnutoj hospitalizaciji)        | Palivizumab<br>(5 injekcija, 15 mg/kg)               | Društva     | 2005 GBP        | 1 godina              |
| <u>Garcia-Altes 2010</u> | Španjolska | CEA           | Nedonošena djeca mlađa od 2 godine sa ili bez KBP, djeca mlađa od 2 godine s KBP, i djeca mlađa od 5 godina s KBS | ICER<br>(po izbjegnutoj hospitalizaciji i LYG)  | Palivizumab<br>(3 injekcije, 15 mg/kg)               | Platitelj   | 2008 EUR        | 1 godina<br>Doživotno |
| <u>Hampp 2011</u>        | SAD        | CEA           | Djeca mlađa od 2 godine s različitim čimbenicima rizika (8 podskupina)                                            | ICER<br>(po izbjegnutoj hospitalizaciji)        | Palivizumab<br>(6 injekcija, bočice od 50 do 200 mg) | Platitelj   | 2010 USD        |                       |
| <u>Harris 2011</u>       | Kanada     | CEA           | Djeca mlađa od 2 godine rođena s 36 tjGD, s hemodinamski značajnom KBS                                            | ICER<br>(po izbjegnutoj 1 danu hospitalizacije) | Palivizumab<br>(4,5 injekcija, 15 mg/kg)             | Društva     | 2007 CAD        |                       |

|                                 |            |            |                                                                                                                    |                                             |                                               |                  |          |           |
|---------------------------------|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|----------|-----------|
| <u>Hascoet 2008</u>             | Francuska  | CEA        | Nedonošena dojenčad $\leq 32$ tjGD s BPD ili KBS (2 podskupine)                                                    | ICER (po LYG i izbjegnutoj hospitalizaciji) | Palivizumab (4,87 i 4,93 injekcije, 15 mg/kg) | Društva Platelja | 2006 EUR | Doživotno |
| <u>Joffe 1999</u>               | SAD        | CEA        | Nedonošena dojenčad otpuštena iz bolnice unutar 12 mjeseci prije sezone RSV (8 rizičnih skupina)                   | ICER (po izbjegnutoj hospitalizaciji i LYG) | Palivizumab (4 injekcije, 15 mg/kg)           | Društva          | 1995 USD |           |
| <u>Kang 2009</u>                | Koreja     | CEA        | Djeca s KBS                                                                                                        | ICER (po LYG)                               | Palivizumab (5 injekcija)                     | Platelja Društva | KW       | Doživotno |
| <u>Lanctot 2008</u>             | Kanada     | CUA        | Nedonošena dojenčad rođena s 32 do 35 tjGD bez KBP                                                                 | ICER (po LYG i QALY)                        | Palivizumab (5,39 injekcija, 15 mg/kg)        | Platelja Društva | 2007 CAD | Doživotno |
| <u>Lazaro y de Mercado 2006</u> | Španjolska | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad rođena s 32 do 35 tjGD s 2 ili više čimbenika rizika                                           | ICER (po LYG i QALY)                        | Palivizumab (3,88 injekcija, 15 mg/kg)        | Društva Platelja | 2006 EUR | Doživotno |
| <u>Lazaro y de Mercado 2007</u> | Španjolska | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad $\leq 35$ tjGD i mlađa od 6 mjeseci, ili do 2 godine starosti i s BPD koja zahtijeva liječenje | ICER (po LYG i QALY)                        | Palivizumab (4,1 injekcija, 15 mg/kg)         | Društva Platelja | 2006 EUR | Doživotno |
| <u>Lofland 2000</u>             | SAD        | CEA        | Nedonošena dojenčad $\leq 35$ tjGD i djeca s BPD                                                                   | ICER (po izbjegnutoj hospitalizaciji)       | Palivizumab (5 injekcija, 15 mg/kg)           | Platelja         | 1999 USD | 1 godina  |
| <u>Mayen-Herrera 2011</u>       | Meksiko    | CUA        | Nedonošena dojenčad $< 29$ tjGD                                                                                    | ICER (po QALY)                              | Palivizumab (5 injekcija, 15 mg/kg)           | Platelja         | MXN      |           |
| <u>Neovius 2011</u>             | Švedska    | CUA<br>CEA | Nedonošena dojenčad $< 29$ tjGD                                                                                    | ICER (po QALY i LYG)                        | Palivizumab (5 injekcija, 15 mg/kg)           | Društva          | 2009 SEK | Doživotno |
| <u>Nuijten 2007</u>             | UK         | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad $\leq 35$ tjGD, djeca mlađa od 2 godine s BPD i djeca mlađa od 2 godine s KBS                  | ICER (po LYG i QALY)                        | Palivizumab (4,87 injekcija, 15 mg/kg)        | Društva Platelja | 2003 GBP | Doživotno |

|                              |            |            |                                                                                                                                          |                                       |                                               |                       |          |           |
|------------------------------|------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|----------|-----------|
| <u>Nuijten 2009a</u>         | Nizozemska | CUA<br>CEA | Nedonošena dojenčad, nedonošena djeca, djeca s BPD i djeca s KBS                                                                         | ICER (po QALY i LYG)                  | Palivizumab (4,87 i 4,93 injekcije, 15 mg/kg) | Društva               | 2006 EUR | Doživotno |
| <u>Nuijten 2009b</u>         | Njemačka   | CUA<br>CEA | Djeca s hemodinamski značajnom KBS                                                                                                       | ICER (po QALY i LYG)                  | Palivizumab (4,93 injekcije, 15 mg/kg)        | Društva<br>Platitelja | 2006 EUR | Doživotno |
| <u>Nuijten 2010</u>          | Španjolska | CEA<br>CUA | Djeca $\leq 32$ tjGD koja su mlađa od 6 mjeseci na početku sezone RSV                                                                    | ICER (po LYG i QALY)                  | Palivizumab (4,1 injekcija, 15 mg/kg)         | Društva<br>Platitelja | 2006 EUR | Doživotno |
| <u>Ravasio 2006</u>          | Italija    | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad $< 33$ tjGD, i 33 do 35 tjGD, sa ili bez BPD                                                                         | ICER (po LYG i QALY)                  | Palivizumab (5 injekcija, 15 mg/kg)           | Platitelja            | 2005 EUR | 14 godina |
| <u>Raya Ortega 2006</u>      | Španjolska | CEA        | Nedonošena dojenčad rođena s 32 do 35 tjGD                                                                                               | ICER (po izbjegnutoj hospitalizaciji) | Palivizumab (3,8 injekcija, 15 mg/kg)         | Platitelja            | 2006 EUR | 1 godina  |
| <u>Resch 2008</u>            | Austrija   | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad $\leq 35$ tjGD, djeca s BPD i djeca s KBS                                                                            | ICER (po LYG i QALY)                  | Palivizumab (4,87 injekcija, 15 mg/kg)        | Društva<br>Platitelja | 2006 EUR | Doživotno |
| <u>Resch 2012</u>            | Austrija   | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad $\leq 36$ tjGD, djeca s BPD i djeca s KBS                                                                            | ICER (po LYG i QALY)                  | Palivizumab (3,98 injekcija, 15 mg/kg)        | Platitelja<br>Društva | 2010 EUR | Doživotno |
| <u>Rietveld 2010</u>         | Nizozemska | CEA        | Nedonošena dojenčad $\leq 28$ tjGD, rođena na početku sezone (u listopadu), s težinom pri rođenju $\leq 2$ 500 g, sa BPD                 | Trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji | Palivizumab                                   | Društva               | 2000 EUR | 1 godina  |
| <u>Roeckl-Wiedmann 2003</u>  | Njemačka   | CEA        | Muška nedonošena dojenčad $\leq 35$ tjGD, s braćom i sestrama u vrtiću, otpuštena iz bolnice između listopada i prosinca, sa ili bez KBP | Trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji | Palivizumab (4 do 5 injekcija, 15 mg/kg)      | Društva               | EUR      | 1 godina  |
| <u>Salinas-Escudero 2012</u> | Meksiko    | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad $< 29$ tjGD, ili 29 do 32 tjGD                                                                                       | ICER (po LYG i QALY)                  | Palivizumab (4,1 injekcija, 15 mg/kg)         | Platitelja            | 2009 USD | 18 godina |

|                    |             |            |                                                                                                                                  |                                       |                                                                    |                       |          |           |
|--------------------|-------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|-----------|
| <u>Smart 2010</u>  | Kanada      | CEA<br>CUA | Nedonošena dojenčad rođena s 32 do 35 tjGD                                                                                       | ICER<br>(po LYG i QALY)               | Palivizumab<br>(5,39 injekcija, 15 mg/kg)                          | Društva<br>Platitelja | 2010 CAD | Doživotno |
| <u>Tam 2009</u>    | Kanada      | CEA<br>CUA | Dojenčad mlađa od 1 godine s otoka Baffin                                                                                        | ICER<br>(po LYG i QALY)               | Palivizumab<br>(5 injekcija, 15 mg/kg)                             | Društva<br>Platitelja | 2007 CAD | Doživotno |
| <u>Vogel 2002</u>  | Novi Zeland | CEA        | Nedonošena dojenčad < 32 tjGD                                                                                                    | Trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji | Palivizumab<br>(3 injekcije, 15 mg/kg)                             | Društva               | 2000 NZD |           |
| <u>Wang 2011</u>   | UK          | CUA        | Nedonošena dojenčad ≤ 35 tjGD ili djeca s KBP i KBS; analizirane 4 podskupine: KBP, KBP/KBS, acijanotična KBS, i cijanotična KBS | ICER<br>(po QALY)                     | Palivizumab<br>(5 injekcija, 15 mg/kg)                             | Platitelja            | 2006 GBP | Doživotno |
| <u>Weiner 2012</u> | SAD         | CUA        | Nedonošena dojenčad < 32 tjGD i mlađa od 6 mjeseci, bez KBP ili KBS                                                              | ICER<br>(po QALY)                     | Palivizumab<br>(≤ 5 injekcija, ovisno o mjesecu rođenja, 15 mg/kg) | Društva               | 2010 USD | Doživotno |
| <u>Yount 2004</u>  | SAD         | CUA<br>CEA | Djeca mlađa od 2 godine s KBS                                                                                                    | ICER<br>(po LYG i QALY)               | Palivizumab<br>(5 injekcija, 15 mg/kg)                             | Društva<br>Platitelja | 2002 USD | Doživotno |

<sup>1</sup>U svim uključenim ekonomskim evaluacijama pasivna imunizacija palivizumabom uspoređena je s nikakvom primijenjenom intervencijom.

BPD = bronhopulmonarna displazija; CAD = kanadski dolar; CEA = analiza troškova i učinkovitosti; CUA = analiza troškova i ukupnog dobitka; EUR = euro; GBP = britanska funta; ICER = inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti; KBP = kronična bolest pluća; KBS = kongenitalna bolest srca; KW = korejski von; LYG = dobivena godina života; MXN = meksički pezo; NZD = novozelandski dolar; RSV = respiratorni sincicijski virus; SAD = Sjedinjene Američke Države; SEK = švedska kruna; tjGD = tjedan gestacijske dobi; UK = Ujedinjeno Kraljevstvo; USD = američki dolar; QALY = kvalitetom prilagođena godina života

#### 4.2.5. Značajke isključenih ekonomskih evaluacija

Iz sustavnog pregleda su isključene 24 ekonomske evaluacije zbog sljedećih razloga:

- studija Banerji 2009 (87) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Buckley 2010 (88) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Chan 2003 (89) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Clark 2000 (90) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Datar 2012 (91) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Farina 2002 (92) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Krilov 2010 (93) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Lapena Lopez 2003 (94) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Lee 2001 (95) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Marchetti 1999 (96) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Marques 2010 (97) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija McCormick 2002 (98) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Meberg 2006 (99) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Numa 2000 (106) – nije niti analiza troškova i učinkovitosti (CEA), niti analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA),
- studija Rackham 2005 (100) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Reeve 2006 (101) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Rodriguez 2008 (102) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Shireman 2002 (107) – nije niti analiza troškova i učinkovitosti (CEA), niti analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA),
- studija Stevens 2000 (108) – ova ekonomska evaluacija analizira RSV-IVIG i palivizumab zajedno; rezultati predstavljaju kombinirani učinak dviju profilaksi, bez razdvojenih podataka za profilaksu palivizumabom,
- studija Strutton 2003 (109) – sustavni pregled ekonomskih evaluacija,
- studija Vann 2007 (103) – djelomična, a ne potpuna farmakoe ekonomska analiza,
- studija Wang 2008 (110) – procjena zdravstvenih tehnologija provedena u ovoj studiji kasnije je ažurirana i objavljena u studiji Wang 2011 (23).

### 4.3. Kvaliteta uključenih studija

Za randomizirana kontrolirana ispitivanja procijenjen je rizik od pristranosti u sljedećim područjima: randomizacija, prikrivanje razvrstavanja, prikrivanje podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika, prikrivanje procjene ishoda, nepotpuno ili selektivno izvještavanje te drugi mogući izvori pristranosti, poput izvora financiranja istraživanja. Rezultati su prikazani u tablicama „Procjena kvalitete studije“ u poglavlju „Značajke uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja“.

Kvaliteta dokaza je za sedam glavnih ishoda procijenjena koristeći GRADE pristup i sažeto prikazana u Tablici 6 i Tablici 8.

Pri usporedbi palivizumaba s placebom kvaliteta dokaza pokazala se visokom za sljedeće ishode: RSV-hospitalizacija, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja i broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem. Za ishod smrtnosti kvaliteta dokaza je spuštena na umjerenu razinu radi nepreciznosti rezultata; za ishod mehaničke ventilacije kvaliteta dokaza bila je vrlo niska, zbog vrlo ozbiljne heterogenosti i nepreciznosti podataka; dok su za broj dana provedenih u bolnici nedostajali podatci o standardnim devijacijama pa nije bilo moguće provesti meta-analizu, i kvaliteta dokaza je spuštena na umjerenu razinu.

Pri usporedbi palivizumaba s motavizumabom, kvaliteta dokaza je bila visoka za ishode mehaničke ventilacije i za broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem. Za RSV-hospitalizaciju, smrtnost, prijem u jedinicu intenzivnog liječenja i terapiju kisikom kvaliteta dokaza bila je umjerena zbog nepreciznosti rezultata, dok je za broj dana provedenih u bolnici nedostajao podatak o standardnoj devijaciji iz jedne studije, a podatci iz druge studije su bili neprecizni, pa je kvaliteta dokaza spuštena na nisku razinu.

Valja napomenuti da postoje metodološki i drugi mogući izvori pristranosti u studijama s motavizumabom koje je istakla američka Agencija za hranu i lijekove, i temeljem kojih je odbijen zahtjev za odobrenjem motavizumaba u 2010. godini. U studiji Carbonell-Estrany 2010 (19) moguće je da su korišteni laboratorijski postupci za dokazivanje prisutnosti RSV-a koji su doveli do povoljnijih rezultata za primjenu motavizumaba. Zabrinutost su također izazvali štetni događaji preosjetljivosti, koji su bile učestaliji u djece koja su primala motavizumab u odnosu na palivizumab. Kao dodatan izvor pristranosti navedena je i zemljopisna raspodjela ispitanika u studiji Carbonell-Estrany 2010 (19), budući da su se rezultati ne-inferiornosti motavizumaba u usporedbi s palivizumabom u velikoj mjeri oslanjali na podatke dobivene iz ispitivačkih centara na južnoj polutki, koji su činili svega 9% ukupne

populacije. U usporedbi s rezultatima dobivenima iz centara na sjevernoj polutki, uočena je značajna heterogenost u mjerama učinka primijenjenih intervencija (111).

Rezultati procjene kvalitete uključenih ekonomskih studija sažeto su prikazani u Tablici 4. Sve ekonomske evaluacije procijenjene su temeljem cjelovitih publikacija, osim studija Bentley 2011 (59), Kang 2009 (71) i Mayen-Herrera 2011 (72), za koje su bili dostupni samo sažetci. Načelno, uključene ekonomske evaluacije pokazuju zadovoljavajuću metodološku kvalitetu i njihovi rezultati se mogu smatrati valjanima. U ekonomskim evaluacijama Chiroli 2005 (54), Embleton 2007 (60), Lofland 2000 (56), Rietveld 2010 (76) i Roeckl-Wiedmann 2003 (78) nije primijenjeno diskontiranje troškova i učinaka. To se metodološki smatra korektnim, budući da je evaluacija provedena s vremenskim okvirom od jedne godine, što diskontiranje čini nepotrebnim. Studije Raya Ortega 2006 (65) i Lofland 2000 (56) jedine nisu zadovoljile tri ili više metodoloških kriterija koji su procjenjivani. Autori tih studija nisu jasno identificirali, izmjerili ili vjerodostojno vrednovali relevantne troškove i učinke, pa se ne može biti siguran u njihove konačne rezultate.

**Tablica 4** Procjena kvalitete uključenih ekonomskih evaluacija pomoću prilagođenoga Drummondova obrasca

| Studija                         | Pitanje je dobro definirano? | Uspoređene intervencije su opisane? | Ustanovljena je učinkovitost? | Identificirani su relevantni troškovi i učinci? | Troškovi i učinci su ispravno izmjereni? | Troškovi i učinci su vjerodostojno vrednovani? | Diskontiranje je primijenjeno? | Izvedena je inkrementalna analiza troškova i učinaka? | Izvedena je analiza osjetljivosti? |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <u>Bentley 2011</u>             | Da                           | ?                                   | Da                            | ?                                               | ?                                        | ?                                              | ?                              | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Chirico 2009</u>             | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Da                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Chiroli 2005</u>             | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Ne                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>ElHassan 2006</u>            | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Da                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Embleton 2007</u>            | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Ne                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Garcia-Altes 2010</u>        | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Da                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Hampp 2011</u>               | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Ne                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Harris 2011</u>              | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Ne                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Hascoet 2008</u>             | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Da                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Joffe 1999</u>               | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Da                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Kang 2009</u>                | Da                           | ?                                   | ?                             | Da                                              | ?                                        | ?                                              | Da                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Lanctot 2008</u>             | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Da                             | Da                                                    | Da                                 |
| <u>Lazaro y de Mercado 2006</u> | Da                           | Da                                  | Da                            | Da                                              | Da                                       | Da                                             | Da                             | Da                                                    | Da                                 |

|                                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <u>Lazaro y de Mercado 2007</u> | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Lofland 2000</u>             | Da | Da | Da | Da | ?  | ?  | Ne | Da | Da |
| <u>Mayen-Herrera 2011</u>       | Da | Da | Da | ?  | ?  | ?  | Da | Da | ?  |
| <u>Neovius 2011</u>             | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Nuijten 2007</u>             | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Nuijten 2009a</u>            | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Ne | Da | Da |
| <u>Nuijten 2009b</u>            | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Nuijten 2010</u>             | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Ravasio 2006</u>             | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Raya Ortega 2006</u>         | Da | Da | Da | Ne | Ne | Ne | Ne | Da | Da |
| <u>Resch 2008</u>               | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Resch 2012</u>               | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Rietveld 2010</u>            | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Ne | Ne | Da |
| <u>Roeckl-Wiedmann 2003</u>     | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Ne | Ne | Da |
| <u>Salinas-Escudero 2012</u>    | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Smart 2010</u>               | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | ?  |
| <u>Tam 2009</u>                 | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |

|                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <u>Vogel 2002</u>  | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Ne | Ne | Da |
| <u>Wang 2011</u>   | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Weiner 2012</u> | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |
| <u>Yount 2004</u>  | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da | Da |

#### 4.3.1. Razvrstavanje ispitanika u skupine

Randomizacija je provedena u svih sedam uključenih kliničkih ispitivanja. Metode formiranja randomizacijskog rasporeda jasno su opisane u svim studijama osim u studiji Subramanian 1998 (50), gdje nije navedeno dovoljno informacija, čineći rizik od pristranosti nejasnim. Uspoređivani lijekovi bili su jednakog izgleda i njihova raspodjela među ispitanicima bila je prikrivena u studijama Carbonell-Estrany 2010 (19), Feltes 2003 (17), Feltes 2011 (39), IMPact-RSV 1998 (18) i Subramanian 1998 (50), dok su metode prikrivanja razvrstavanja bile nejasne u studijama Abarca 2009 (51) i Fernandez 2010 (52).

#### 4.3.2. Prikrivanje podataka

Primjerene metode prikrivanja podataka od ispitanika i zdravstvenih djelatnika jasno su navedene u studijama Carbonell-Estrany 2010 (19), Feltes 2003 (17), Feltes 2011 (39), IMPact-RSV 1998 (18) i Subramanian 1998 (50). Detalji nisu bili dostupni za studije Abarca 2009 (51) i Fernandez 2010 (52), rezultirajući nejasnim rizikom od pristranosti.

#### 4.3.3. Nepotpuno izvještavanje

U šest kliničkih ispitivanja navedene su podjednake stope osipanja ispitanika u obje skupine, s jasno naznačenim razlozima, čineći rizik od pristranosti niskim (Carbonell-Estrany 2010 (19), Feltes 2003 (17), Feltes 2011 (39), Fernandez 2010 (52), IMPact-RSV 1998 (18), Subramanian 1998 (50)). U studiji Abarca 2009 (51) rizik od pristranosti bio je visok, jer nisu objašnjeni razlozi osipanja ispitanika između prve i druge sezone.

#### 4.3.4. Selektivno izvještavanje

Za tri od sedam uključenih ispitivanja protokoli su bili prijavljeni u odgovarajuće baze kliničkih ispitivanja, i u slučaju svih triju studija isti ishodi su bili navedeni u protokolima kao i u završnim publikacijama (Carbonell-Estrany 2010 (19), Feltes 2011 (39), Fernandez 2010 (52)). Za svih sedam uključenih studija, svi ishodi navedeni u metodama publikacije uključeni su i u izvještaj o rezultatima. Ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva RSV-om procijenjena je u dvije studije (Carbonell-Estrany 2010 (19) i Feltes 2011 (39)), i u obje kod

samo dijela ispitanika – kod ispitanika samo s izabranih ispitivačkih centara (Carbonell-Estrany 2010 (19)) ili kod ispitanika samo iz druge sezone (Feltes 2011 (39)). Za takve odluke autori nisu naveli nikakva objašnjenja, pa je rizik od pristranosti pri izvještavanju bio visok. U trima studijama podatci o nekim ishodima bili su nepotpuni (broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om, broj dana u jedinici intenzivnog liječenja, broj dana mehaničke ventilacije i broj dana terapije kisikom) – nedostajali su podatci o standardnim devijacijama, pa je rizik od selektivnog izvještavanja u ovim studijama bio visok (Carbonell-Estrany 2010 (19), Feltes 2003 (17), Impact-RSV 1998 (18)). Nijedna studija nije pratila ishod pojavnosti i trajanja terapije bronhodilatatorima, no kako to nije bio jedan od glavnih ishoda u ovom pregledu, ova činjenica ne predstavlja rizik od pristranosti.

#### 4.3.5. Izvor financiranja istraživanja

Svih sedam uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja sponzorirala je tvrtka proizvođač lijeka, a velik broj autora bili su njeni zaposlenici ili konzultanti, ili su primili istraživačku stipendiju ili financijsku naknadu od kompanije. Ova činjenica predstavlja nejasan rizik od pristranosti u svim uključenim kliničkim studijama.

Od ukupno 34 uključene ekonomske evaluacije, sukob interesa bio je jasno naveden u 21 studiji, koje su bile ili financirane od tvrtke proizvođača lijeka ili su njihovi autori bili zaposlenici tvrtke (Bentley 2011 (59), Chirico 2009 (53), Chiroli 2005 (54), Hascoet 2008 (70), Lanctot 2008 (67), Lazaro y de Mercado 2006 (62), Lofland 2000 (56), Mayen-Herrera 2011 (72), Neovius 2011 (74), Nuijten 2007 (61), Nuijten 2009a (75), Nuijten 2009b (77), Nuijten 2010 (64), Ravasio 2006 (55), Resch 2008 (79), Resch 2012 (80), Roeckl-Wiedmann 2003 (78), Salinas-Escudero 2012 (73), Tam 2009 (69), Vogel 2002 (81), Weiner 2012 (57)). U slučaju 10 studija sukob interesa nije bio naveden (ElHassan 2006 (20), Embleton 2007 (60), Garcia-Altes 2010 (21), Hampp 2011 (22), Joffe 1999 (40), Raya Ortega 2006 (65), Rietveld 2010 (76), Smart 2010 (68), Wang 2011 (23), Yount 2004 (58)), a za tri studije nije bilo potpuno jasno jesu li sponzorirane od industrije ili ne (Harris 2011 (66), Kang 2009 (71), Lazaro y de Mercado 2007 (63)).

## 4.4. Učinci intervencija

### 4.4.1. Palivizumab u usporedbi s placeboom

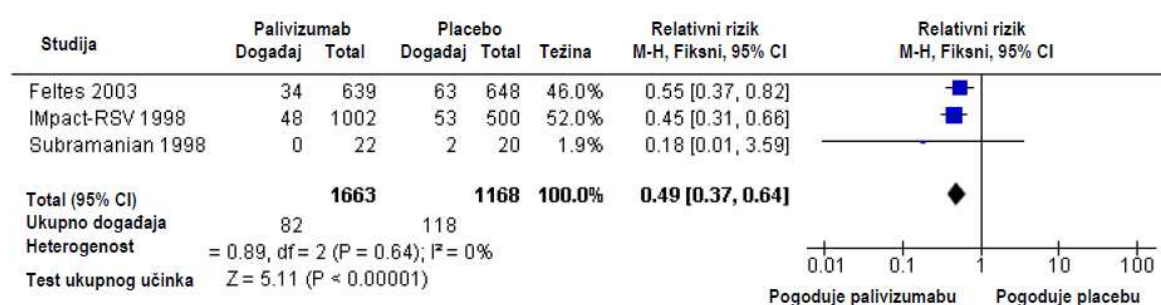
Tri randomizirana kontrolirana ispitivanja su uspoređivala imunizaciju palivizumabom s placeboom u ukupno 2831 ispitanika koji su bili ili nedonošeni i mlađi od 6 mjeseci, ili mlađi od dvije godine i s bronhopulmonarnom displazijom (IMPact-RSV 1998 (18), Subramanian 1998 (50)), ili su pak bili mlađi od dvije godine i s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca (Feltes 2003 (17)). Niti jedno od uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja nije obuhvaćalo djecu s imunodeficijencijom, kroničnom neuromuskularnom bolesti, ili kongenitalnim anomalijama. Za sve ishode djelotvornosti i sigurnosti primjene, rezultati su izraženi po ITT populaciji (engl., *intention-to-treat*), odnosno populaciji s namjerom liječenja, koja je uključivala sve randomizirane ispitanike koji su udovoljavali kriterijima uključenja u studiju. Za većinu ishoda nisu bili prisutni indikatori statističke heterogenosti među studijama, osim za broj dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja, te za incidenciju i broj dana mehaničke ventilacije. Statističke metode korištene za analizu podataka o ishodima djelotvornosti i sigurnosti primjene palivizumaba u usporedbi s placeboom, i dobivene procjene učinka, sažeto su prikazane u Tablici 5.

**Tablica 5** Statistička analiza podataka o kliničkim ishodima – palivizumab u usporedbi s placebom

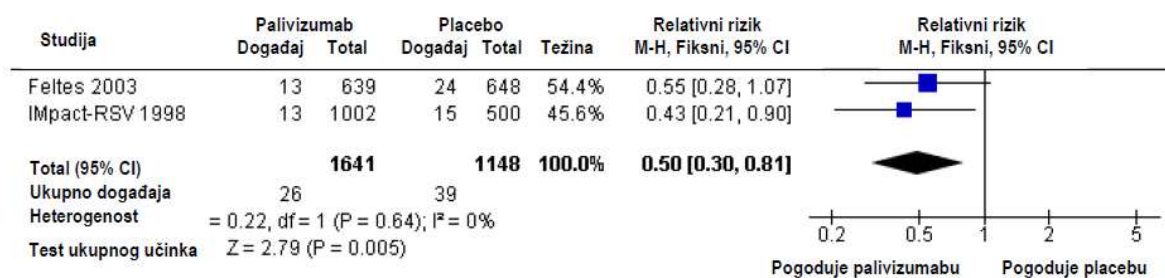
| Ishod                                                                       | Broj studija | Broj ispitanika | Mjera učinka | Statistička metoda | Model analize   | Raspon pouzdanosti | Procjena učinka         |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------------|-----------------|--------------------|-------------------------|
| 1.1 Hospitalizacija zbog infekcije RSV-om                                   | 3            | 2831            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak   | 95% CI             | 0,49 [0,37 – 0,64]      |
| 1.2 Smrtnost                                                                | 3            | 2831            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak   | 95% CI             | 0,69 [0,42 – 1,15]      |
| 1.3 Broj dana provedenih u bolnici na 100 ispitanika                        | 2            | 2789            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak   | 95% CI             | Nije moguće procijeniti |
| 1.4 Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja                                 | 2            | 2789            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak   | 95% CI             | 0,50 [0,30 – 0,81]      |
| 1.5 Broj dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja na 100 ispitanika | 2            | 2789            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak   | 95% CI             | Nije moguće procijeniti |
| 1.6 Mehanička ventilacija                                                   | 2            | 2789            | RR           | Mantel-Haenszel    | Slučajni učinak | 95% CI             | 1,10 [0,20 – 6,09]      |
| 1.7 Broj dana mehaničke ventilacije na 100 ispitanika                       | 2            | 2789            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak   | 95% CI             | Nije moguće procijeniti |
| 1.8 Broj dana terapije kisikom na 100 ispitanika                            | 2            | 2789            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak   | 95% CI             | Nije moguće procijeniti |
| 1.9 Broj djece s bilo kojim štetnim događajem                               | 1            | 1287            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak   | 95% CI             | 0,99 [0,97 – 1,01]      |
| 1.10 Broj djece sa štetnim događajem koji je povezan s lijekom              | 3            | 2831            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak   | 95% CI             | 1,09 [0,85 – 1,38]      |
| 1.11 Broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem                    | 1            | 1287            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak   | 95% CI             | 0,88 [0,80 – 0,96]      |
| 1.12 Broj djece s ozbiljnim štetnim događajem koji je povezan s lijekom     | 1            | 1287            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak   | 95% CI             | 0,14 [0,01 – 2,80]      |

CI = raspon pouzdanosti; MD = srednja razlika; RR = relativni rizik

Ispitanici koji su primali palivizumab imali su statistički značajno relativno smanjenje rizika od RSV-hospitalizacije za 51% u odnosu na skupinu koja je primala placebo (RR 0,49, 95% CI 0,37 do 0,64) (Tablica 5, Slika 1), kao i statistički značajno relativno smanjenje rizika od prijema u jedinicu intenzivnog liječenja za 50% (RR 0,50, 95% CI 0,30 do 0,81) (Tablica 5, Slika 2), dok je broj bolesnika koji su koristili mehaničku ventilaciju bio podjednak u dvije skupine (RR 1,10, 95% CI 0,20 do 6,09) (Tablica 5). Međutim, u slučaju mehaničke ventilacije postojala je značajna statistička heterogenost među dvjema studijama (vrijednost  $I^2$  statistike 60%, primijenjena meta-analiza slučajnog učinka) i potrebno je rezultate tumačiti s oprezom.



**Slika 1** Meta-analiza podataka o hospitalizaciji zbog infekcije RSV-om – palivizumab u usporedbi s placebom



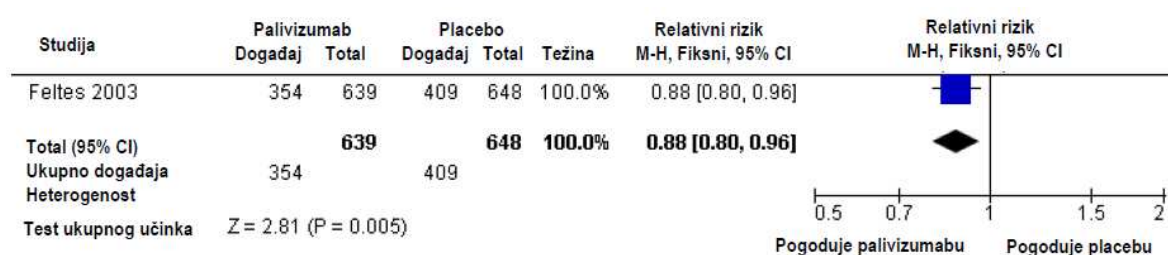
**Slika 2** Meta-analiza podataka o prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja – palivizumab u usporedbi s placebom

U objema studijama (Feltes 2003 (17), Impact-RSV 1998 (18)) podatci o broju dana bili su izraženi kao srednja vrijednost broja dana na 100 randomiziranih ispitanika. Međutim, kako su nedostajali podatci o standardnim devijacijama, meta-analiza nije bila moguća. Djeca koja su primala placebo imala su otprilike dvostruko veći broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om, i dva do tri puta više dana terapije kisikom na 100 randomizirane djece, u usporedbi s djecom koja su primala palivizumab (Tablica 5). Podatci o broju dana u jedinici

intenzivnog liječenja, te o broju dana mehaničke ventilacije bili su prilično heterogeni (Tablica 5). Studija Feltes 2003 (17), koja je uključivala djecu s kongenitalnom bolesti srca, pokazala je značajno niži broj dana u jedinici intenzivnog liječenja, i manju incidenciju i broj dana mehaničke ventilacije u djece tretirane palivizumabom, u usporedbi s placebom. S druge strane, studija IMpact-RSV 1998 (18), koja je uključivala nedonošćad sa ili bez bronhopulmonarne displazije, navodila je rezultate s potpuno suprotnim trendom.

U svim ispitivanjima smrtnost je bila izražena po ITT populaciji, kao smrtnost zbog bilo kojeg razloga. Mjesečna imunizacija palivizumabom, u usporedbi s placebom, bila je povezana sa statistički ne-značajnim relativnim smanjenjem rizika od smrtnosti za 31% (RR 0,69, 95% CI 0,42 do 1,15) (Tablica 5).

Sveukupno, stope štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja bile su u skladu s temeljnim zdravstvenim problemima u ovoj visokorizičnoj populaciji djece. Udjel djece s bilo kojim štetnim događajem bio je podjednak u dvije skupine (RR 0,99, 95% CI 0,97 do 1,01), kao i udjel djece sa štetnim događajem koji je povezan s lijekom (RR 1,09, 95% CI 0,85 do 1,38) (Tablica 5). S druge strane, djeca koja su primala palivizumab imala su statistički značajno relativno smanjenje rizika od bilo kojeg ozbiljnog štetnog događaja za 12% u usporedbi s placebom (RR 0,88, 95% CI 0,80 do 0,96) (Tablica 5, Slika 3), i statistički ne-značajno relativno smanjenje rizika od ozbiljnog štetnog događaja koji je povezan s lijekom za 86% (RR 0,14, 95% CI 0,01 do 2,80) (Tablica 5). Međutim, ova dva ishoda je procjenjivala samo jedna studija (Feltes 2003 (17)). Uobičajeni prijavljeni štetni događaji uključivali su povišenu temperaturu, reakcije na mjestu uboda štrcaljkom, te infekcije gornjih dišnih puteva.



**Slika 3** Meta-analiza podataka o broju djece s ozbiljnim štetnim događajem – palivizumab u usporedbi s placebom

Rezultati dobiveni za sedam glavnih ishoda djelotvornosti i sigurnosti primjene palivizumaba u usporedbi s placebom, sažeto su prikazani u Tablici 6.

**Tablica 6** Sažeti prikaz rezultata za sedam glavnih kliničkih ishoda – palivizumab u usporedbi s placebom

| Palivizumab u usporedbi s placebom za smanjenje rizika od teških infekcija RSV-om     |                                            |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Ispitanici: dojenčad i mala djeca s visokim rizikom za razvoj teških infekcija RSV-om |                                            |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
| Mjesto provođenja ispitivanja: bolnica                                                |                                            |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
| Intervencija: palivizumab                                                             |                                            |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
| Kontrola: placebo                                                                     |                                            |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
| Ishodi                                                                                | Ilustrativni komparativni rizici* (95% CI) |                       | Relativni učinak (95% CI) | Broj ispitanika (studija) | Kvaliteta dokaza (GRADE)       | Komentari                                                               |
|                                                                                       | Pretpostavljeni rizik                      | Odgovarajući rizik    |                           |                           |                                |                                                                         |
|                                                                                       | Placebo                                    | Palivizumab           |                           |                           |                                |                                                                         |
| Hospitalizacija zbog infekcije RSV-om                                                 | Ispitivana populacija                      |                       | RR 0,49 (0,37 do 0,64)    | 2831 (3 studije)          | ⊕⊕⊕⊕ visoka                    |                                                                         |
|                                                                                       | 101 na 1000                                | 50 na 1000 (37 do 65) |                           |                           |                                |                                                                         |
|                                                                                       | Umjeren rizik                              |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
|                                                                                       | 100 na 1000                                | 49 na 1000 (37 do 64) |                           |                           |                                |                                                                         |
| Smrtnost                                                                              | Ispitivana populacija                      |                       | RR 0,69 (0,42 do 1,15)    | 2831 (3 studije)          | ⊕⊕⊕⊖ umjerena <sup>1</sup>     |                                                                         |
|                                                                                       | 28 na 1000                                 | 19 na 1000 (12 do 32) |                           |                           |                                |                                                                         |
|                                                                                       | Umjeren rizik                              |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
|                                                                                       | 42 na 1000                                 | 29 na 1000 (18 do 48) |                           |                           |                                |                                                                         |
| Broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om na 100 ispitanika                | Vidi komentar                              | Vidi komentar         | Nije moguće procijeniti   | 2789 (2 studije)          | ⊕⊕⊕⊖ umjerena <sup>2</sup>     | Nedostaju podatci o standardnim devijacijama i meta-analiza nije moguća |
| Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja                                               | Ispitivana populacija                      |                       | RR 0,5 (0,3 do 0,81)      | 2789 (2 studije)          | ⊕⊕⊕⊕ visoka                    |                                                                         |
|                                                                                       | 34 na 1000                                 | 17 na 1000 (10 do 28) |                           |                           |                                |                                                                         |
|                                                                                       | Umjeren rizik                              |                       |                           |                           |                                |                                                                         |
|                                                                                       | 34 na 1000                                 | 17 na 1000 (10 do 28) |                           |                           |                                |                                                                         |
| Mehanička ventilacija                                                                 | Ispitivana populacija                      |                       | RR 1,1 (0,2 do 6,09)      | 2789 (2 studije)          | ⊕⊖⊖⊖ vrlo niska <sup>1,3</sup> |                                                                         |
|                                                                                       | 13 na 1000                                 | 14 na 1000 (3 do 80)  |                           |                           |                                |                                                                         |

|                                                     |                       |                             |                          |                     |                |                                         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|----------------|-----------------------------------------|
|                                                     | Umjeren rizik         |                             |                          |                     |                |                                         |
|                                                     | 12 na 1000            | 13 na 1000<br>(2 do 73)     |                          |                     |                |                                         |
| Terapija kisikom                                    | Vidi komentar         | Vidi komentar               | Nije moguće procijeniti  | 0<br>(0 studija)    | Vidi komentar  | Nedostaju podatci iz svih triju studija |
| Broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem | Ispitivana populacija |                             | RR 0,88<br>(0,8 do 0,96) | 1287<br>(1 studija) | ⊕⊕⊕⊕<br>visoka |                                         |
|                                                     | 631 na 1000           | 555 na 1000<br>(505 do 606) |                          |                     |                |                                         |
|                                                     | Umjeren rizik         |                             |                          |                     |                |                                         |
|                                                     | 631 na 1000           | 555 na 1000<br>(505 do 606) |                          |                     |                |                                         |

\*Osnova za pretpostavljeni rizik je primjerice medijan rizika kontrolne skupine u uključenim studijama. Odgovarajući rizik (i njegov 95% CI) temelji se na pretpostavljenom riziku kontrolne skupine i na relativnom učinku intervencije (i njegovom 95% CI).

CI = raspon pouzdanosti (engl., *confidence interval*); RR = relativni rizik (engl., *risk ratio*)

<sup>1</sup> Nema statističke značajnosti u rezultatima i 95% CI je vrlo širok.

<sup>2</sup> Nedostaju podatci o standardnim devijacijama iz obje studije.

<sup>3</sup> Postoji značajna heterogenost među dvije studije i procijenjeni učinci su na suprotnim stranama.

Ocjene dokaza kako ih opisuje radna skupina GRADE:

Visoka kvaliteta: Nije vjerojatno da će daljnja istraživanja promijeniti pouzdanost procijenjenog učinka.

Umjerena kvaliteta: Vjerojatno je da će daljnja istraživanja imati važan utjecaj na pouzdanost procijenjenog učinka i mogla bi promijeniti procjenu.

Niska kvaliteta: Vrlo je vjerojatno da će daljnja istraživanja imati važan utjecaj na pouzdanost procijenjenog učinka te je vjerojatno da će promijeniti procjenu.

Vrlo niska kvaliteta: Procjena je vrlo nepouzdana.

#### 4.4.2. Palivizumab u usporedbi s motavizumabom

Četiri randomizirana kontrolirana ispitivanja su uspoređivala imunizaciju motavizumabom s imunizacijom palivizumabom u ukupno 8265 ispitanika koji su bili ili nedonošeni i mlađi od 6 mjeseci, ili mlađi od dvije godine i s kroničnom bolesti pluća od nedonošenosti ([Abarca 2009](#) (51), [Carbonell-Estrany 2010](#) (19), [Fernandez 2010](#) (52)), ili su bili mlađi od dvije godine i s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca ([Feltes 2011](#) (39)). Niti jedno od uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja nije obuhvaćalo djecu s imunodeficijencijom, kroničnom neuromuskularnom bolesti, ili kongenitalnim anomalijama. Dvije studije su procjenjivale ishode djelotvornosti ([Carbonell-Estrany 2010](#) (19), [Feltes 2011](#) (39)) te izrazile rezultate po ITT populaciji. U analizu sigurnosti i podnošljivosti lijeka uključena je populacija ispitanika koji su primili bilo koju količinu

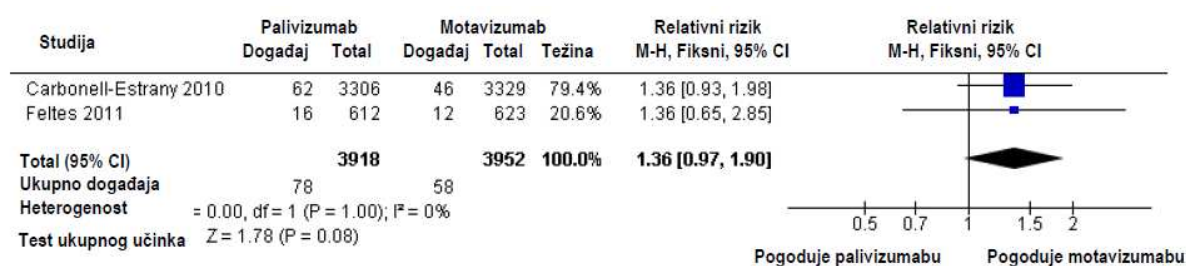
ispitivanog lijeka i imali bar jedan posjet pri kojem se promatrala sigurnost terapije. U svrhu dosljednosti ciljevima ovoga sustavnog pregleda, palivizumab je smatran intervencijom, a motavizumab kontrolom u svim daljnjim analizama. Za promatrane ishode nije bilo prisutnih indikatora statističke heterogenosti između uključenih studija. Statističke metode korištene za analizu podataka o ishodima djelotvornosti i sigurnosti primjene palivizumaba u usporedbi s motavizumabom, i dobivene procjene učinka, sažeto su prikazane u Tablici 7.

**Tablica 7** Statistička analiza podataka o kliničkim ishodima – palivizumab u usporedbi s motavizumabom

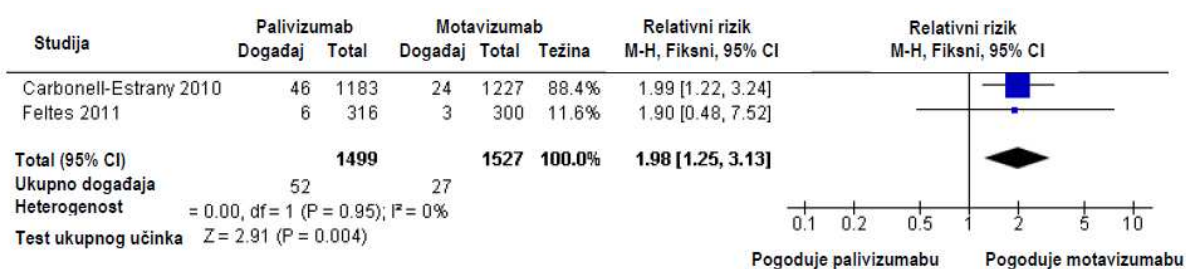
| Ishod                                                                       | Broj studija | Broj ispitanika | Mjera učinka | Statistička metoda | Model analize | Raspon pouzdanosti | Procjena učinka        |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|--------------|--------------------|---------------|--------------------|------------------------|
| 2.1 Hospitalizacija zbog infekcije RSV-om                                   | 2            | 7870            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 1,36 [0,97 – 1,90]     |
| 2.2 Ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva RSV-om               | 2            | 3026            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 1,98 [1,25 – 3,13]     |
| 2.3 Smrtnost                                                                | 4            | 8265            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 0,74 [0,38 – 1,43]     |
| 2.4 Broj dana provedenih u bolnici na 100 ispitanika                        | 2            | 7870            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak | 95% CI             | 24,95 [-21,59 – 71,49] |
| 2.5 Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja                                 | 2            | 7870            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 1,68 [0,89 – 3,19]     |
| 2.6 Broj dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja na 100 ispitanika | 2            | 7870            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak | 95% CI             | 21,34 [-13,69 – 56,37] |
| 2.7 Mehanička ventilacija                                                   | 2            | 7870            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 3,79 [1,26 – 11,42]    |
| 2.8 Broj dana mehaničke ventilacije na 100 ispitanika                       | 2            | 7870            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak | 95% CI             | 16,06 [-16,60 – 48,72] |
| 2.9 Terapija kisikom                                                        | 2            | 7870            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 1,49 [0,98 – 2,26]     |
| 2.10 Broj dana terapije kisikom na 100 ispitanika                           | 2            | 7870            | MD           | Inverzna varijanca | Fiksni učinak | 95% CI             | 28,42 [-13,64 – 70,48] |
| 2.11 Broj djece s bilo kojim štetnim događajem                              | 4            | 8238            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 1,00 [0,99 – 1,02]     |
| 2.12 Broj djece sa štetnim događajem koji je povezan s lijekom              | 3            | 1625            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 0,98 [0,73 – 1,32]     |
| 2.13 Broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem                    | 4            | 8238            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 1,04 [0,96 – 1,13]     |
| 2.14 Broj djece s ozbiljnim štetnim događajem koji je povezan s lijekom     | 3            | 1625            | RR           | Mantel-Haenszel    | Fiksni učinak | 95% CI             | 0,88 [0,32 – 2,43]     |

CI = raspon pouzdanosti; MD = srednja razlika; RR = relativni rizik

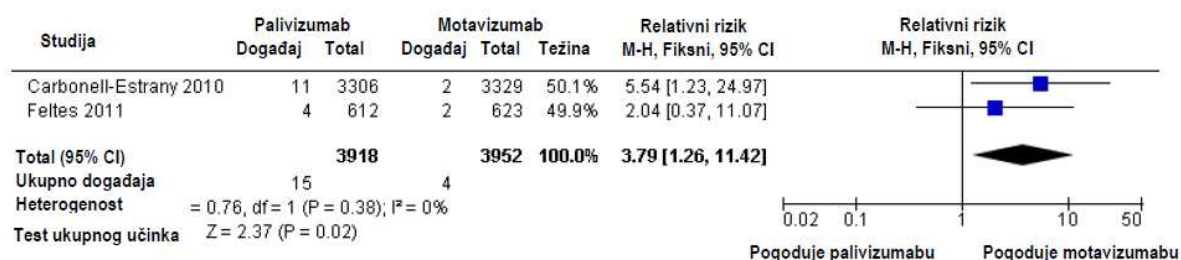
Ispitanici koji su primali palivizumab imali su statistički ne-značajno povećanje relativnog rizika od RSV-hospitalizacije za 36% u odnosu na skupinu koja je primala motavizumab (RR 1,36, 95% CI 0,97 do 1,90) (Tablica 7, Slika 4). Za dio ispitanika procijenjena je ambulantno liječena infekcija donjih dišnih puteva RSV-om, te se rizik pokazao dvostruko većim u djece koja su primala palivizumab, u odnosu na djecu koja su primala motavizumab (RR 1,98, 95% CI 1,25 do 3,13) (Tablica 7, Slika 5). Djeca koja su primala palivizumab imala su statistički ne-značajno povećanje relativnog rizika od prijema u jedinicu intenzivnog liječenja za 68% u usporedbi s djecom koja su primala motavizumab (RR 1,68, 95% CI 0,89 do 3,19) (Tablica 7), kao i statistički ne-značajno povećanje relativnog rizika od terapije kisikom za 49% (RR 1,49, 95% CI 0,98 do 2,26) (Tablica 7), dok je rizik od mehaničke ventilacije bio gotovo četiri puta veći u djece tretirane palivizumabom, u odnosu na djecu tretiranu motavizumabom (RR 3,79, 95% CI 1,26 do 11,42) (Tablica 7, Slika 6).



**Slika 4** Meta-analiza podataka o hospitalizaciji zbog infekcije RSV-om – palivizumab u usporedbi s motavizumabom



**Slika 5** Meta-analiza podataka o ambulantno liječenoj infekciji donjih dišnih puteva RSV-om – palivizumab u usporedbi s motavizumabom



**Slika 6** Meta-analiza podataka o mehaničkoj ventilaciji – palivizumab u usporedbi s motavizumabom

U svim studijama osim u jednoj ([Abarca 2009](#) (51)) promatrala se smrtnost zbog bilo kojeg razloga. Za dosljednost u analizama, za studiju [Abarca 2009](#) (51) uvršteni su podatci o smrtnosti zbog bilo kojeg razloga, te je za sve četiri studije izražena smrtnost po ITT populaciji. Djeca koja su primala palivizumab imala su statistički ne-značajno relativno smanjenje rizika od smrtnosti za 26% u usporedbi s djecom koja su primala motavizumab (RR 0,74, 95% CI 0,38 do 1,43) (Tablica 7).

U studiji [Carbonell-Estrany 2010](#) (19) podatci o broju dana bili su izraženi kao srednja vrijednost broja dana na 100 randomiziranih ispitanika, dok su za studiju [Feltes 2011](#) (39) izračunate srednje vrijednosti i standardne devijacije na 100 randomizirane djece iz izvorno navedenih podataka koji su bili izraženi po jednom djetetu, i uvršteni u analize. Budući da su nedostajali podatci o standardnim devijacijama iz studije [Carbonell-Estrany 2010](#) (19), samo su podatci iz studije [Feltes 2011](#) (39) doprinijeli meta-analizi pa rezultate treba tumačiti s oprezom. Djeca koja su bila imunizirana palivizumabom provela su otprilike dvostruko više dana u bolnici zbog infekcije RSV-om, uz statistički ne-značajnu srednju razliku od 24,95 dana na 100 randomizirane djece (MD 24,95, 95% CI -21,59 do 71,49), tri do pet puta više dana u jedinici intenzivnog liječenja, sa srednjom razlikom od 21,34 dana na 100 randomizirane djece (MD 21,34, 95% CI -13,69 do 56,37), sedam do osam puta više dana mehaničke ventilacije (MD 16,06, 95% CI -16,60 do 48,72), te dva do tri puta više dana terapije kisikom na 100 randomizirane djece (MD 28,42, 95% CI -13,64 do 70,48), u usporedbi s djecom koja su bila imunizirana motavizumabom (Tablica 7).

Ponovno, stope štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja bile su u skladu s temeljnim zdravstvenim problemima u ovoj visokorizičnoj populaciji djece. Nisu pronađene značajne razlike između palivizumaba i motavizumaba u udjelu djece s bilo kojim štetnim događajem (RR 1,00, 95% CI 0,99 do 1,02), djece sa štetnim događajem koji je povezan s lijekom (RR 0,98, 95% CI 0,73 do 1,32), djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem (RR

1,04, 95% CI 0,96 do 1,13), ili djece s ozbiljnim štetnim događajem koji je povezan s lijekom (RR 0,88, 95% CI 0,32 do 2,43) (Tablica 7). Uobičajeni prijavljeni štetni događaji uključivali su povišenu temperaturu, infekcije gornjih dišnih puteva, kašalj i rinitis.

Rezultati dobiveni za sedam glavnih ishoda djelotvornosti i sigurnosti primjene palivizumaba u usporedbi s motavizumabom, sažeto su prikazani u Tablici 8.

**Tablica 8** Sažeti prikaz rezultata za sedam glavnih kliničkih ishoda – palivizumab u usporedbi s motavizumabom

| Palivizumab u usporedbi s motavizumabom za smanjenje rizika od teških infekcija RSV-om |                                            |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------|
| Ispitanici: dojenčad i mala djeca s visokim rizikom za razvoj teških infekcija RSV-om  |                                            |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
| Mjesto provođenja ispitivanja: bolnica                                                 |                                            |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
| Intervencija: palivizumab                                                              |                                            |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
| Usporedba: motavizumab                                                                 |                                            |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
| Ishodi                                                                                 | Ilustrativni komparativni rizici* (95% CI) |                                                                                         | Relativni učinak (95% CI) | Broj ispitanika (studija) | Kvaliteta dokaza (GRADE)      | Komentari |
|                                                                                        | Pretpostavljeni rizik                      | Odgovarajući rizik                                                                      |                           |                           |                               |           |
|                                                                                        | Motavizumab                                | Palivizumab                                                                             |                           |                           |                               |           |
| Hospitalizacija zbog infekcije RSV-om                                                  | Ispitivana populacija                      |                                                                                         | RR 1,36 (0,97 do 1,9)     | 7870 (2 studije)          | ⊕⊕⊕⊖<br>umjerena <sup>1</sup> |           |
|                                                                                        | 15 na 1000                                 | 20 na 1000 (14 do 28)                                                                   |                           |                           |                               |           |
|                                                                                        | Umjeren rizik                              |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
|                                                                                        | 17 na 1000                                 | 23 na 1000 (16 do 32)                                                                   |                           |                           |                               |           |
| Smrtnost                                                                               | Ispitivana populacija                      |                                                                                         | RR 0,74 (0,38 do 1,43)    | 8265 (4 studije)          | ⊕⊕⊕⊖<br>umjerena <sup>1</sup> |           |
|                                                                                        | 5 na 1000                                  | 4 na 1000 (2 do 7)                                                                      |                           |                           |                               |           |
|                                                                                        | Umjeren rizik                              |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
|                                                                                        | 15 na 1000                                 | 11 na 1000 (6 do 21)                                                                    |                           |                           |                               |           |
| Broj dana provedenih u bolnici zbog infekcije RSV-om na 100 ispitanika                 |                                            | Srednji broj dana u palivizumab skupini bio je za 24,95 viši (21,59 niži do 71,49 viši) |                           | 7870 (2 studije)          | ⊕⊕⊖⊖<br>niska <sup>2,3</sup>  |           |
| Prijem u jedinicu intenzivnog liječenja                                                | Ispitivana populacija                      |                                                                                         | RR 1,68 (0,89 do 3,19)    | 7870 (2 studije)          | ⊕⊕⊕⊖<br>umjerena <sup>1</sup> |           |
|                                                                                        | 4 na 1000                                  | 6 na 1000 (3 do 12)                                                                     |                           |                           |                               |           |
|                                                                                        | Umjeren rizik                              |                                                                                         |                           |                           |                               |           |
|                                                                                        | 6 na 1000                                  | 10 na 1000 (5 do 19)                                                                    |                           |                           |                               |           |
| Mehanička ventilacija                                                                  | Ispitivana populacija                      |                                                                                         | RR 3,79 (1,26 do 11,42)   | 7870 (2 studije)          | ⊕⊕⊕⊕<br>visoka                |           |
|                                                                                        | 1 na 1000                                  | 4 na 1000 (1 do 12)                                                                     |                           |                           |                               |           |

|                                                     |                       |                             |                           |                     |                               |  |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------|--|
|                                                     | Umjeren rizik         |                             |                           |                     |                               |  |
|                                                     | 2 na 1000             | 8 na 1000<br>(3 do 23)      |                           |                     |                               |  |
| Terapija kisikom                                    | Ispitivana populacija |                             | RR 1,49<br>(0,98 do 2,26) | 7870<br>(2 studije) | ⊕⊕⊕⊖<br>umjerena <sup>1</sup> |  |
|                                                     | 9 na 1000             | 14 na 1000<br>(9 do 21)     |                           |                     |                               |  |
|                                                     | Umjeren rizik         |                             |                           |                     |                               |  |
|                                                     | 12 na 1000            | 18 na 1000<br>(12 do 27)    |                           |                     |                               |  |
| Broj djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem | Ispitivana populacija |                             | RR 1,04<br>(0,96 do 1,13) | 8238<br>(4 studije) | ⊕⊕⊕⊕<br>visoka                |  |
|                                                     | 191 na 1000           | 199 na 1000<br>(183 do 216) |                           |                     |                               |  |
|                                                     | Umjeren rizik         |                             |                           |                     |                               |  |
|                                                     | 119 na 1000           | 124 na 1000<br>(114 do 134) |                           |                     |                               |  |

\*Osnova za pretpostavljeni rizik je primjerice medijan rizika kontrolne skupine u uključenim studijama. Odgovarajući rizik (i njegov 95% CI) temelji se na pretpostavljenom riziku usporedbene skupine i na relativnom učinku intervencije (i njegovom 95% CI).

CI = raspon pouzdanosti (engl., *confidence interval*); RR = relativni rizik (engl., *risk ratio*)

<sup>1</sup> Nema statističke značajnosti u rezultatima i 95% CI je vrlo širok.

<sup>2</sup> 95% raspon pouzdanosti prelazi crtu neučinkovitosti i vrlo je širok.

<sup>3</sup> Nedostaju podatci o standardnim devijacijama iz studije [Carbonell-Estrany 2010](#).

Ocjene dokaza kako ih opisuje radna skupina GRADE:

Visoka kvaliteta: Nije vjerojatno da će daljnja istraživanja promijeniti pouzdanost procijenjenog učinka.

Umjerena kvaliteta: Vjerojatno je da će daljnja istraživanja imati važan utjecaj na pouzdanost procijenjenog učinka i mogla bi promijeniti procjenu.

Niska kvaliteta: Vrlo je vjerojatno da će daljnja istraživanja imati važan utjecaj na pouzdanost procijenjenog učinka te je vjerojatno da će promijeniti procjenu.

Vrlo niska kvaliteta: Procjena je vrlo nepouzdana.

#### 4.4.3. Ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene tijekom neonatalnog razdoblja ili tijekom prvih 6 mjeseci života

Od ukupno 22 studije koje su procijenile ekonomski učinak RSV imunoprofilakse primijenjene tijekom neonatalnog razdoblja ili tijekom prvih nekoliko mjeseci života, 18 studija odnosilo se na nedonošćad rođenu s 35 tjedana gestacijske dobi ili manje, bez komorbiditeta: [Chirico 2009](#) (53), [ElHassan 2006](#) (20), [Embleton 2007](#) (60), [Hampp 2011](#) (22), [Lanctot 2008](#) (67), [Neovius 2011](#) (74), [Nuijten 2007](#) (61), [Nuijten 2010](#) (64), [Ravasio 2006](#) (55), [Raya Ortega 2006](#) (65), [Resch 2008](#) (79), [Resch 2012](#) (80), [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78), [Salinas-Escudero 2012](#) (73), [Smart 2010](#) (68), [Vogel 2002](#) (81), [Wang 2011](#) (23) i

Weiner 2012 (57), devet studija provedeno je u nedonoščadi s bronhopulmonarnom displazijom ili kroničnom bolesti pluća: Chirico 2009 (53), Embleton 2007 (60), Hascoet 2008 (70), Lofland 2000 (56), Nuijten 2009a (75), Ravasio 2006 (55), Rietveld 2010 (76), Roeckl-Wiedmann 2003 (78) i Wang 2011 (23), a tri studije su obuhvaćale djecu s kongenitalnom bolesti srca: Hascoet 2008 (70), Nuijten 2009a (75) i Wang 2011 (23).

Sažeti prikaz rezultata za ekonomski učinak RSV-imunoprofilakse primijenjene tijekom neonatalnog razdoblja ili tijekom prvih 6 mjeseci života dan je u Tablici 9.

**Tablica 9** Sažeti prikaz rezultata za ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene tijekom neonatalnog razdoblja ili prvih 6 mjeseci života

| Studija                                                           | Financiranje industrije | Inkrementalna učinkovitost           | Inkrementalni trošak                                                                         | Diskontna stopa (%)<br>Godina i valuta | Originalna vrijednost ICER                                                                                                                      | Sadašnja vrijednost ICER izražena u 2011 EUR                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dojenčad gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, bez komorbiditeta |                         |                                      |                                                                                              |                                        |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                  |
| <i>Perspektiva platitelja</i>                                     |                         |                                      |                                                                                              |                                        |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                  |
| <u>Chirico 2009</u>                                               | Da                      | 0,088 LYG<br>0,159 QALY              | EUR 1 376,50                                                                                 | 3%<br>2007 EUR                         | Nedonoščad < 33 tjGD:<br>EUR 17 885,86 / LYG<br>EUR 9 380,00 / QALY<br>Nedonoščad 33 do 35 tjGD:<br>EUR 28 417,08 / LYG<br>EUR 14 937,32 / QALY | Nedonoščad < 33 tjGD:<br>EUR 19 433,61 / LYG<br>EUR 10 191,70 / QALY<br>Nedonoščad 33 do 35 tjGD:<br>EUR 30 876,15 / LYG<br>EUR 16 229,92 / QALY |
| <u>Hampp 2011</u>                                                 | Ne                      | Apsolutno smanjenje rizika:<br>3,29% | Za sve ispitivane<br>indikacije:<br>USD 4 805                                                | NP<br>2010 USD                         | USD 302 103 / izbj. hosp.                                                                                                                       | EUR 252 885,00 / izbj. hosp.                                                                                                                     |
| <u>Lanctot 2008</u>                                               | Da                      | 0,137 LYG<br>0,198 QALY              | Direktni troškovi<br>uključujući astmu:<br>CAD 4 140                                         | 5%<br>2007 CAD                         | Direktni troškovi uključujući<br>astmu:<br>CAD 30 230 / LYG<br>CAD 20 924 / QALY                                                                | Direktni troškovi uključujući<br>astmu:<br>EUR 22 738,62 / LYG<br>EUR 15 738,76 / QALY                                                           |
| <u>Nuijten 2007</u>                                               | Da                      | 0,14 LYG<br>0,19 QALY                | GBP 2 858                                                                                    | 3,50%<br>2003 GBP                      | GBP 20 344 / LYG<br>GBP 14 883 / QALY                                                                                                           | EUR 35 724,66 / LYG<br>EUR 26 134,98 / QALY                                                                                                      |
| <u>Nuijten 2010</u>                                               | Da                      | - 0,33 LYL<br>0,49 QALY              | Direktni troškovi:<br>EUR 6 321<br>Direktni troškovi<br>uključujući posljedice:<br>EUR 3 205 | 3%<br>2006 EUR                         | Direktni troškovi:<br>EUR 18 872 / LYL<br>EUR 12 814 / QALY<br>Direktni troškovi uključujući<br>posljedice:<br>EUR 9 570 / LYL                  | Direktni troškovi:<br>EUR 21 147,66 / LYL<br>EUR 14 359,16 / QALY<br>Direktni troškovi uključujući<br>posljedice:<br>EUR 10 723,99 / LYL         |

|                                             |    |                                                 |                                                                                 |                |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|----|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             |    |                                                 |                                                                                 |                | EUR 6 498 / QALY                                                                                                                     | EUR 7 281,55 / QALY                                                                                                                              |
|                                             |    |                                                 | Nedonoščad < 33 tjGD:                                                           |                | Nedonoščad < 33 tjGD:                                                                                                                | Nedonoščad < 33 tjGD:                                                                                                                            |
|                                             |    |                                                 | EUR 1 873,80                                                                    | 3%             | EUR 23 413,52 / LYG                                                                                                                  | EUR 26 439,11 / LYG                                                                                                                              |
| <u>Ravasio</u><br><u>2006</u>               | Da | 0,080 LYG<br>0,150 QALY                         | Nedonoščad 33 do 35<br>tjGD:<br>EUR 2 834,99                                    | 2005 EUR       | EUR 12 452,72 / QALY<br>Nedonoščad 33 do 35 tjGD:<br>EUR 35 255,90 / LYG<br>EUR 18 790,96 / QALY                                     | EUR 14 061,91 / QALY<br>Nedonoščad 33 do 35 tjGD:<br>EUR 39 811,81 / LYG<br>EUR 21 219,20 / QALY                                                 |
| <u>Raya Ortega</u><br><u>2006</u>           | Ne | Izbjegnuta hospitalizacija:<br>42 dojenčadi     | EUR 2 860 367                                                                   | NP<br>2006 EUR | EUR 68 104 / izbj. hosp.                                                                                                             | EUR 76 316,25 / izbj. hosp.                                                                                                                      |
| <u>Resch 2008</u>                           | Da | 0,10 LYG<br>0,14 QALY                           | Direktni troškovi bez<br>astme:<br>EUR 2 955                                    | 5%<br>2006 EUR | Direktni troškovi bez astme:<br>EUR 29 558 / LYG<br>EUR 20 704 / QALY                                                                | Direktni troškovi bez astme:<br>EUR 32 938,16 / LYG<br>EUR 23 071,65 / QALY                                                                      |
| <u>Resch 2012</u>                           | Da | Nedonoščad ≤ 36 tjGD:<br>0,09 LYG<br>0,13 QALY  | Direktni troškovi bez<br>hripanja:<br>EUR 3 146                                 | 5%<br>2010 EUR | Direktni troškovi bez<br>hripanja:<br>EUR 34 956 / LYG<br>EUR 26 212 / QALY                                                          | Direktni troškovi bez hripanja:<br>EUR 36 097,98 / LYG<br>EUR 27 068,32 / QALY                                                                   |
| <u>Salinas-<br/>Escudero</u><br><u>2012</u> | Da | Nedonoščad do 32 tjGD:<br>0,12 LYG<br>0,16 QALY | Nedonoščad < 29 tjGD:<br>USD 2 871<br>Nedonoščad 29 do 32<br>tjGD:<br>USD 3 400 | 3%<br>2009 USD | Nedonoščad < 29 tjGD:<br>USD 25 029 / LYG<br>USD 17 532 / QALY<br>Nedonoščad 29 do 32 tjGD:<br>USD 29 637 / LYG<br>USD 20 760 / QALY | Nedonoščad < 29 tjGD:<br>EUR 19 425,36 / LYG<br>EUR 13 606,84 / QALY<br>Nedonoščad 29 do 32 tjGD:<br>EUR 23 001,70 / LYG<br>EUR 16 112,13 / QALY |
| <u>Smart 2010</u>                           | Ne | 0,137 LYG<br>0,198 QALY                         |                                                                                 | 5%<br>2010 CAD | Direktni troškovi vključujući<br>astmu:<br>CAD 20 814 / QALY<br>Direktni troškovi bez astme:                                         | Direktni troškovi vključujući<br>astmu:<br>EUR 16 981,12 / QALY<br>Direktni troškovi bez astme:                                                  |

|                                  |    |                                                              |                                                                               |                  |                                                                                                |                                                                                                      |
|----------------------------------|----|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |    |                                                              |                                                                               |                  | CAD 31 360 / QALY                                                                              | EUR 25 585,08 / QALY                                                                                 |
| <u>Wang 2011</u>                 | Ne | 0,0072 QALY                                                  | GBP 3 315                                                                     | 3,5%<br>2006 GBP | Raspon:<br>GBP 78 000 / QALY do<br>GBP 965 000 / QALY                                          | Raspon:<br>EUR 133 477,60 / QALY do<br>EUR 1 651 357,46 / QALY                                       |
| <i>Perspektiva društva</i>       |    |                                                              |                                                                               |                  |                                                                                                |                                                                                                      |
| <u>ElHassan 2006</u>             | Ne | Raspon:<br>0,0018 QALY (32 tjGD) do<br>0,0060 QALY (26 tjGD) | Nedonošćad 29 do 30<br>tjGD:<br>USD 2 449<br>Nedonošćad 32 tjGD:<br>USD 6 330 | 3%<br>2002 USD   | Nedonošćad 29 do 30 tjGD:<br>USD 675 780 / QALY<br>Nedonošćad 32 tjGD:<br>USD 1 855 000 / QALY | Nedonošćad 29 do 30 tjGD:<br>EUR 894 362,54 / QALY<br>Nedonošćad 32 tjGD:<br>EUR 2 455 003,86 / QALY |
| <u>Embleton 2007</u>             | Ne |                                                              | Nedonošćad < 32 tjGD:<br>GBP 2 550                                            | NP<br>2005 GBP   | Nedonošćad < 32 tjGD:<br>GBP 40 400 / izbj. hosp.                                              | Nedonošćad < 32 tjGD:<br>EUR 72 780,17 / izbj. hosp.                                                 |
| <u>Lanctot 2008</u>              | Da | 0,137 LYG<br>0,198 QALY                                      | Direktni i indirektni<br>troškovi uključujući<br>astmu:<br>CAD 2 578          | 5%<br>2007 CAD   | Direktni i indirektni troškovi<br>uključujući astmu:<br>CAD 18 825 / LYG<br>CAD 13 029 / QALY  | Direktni i indirektni troškovi<br>uključujući astmu:<br>EUR 14 159,92 / LYG<br>EUR 9 800,25 / QALY   |
| <u>Neovius 2011</u>              | Da | 0,073 LYG<br>0,102 QALY                                      | SEK 20 020                                                                    | 3%<br>2009 SEK   | SEK 275 907 / LYG<br>SEK 195 420 / QALY                                                        | EUR 26 448,33 / LYG<br>EUR 18 732,88 / QALY                                                          |
| <u>Nuijten 2010</u>              | Da | - 0,33 LYL<br>0,49 QALY                                      | Direktni i indirektni<br>troškovi uključujući<br>posljedice:<br>- EUR 396     | 3%<br>2006 EUR   | Direktni i indirektni troškovi<br>uključujući posljedice:<br>Dominantno                        | Direktni i indirektni troškovi<br>uključujući posljedice:<br>Dominantno                              |
| <u>Roeckl-<br/>Wiedmann 2003</u> | Da | Izbjegnuta hospitalizacija:<br>125 dojenčadi                 | EUR 3 161 000                                                                 | NP<br>2002 EUR   | EUR 25 288 / izbj. hosp.                                                                       | EUR 29 199,27 / izbj. hosp.                                                                          |
| <u>Vogel 2002</u>                | Da | Izbjegnuta hospitalizacija:<br>29 dojenčadi                  | NZD 1 090 000                                                                 | NP<br>2000 NZD   | NZD 37 000 / izbj. hosp.                                                                       | EUR 24 617,27 / izbj. hosp.                                                                          |
| <u>Weiner 2012</u>               | Da | Nedonošćad < 32 tjGD:<br>0,046 QALY                          | Ukupni troškovi:<br>- USD 2 339                                               | 3%<br>2010 USD   | Dominantno                                                                                     | Dominantno                                                                                           |

| Dojenčad s bronhopulmonarnom displazijom (BPD) ili kroničnom bolesti pluća (KBP) |    |                                                  |                                                                                                                     |                  |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perspektiva platitelja                                                           |    |                                                  |                                                                                                                     |                  |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |
| <u>Chirico 2009</u>                                                              | Da | 0,088 LYG<br>0,159 QALY                          | EUR 1 376,50                                                                                                        | 3%<br>2007 EUR   | EUR 4 332,29 / LYG<br>EUR 2 731,81 / QALY                                                                                                              | EUR 4 707,18 / LYG<br>EUR 2 968,21 / QALY                                                                                                                       |
| <u>Lofland 2000</u>                                                              | Da | 5% manja incidencija hospitalizacije             |                                                                                                                     | NP<br>1999 USD   | USD 79 706 / izbj. hosp.                                                                                                                               | EUR 104 456,40 / izbj. hosp.                                                                                                                                    |
| <u>Ravasio 2006</u>                                                              | Da | 0,122 LYG<br>0,231 QALY                          | EUR 677,36                                                                                                          | 3%<br>2005 EUR   | EUR 5 537,03 / LYG<br>EUR 2 937,84 / QALY                                                                                                              | EUR 6 252,55 / LYG<br>EUR 3 317,48 / QALY                                                                                                                       |
| <u>Wang 2011</u>                                                                 | Ne | 0,052 QALY                                       | GBP 3 315                                                                                                           | 3,5%<br>2006 GBP | Raspon:<br>GBP 10 000 / QALY do<br>GBP 66 000 / QALY                                                                                                   | Raspon:<br>EUR 17 112,51 / QALY do<br>EUR 112 942,58 / QALY                                                                                                     |
| Perspektiva društva                                                              |    |                                                  |                                                                                                                     |                  |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                 |
| <u>Embleton 2007</u>                                                             | Ne |                                                  | GBP 2 663                                                                                                           | NP<br>2005 GBP   | GBP 54 800 / izbj. hosp.                                                                                                                               | EUR 98 721,62 / izbj. hosp.                                                                                                                                     |
| <u>Hascoet 2008</u>                                                              | Da | 0,18 LYG                                         | EUR 4 905                                                                                                           | 3%<br>2006 EUR   | EUR 27 255 / LYG                                                                                                                                       | EUR 29 511,31 / LYG                                                                                                                                             |
| <u>Nuijten 2009a</u>                                                             | Da | 0,42 QALY<br>0,37 LYG                            | Direktni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 5 369<br>Direktni i indirektni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 3 007 | NP<br>2006 EUR   | Direktni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 12 728 / QALY<br>EUR 14 701 / LYG<br>Direktni i indirektni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 7 130 / QALY | Direktni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 13 901,85 / QALY<br>EUR 16 056,81 / LYG<br>Direktni i indirektni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 7 787,57 / QALY |
| <u>Rietveld 2010</u>                                                             | Ne | Razlika rizika od hospitalizacije:<br>0,1 do 4,2 | Raspon:<br>EUR 550 do EUR 955                                                                                       | NP<br>2000 EUR   | Raspon:<br>EUR 13 190 / izbj. hosp. do<br>EUR 833 695 / izbj. hosp.                                                                                    | Raspon:<br>EUR 16 481,18 / izbj. hosp. do<br>EUR 1 041 719,41 / izbj. hosp.                                                                                     |
| <u>Roeckl-</u>                                                                   | Da | Izbjegnuta hospitalizacija:                      | EUR 1 965 000                                                                                                       | NP               | EUR 6 639 / izbj. hosp.                                                                                                                                | EUR 7 665,85 / izbj. hosp.                                                                                                                                      |

|                                             |    |                                                                     |                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Wiedmann</u><br><u>2003</u>              |    | 296 dojenčadi                                                       |                                                                                                                     | 2002 EUR          |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                     |
| Dojenčad s kongenitalnom bolesti srca (KBS) |    |                                                                     |                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                     |
| <i>Perspektiva platitelja</i>               |    |                                                                     |                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                     |
| <u>Wang 2011</u>                            | Ne | Acijanotična KBS:<br>0,0670 QALY<br>Cijanotična KBS:<br>0,0226 QALY | Acijanotična KBS:<br>GBP 3 285<br>Cijanotična KBS:<br>GBP 3 609                                                     | 3,50%<br>2006 GBP | Acijanotična KBS (raspon):<br>GBP 100 000 / QALY do<br>GBP 266 000 / QALY<br>Cijanotična KBS (raspon):<br>GBP 230 000 / QALY do<br>GBP 596 000 / QALY | Acijanotična KBS (raspon):<br>EUR 171 125,13 / QALY do<br>EUR 455 192,83 / QALY<br>Cijanotična KBS (raspon):<br>EUR 393 587,79 / QALY do<br>EUR 1 019 905,75 / QALY |
| <i>Perspektiva društva</i>                  |    |                                                                     |                                                                                                                     |                   |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                     |
| <u>Hascoet</u><br><u>2008</u>               | Da | 0,26 LYG                                                            | EUR 5 405                                                                                                           | 3%<br>2006 EUR    | EUR 20 788 / LYG                                                                                                                                      | EUR 22 508,93 / LYG                                                                                                                                                 |
| <u>Nuijten</u><br><u>2009a</u>              | Da | 1,39 QALY<br>1,36 LYG                                               | Direktni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 5 926<br>Direktni i indirektni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 2 670 | NP<br>2006 EUR    | Direktni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 4 256 / QALY<br>EUR 4 353 / LYG<br>Direktni i indirektni troškovi uključujući astmu:<br>Dominantno        | Direktni troškovi uključujući astmu:<br>EUR 4 648,51 / QALY<br>EUR 4 754,46 / LYG<br>Direktni i indirektni troškovi uključujući astmu:<br>Dominantno                |

BPD = bronhopulmonarna displazija; CAD = kanadski dolar; EUR = euro; GBP = britanska funta; ICER = inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti; izbj. hosp. = izbjegnuta hospitalizacija; KBP = kronična bolest pluća; KBS = kongenitalna bolest srca; LYG = dobivena godina života; LYL = izgubljena godina života; NP = nije primijenjeno; NZD = novozelandski dolar; SEK = švedska kruna; tjGD = tjedan gestacijske dobi; USD = američki dolar; QALY = kvalitetom prilagođena godina života

Od studija koje se odnose na prerano rođenu djecu bez drugih komorbiditeta, 12 evaluacija izvještavalo je o troškovima iz perspektive platitelja, ili iz obje perspektive, platitelja i društva ([Chirico 2009](#) (53), [Hampp 2011](#) (22), [Lanctot 2008](#) (67), [Nuijten 2007](#) (61), [Nuijten 2010](#) (64), [Resch 2008](#) (79), [Resch 2012](#) (80), [Ravasio 2006](#) (55), [Raya Ortega 2006](#) (65), [Salinas-Escudero 2012](#) (73), [Smart 2010](#) (68), [Wang 2011](#) (23)). Šest studija je imalo vremenski okvir različit od doživotnog (npr. jedna, osam, 14 ili 18 godina) ([ElHassan 2006](#) (20), [Embleton 2007](#) (60), [Ravasio 2006](#) (55), [Raya Ortega 2006](#) (65), [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78), [Salinas-Escudero 2012](#) (73)). U studijama u kojima je ekonomska evaluacija provedena iz perspektive platitelja i s doživotnim vremenskim okvirom ([Chirico 2009](#) (53), [Lanctot 2008](#) (67), [Nuijten 2007](#) (61), [Nuijten 2010](#) (64), [Resch 2008](#) (79), [Resch 2012](#) (80), [Smart 2010](#) (68), [Wang 2011](#) (23)), sadašnje vrijednosti ICER u 2011 EUR, izražene po QALY ili LYG, uvelike se razlikuju od studije do studije (od EUR 7 282 / QALY do EUR 27 068 / QALY, i od EUR 10 724 / LYG do EUR 36 098 / LYG). Sve te studije razmatrale su različite stope smrtnosti za intervencijsku i ne-intervencijsku skupinu u svojim ekonomskim modelima, uzimajući u obzir pretpostavku da profilaksa palivizumabom ima učinak na smrtnost, obzirom da postoje dokazi da ona smanjuje stopu hospitalizacije zbog infekcije RSV-om. Studija [Wang 2011](#) (23) navodi raspon vrijednosti ICER za ovu populaciju (od EUR 133 478 / QALY do EUR 1 651 357 / QALY), s nižim vrijednostima ICER postignutima za primjenu pasivne imunizacije tijekom neonatalnog razdoblja u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 24 tjedana, i višim vrijednostima ICER (manje povoljne za primjenu palivizumaba) dobivenima za primjenu profilakse u djece tri do šest mjeseci starosti, gestacijske dobi 32 do 34 tjedna. U studijama u kojima je ekonomska evaluacija provedena s vremenskim okvirom od jedne godine, učinkovitost je izražena po izbjegnutoj hospitalizaciji ([Embleton 2007](#) (60), [Raya Ortega 2006](#) (65), [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78), [Vogel 2002](#) (81)). Dok je u studiji [Raya Ortega 2006](#) (65) analiza provedena iz perspektive platitelja; [Embleton 2007](#) (60), [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78) i [Vogel 2002](#) (81) izvještavale su o troškovima iz perspektive društva. Inkrementalni trošak po izbjegnutoj hospitalizaciji za imunizaciju palivizumabom bio je razmjerno visok u studiji [Embleton 2007](#) (60) (EUR 72 780), dok su vrijednosti ICER navedene u studijama [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78) i [Vogel 2002](#) (81) bile prilično niže, i međusobno podjednake (EUR 29 199 i EUR 24 617). U studiji [Roeckl-Wiedmann 2003](#) (78) bile su uključene dobrobiti koje profilaksa palivizumabom ima na smrtnost, dok u studiji [Vogel 2002](#) (81) nisu. Međutim, studija [Vogel 2002](#) (81) je uvrstila znatno nižu ukupnu količinu lijeka u ekonomski model.

Studije koje su izvještavale o inkrementalnim troškovima po LYG-u ili QALY-u u nedonoščadi s bronhopulmonarnom displazijom (ili kroničnom bolesti pluća), i koje su provedene iz perspektive platitelja ([Chirico 2009](#) (53), [Ravasio 2006](#) (55), [Wang 2011](#) (23)), navode prilično povoljne vrijednosti ICER za primjenu palivizumaba (od EUR 2 968 / QALY do EUR 3 317 / QALY, i od EUR 4 707 / LYG do EUR 6 253 / LYG). Studija [Wang 2011](#) (23) navodi raspon vrijednosti ICER za ovu populaciju (od EUR 17 113 / QALY do EUR 112 943 / QALY). Sve tri studije uvrstile su u svoje ekonomske modele dobrobiti koje profilaksa palivizumabom ima na smrtnost i na pojavnost dugoročnih posljedica (poput hripanja ili astme). Načelno, vrijednosti ICER dobivene za nedonoščad do šest mjeseci starosti s bronhopulmonarnom displazijom bile su sustavno niže od vrijednosti ICER dobivenih za nedonoščad do šest mjeseci starosti bez komorbiditeta, ukazujući na veću isplativost profilakse palivizumabom u dojenčadi s bronhopulmonarnom displazijom, nego u nedonoščadi bez drugih komorbiditeta.

U tri studije koje su se odnosile na dojenčad s kongenitalnom bolesti srca ([Hascoet 2008](#) (70), [Nuijten 2009a](#) (75), [Wang 2011](#) (23)), ekonomska evaluacija je provedena s doživotnim vremenskim okvirom. Međutim, analize su provedene iz različitih perspektiva, i u ekonomskim modelima su uključivale različite stope smrtnosti i različite rizike od dugoročnih posljedica (astma ili hripanje), što ih je u konačnici učinilo neusporedivima. Dobivene vrijednosti ICER izražene po QALY ili LYG uvelike su se razlikovale od studije do studije. Studija [Wang 2011](#) (23) navodi raspone vrijednosti ICER iz perspektive platitelja, za dojenčad s acijanotičnom i cijanotičnom kongenitalnom bolesti srca, pokazujući sustavno niže (povoljnije) vrijednosti ICER dobivene kod dojenčadi s acijanotičnom bolesti. U obje skupine u studiji [Wang 2011](#) (23) vrijednosti ICER bile su drastično više od vrijednosti dobivenih u drugim dvjema studijama provedenima u dojenčadi s kongenitalnom bolesti srca, koje su izvještavale o troškovima iz perspektive društva. Tri studije s procjenom učinka kod dojenčadi s kongenitalnom bolesti srca također su procjenjivale ekonomski učinak kod nedonoščadi s bronhopulmonarnom displazijom (ili kroničnom bolesti pluća), pa su bile moguće usporedbe unutar studija. Studije [Hascoet 2008](#) (70) i [Nuijten 2009a](#) (75) pokazuju sustavno niže vrijednosti ICER kod dojenčadi s kongenitalnom bolesti srca nego kod nedonoščadi s bronhopulmonarnom displazijom, dok su rezultati studije [Wang 2011](#) (23) pokazale suprotan trend u rezultatima.

#### 4.4.4. Ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene u djece starije od 6 mjeseci

Od ukupno 10 studija koje su procijenile ekonomski učinak RSV imunoprofilakse primijenjene u djece starije od šest mjeseci, dvije studije su obuhvaćale djecu gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, bez komorbiditeta: Tam 2009 (69) i Wang 2011 (23), devet studija se odnosilo na djecu s kongenitalnom bolesti srca: Chiroli 2005 (54), Hampp 2011 (22), Harris 2011 (66), Nuijten 2007 (61), Nuijten 2009b (77), Resch 2008 (79), Resch 2012 (80), Wang 2011 (23) i Yount 2004 (58), a pet studija je provedeno u djece s bronhopulmonarnom displazijom ili kroničnom bolesti pluća: Hampp 2011 (22), Nuijten 2007 (61), Resch 2008 (79), Resch 2012 (80) i Wang 2011 (23).

Sažeti prikaz rezultata za ekonomski učinak RSV-imunoprofilakse primijenjene u djece starije od 6 mjeseci dan je u Tablici 10.

**Tablica 10** Sažeti prikaz rezultata za ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene u djece starije od 6 mjeseci

| Studija                                                        | Financiranje<br>industrije | Inkrementalna<br>učinkovitost                      | Inkrementalni trošak                                | Diskontna<br>stopa (%)<br><br>Godina i<br>valuta | Originalna vrijednost ICER                                | Sadašnja vrijednost ICER<br>izražena u 2011 EUR                 |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Djeca gestacijske dobi 35 tjedana ili manje, bez komorbiditeta |                            |                                                    |                                                     |                                                  |                                                           |                                                                 |
| Perspektiva platitelja                                         |                            |                                                    |                                                     |                                                  |                                                           |                                                                 |
| Tam 2009                                                       | Da                         | Djeca u svim područjima:<br>0,13 QALY              | Direktni troškovi:<br>Sva područja:                 | 5%<br>2007 CAD                                   | Direktni troškovi:<br>Sva područja:                       | Direktni troškovi:<br>Sva područja:                             |
|                                                                |                            | Djeca u visokorizičnim<br>područjima:<br>0,36 QALY | CAD 5 057                                           |                                                  | CAD 39 435 / QALY                                         | EUR 29 662,50 / QALY                                            |
|                                                                |                            | Visokorizična područja:<br>CAD 119                 | Visokorizična područja:<br>CAD 334 / QALY           |                                                  | Visokorizična područja:<br>EUR 251,23 / QALY              |                                                                 |
| Wang 2011                                                      | Ne                         | 0,0072 QALY                                        | GBP 3 263                                           | 3,5%<br>2006 GBP                                 | Raspon:<br>GBP 383 000 / QALY do<br>GBP 54 436 000 / QALY | Raspon:<br>EUR 655 409,23 / QALY do<br>EUR 93 153 673,29 / QALY |
| Perspektiva društva                                            |                            |                                                    |                                                     |                                                  |                                                           |                                                                 |
| Tam 2009                                                       | Da                         | Djeca u svim područjima:<br>0,13 QALY              | Direktni i indirektni<br>troškovi:<br>Sva područja: | 5%<br>2007 CAD                                   | Direktni i indirektni troškovi:<br>Sva područja:          | Direktni i indirektni troškovi:<br>Sva područja:                |
|                                                                |                            | Djeca u visokorizičnim<br>područjima:<br>0,36 QALY | CAD 4 753                                           |                                                  | CAD 37 070 / QALY                                         | EUR 27 883,58 / QALY                                            |
|                                                                |                            | Visokorizična područja:<br>- CAD 730               | Visokorizična područja:<br>Dominantno               |                                                  | Visokorizična područja:<br>Dominantno                     |                                                                 |
| Djeca s kongenitalnom bolesti srca (KBS)                       |                            |                                                    |                                                     |                                                  |                                                           |                                                                 |
| Perspektiva platitelja                                         |                            |                                                    |                                                     |                                                  |                                                           |                                                                 |
| Chirolì 2005                                                   | Da                         | 0,5 LYG                                            | EUR 3 394,16                                        | NP                                               | EUR 7 186 / LYG                                           | EUR 8 276,82 / LYG                                              |

| 2004 EUR             |    |                                                                                         |                                                                                                      |                       |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                       |
|----------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Hampp 2011</u>    | Ne | Apsolutno smanjenje rizika:<br>1,65%                                                    | Za sve ispitivane<br>indikacije:<br>USD 4 805                                                        | NP<br><br>2010 USD    | USD 823 868 / izbj. hosp.                                                                                                                                | EUR 689 645,11 / izbj. hosp.                                                                                                                                          |
| <u>Nuijten 2007</u>  | Da | Cijanotična KBS:<br>0,25 LYG<br>0,26 QALY<br>Acijanotična KBS:<br>0,74 LYG<br>0,78 QALY | Cijanotična KBS:<br>GBP 3 904<br>Acijanotična KBS:<br>GBP 2 733                                      | 3,50%<br><br>2003 GBP | Cijanotična KBS:<br>GBP 15 575 / LYG<br>GBP 14 816 / QALY<br>Acijanotična KBS:<br>GBP 3 688 / LYG<br>GBP 3 512 / QALY                                    | Cijanotična KBS:<br>EUR 27 350,15 / LYG<br>EUR 26 017,33 / QALY<br>Acijanotična KBS:<br>EUR 6 476,24 / LYG<br>EUR 6 167,17 / QALY                                     |
| <u>Nuijten 2009b</u> | Da | 0,38 QALY<br>0,36 LYG                                                                   | Perspektiva platitelja:<br>EUR 6 364                                                                 | 5%<br><br>2006 EUR    | Perspektiva platitelja:<br>EUR 16 673 / QALY<br>EUR 17 700 / LYG                                                                                         | Perspektiva platitelja:<br>EUR 18 166,72 / QALY<br>EUR 19 285,73 / LYG                                                                                                |
| <u>Resch 2008</u>    | Da | 0,36 LYG<br><br>0,38 QALY                                                               | Direktni troškovi bez<br>astme:<br>EUR 4 349<br>Direktni troškovi<br>uključujući astmu:<br>EUR 3 724 | 5%<br><br>2006 EUR    | Direktni troškovi bez astme:<br>EUR 12 091 / LYG<br>EUR 11 390 / QALY<br>Direktni troškovi uključujući<br>astmu:<br>EUR 10 355 / LYG<br>EUR 9 754 / QALY | Direktni troškovi bez astme:<br>EUR 13 473,69 / LYG<br>EUR 12 692,53 / QALY<br>Direktni troškovi uključujući<br>astmu:<br>EUR 11 539,17 / LYG<br>EUR 10 869,44 / QALY |
| <u>Resch 2012</u>    | Da | 0,36 LYG<br>0,38 QALY                                                                   | Direktni troškovi bez<br>hripanja:<br>EUR 3 224                                                      | 5%<br><br>2010 EUR    | Direktni troškovi bez<br>hripanja:<br>EUR 8 956 / LYG<br>EUR 8 484 / QALY                                                                                | Direktni troškovi bez hripanja:<br>EUR 9 248,58 / LYG<br>EUR 8 761,16 / QALY                                                                                          |
| <u>Wang 2011</u>     | Ne | Acijanotična KBS:<br>0,0670 QALY                                                        | Acijanotična KBS:<br>GBP 3 285                                                                       | 3,50%                 | Acijanotična KBS (raspon):<br>GBP 523 000 / QALY do<br>GBP 14 545 000 / QALY                                                                             | Acijanotična KBS (raspon):<br>EUR 894 984,41 / QALY do<br>EUR 24 890 149,50 / QALY                                                                                    |

|                                                                                      |    |                                      |                                                 |                   |                                                                               |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      |    | Cijanotična KBS:<br>0,0226 QALY      | Cijanotična KBS:<br>GBP 3 609                   | 2006 GBP          | Cijanotična KBS (raspon):<br>GBP 1 127 000 / QALY do<br>GBP 30 203 000 / QALY | Cijanotična KBS (raspon):<br>EUR 1 928 580,16 / QALY do<br>EUR 51 684 921,64 / QALY |
| <u>Yount 2004</u>                                                                    | Ne | 203,33 LYG                           | USD 20 415 753                                  | 3%<br>2002 USD    | USD 100 338 / LYG<br>USD 114 337 / QALY                                       | EUR 132 792,55 / LYG<br>EUR 151 319,56 / QALY                                       |
| <i>Perspektiva društva</i>                                                           |    |                                      |                                                 |                   |                                                                               |                                                                                     |
| <u>Harris 2011</u>                                                                   | Ne | 1 dan izbjegnute<br>hospitalizacije  | CAD 8 292                                       | NP<br>2007 CAD    | CAD 15 514 / dan izbj. hosp.                                                  | EUR 11 669,43 / dan izbj. hosp.                                                     |
| <u>Nuijten<br/>2009b</u>                                                             | Da | 0,38 QALY<br>0,36 LYG                | Perspektiva društva:<br>EUR 3 637               | 5%<br>2006 EUR    | Perspektiva društva:<br>EUR 9 529 / QALY<br>EUR 10 116 / LYG                  | Perspektiva društva:<br>EUR 10 382,69 / QALY<br>EUR 11 022,28 / LYG                 |
| <i>Djeca s bronhopulmonarnom displazijom (BPD) ili kroničnom bolesti pluća (KBP)</i> |    |                                      |                                                 |                   |                                                                               |                                                                                     |
| <i>Perspektiva platitelja</i>                                                        |    |                                      |                                                 |                   |                                                                               |                                                                                     |
| <u>Hampp 2011</u>                                                                    | Ne | Apsolutno smanjenje rizika:<br>1,03% | Za sve ispitivane<br>indikacije:<br>USD 4 805   | NP<br>2010 USD    | USD 1 322 422 / izbj. hosp.                                                   | EUR 1 106 975,71 / izbj. hosp.                                                      |
| <u>Nuijten 2007</u>                                                                  | Da | 0,11 LYG<br>0,15 QALY                | GBP 3 122                                       | 3,50%<br>2003 GBP | GBP 28 569 / LYG<br>GBP 20 953 / QALY                                         | EUR 50 168,00 / LYG<br>EUR 36 794,08 / QALY                                         |
| <u>Resch 2008</u>                                                                    | Da | 0,08 LYG<br>0,11 QALY                | Direktni troškovi bez<br>astme:<br>EUR 3 527    | 5%<br>2006 EUR    | Direktni troškovi bez astme:<br>EUR 45 369 / LYG<br>EUR 31 867 / QALY         | Direktni troškovi bez astme:<br>EUR 50 557,26 / LYG<br>EUR 35 511,21 / QALY         |
| <u>Resch 2012</u>                                                                    | Da | 0,09 LYG<br>0,13 QALY                | Direktni troškovi bez<br>hripanja:<br>EUR 3 205 | 5%<br>2010 EUR    | Direktni troškovi bez<br>hripanja:<br>EUR 35 611 / LYG<br>EUR 24 654 / QALY   | Direktni troškovi bez hripanja:<br>EUR 36 774,38 / LYG<br>EUR 25 459,42 / QALY      |
| <u>Wang 2011</u>                                                                     | Ne | 0,052 QALY                           | GBP 3 315                                       | 3,5%<br>2006 GBP  | Raspon:<br>GBP 29 000 / QALY do<br>GBP 3 456 000 / QALY                       | Raspon:<br>EUR 49 626,29 / QALY do<br>EUR 5 914 084,34 / QALY                       |

BPD = bronhopulmonarna displazija; CAD = kanadski dolar; EUR = euro; GBP = britanska funta; ICER = inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti; izbj. hosp. = izbjegnuta hospitalizacija; KBP = kronična bolest pluća; KBS = kongenitalna bolest srca; LYG = dobivena godina života; NP = nije primijenjeno; USD = američki dolar; QALY = kvalitetom prilagođena godina života

U studijama Tam 2009 (69) i Wang 2011 (23) provedene su ekonomske evaluacije iz perspektive platitelja kod djece rođene s 35 tjedana gestacijske dobi ili manje, bez drugih komorbiditeta. Studije su provedene s doživotnim vremenskim okvirom, i uvrstile su dobrobiti koje profilaksa ima na smrtnost. Vrijednosti ICER izražene po QALY, značajno su se razlikovale od studije do studije. U studiji Wang 2011 (23) autori izvještavaju o značajno višim vrijednostima ICER nego u studiji Tam 2009 (69) (EUR 655 409 i EUR 29 663).

Od devet studija koje su obuhvaćale djecu s kongenitalnom bolesti srca, u šest studija evaluacije su rađene iz perspektive platitelja i s doživotnim vremenskim okvirom (Nuijten 2007 (61), Nuijten 2009b (77), Resch 2008 (79), Resch 2012 (80), Wang 2011 (23), Yount 2004 (58)). Svih šest studija uvrstilo je u ekonomske modele razlike u stopama smrtnosti i riziku od dugoročnih posljedica među intervencijama. Vrijednosti ICER izražene po QALY-u iz studija Wang 2011 (23) i Yount 2004 (58) bile su značajno više od vrijednosti ICER iz drugih studija. Osim toga, studije Wang 2011 (23) i Nuijten 2007 (61) navode raspone vrijednosti ICER u djece s acijanotičnom i cijanotičnom kongenitalnom bolesti srca, pokazujući sustavno niže vrijednosti ICER dobivene kod djece s acijanotičnom bolesti, što ukazuje na veću isplativost profilakse palivizumabom u toj skupini. U studiji Hampp 2011 (22) inkrementalni trošak je izražen po izbjegnutoj hospitalizaciji, a u studiji Harris 2011 (66) po jednom danu izbjegnute hospitalizacije. Autori su u studiji Hampp 2011 (22) koristili perspektivu platitelja, i u model nisu uvrstili dobrobiti profilakse palivizumabom na smrtnost. U studiji Harris 2011 (66) analiza je rađena iz perspektive društva, i uključivala je dobrobiti profilakse na smrtnost. U konačnici, vrijednosti ICER iz tih dviju studija znatno su se razlikovale (EUR 689 645 / izbjegnuta hospitalizacija i EUR 11 669 / jedan dan izbjegnute hospitalizacije).

Svih pet studija koje su sadržavale evaluaciju u djece s bronhopulmonarnom displazijom ili kroničnom bolesti pluća, izvještavale su iz perspektive platitelja. Studija Hampp 2011 (22) je izrazila vrijednosti ICER po izbjegnutoj hospitalizaciji, i u model nije uvrstila dobrobiti profilakse palivizumabom na smrtnost ili na rizik od dugoročnih posljedica. Studije Nuijten 2007 (61), Resch 2008 (79), Resch 2012 (80) i Wang 2011 (23) izrazile su ICER po LYG i/ili QALY, a analize su rađene s doživotnim vremenskim okvirom, i uključivale su dobrobiti profilakse palivizumabom na smrtnost. Vrijednosti ICER iz ovih analiza su prilično dosljedne među studijama (od EUR 25 459 / QALY do EUR 36 794 / QALY, i od EUR 36 774 / LYG do EUR 50 557 / LYG). Ponovno, raspon vrijednosti ICER naveden u studiji Wang 2011 (23) bio je vrlo širok. Studije Resch 2012 (80) i Resch 2008 (79) sadrže evaluacije provedene za istu populaciju bolesnika, u istoj zemlji (Austrija),

koristeći sličan pristup modeliranju podataka. Međutim, u studiji [Resch 2012](#) (80) uvrštene su promjene u ukupnoj količini lijeka, troškovima liječenja te potrošnji resursa, kao i novi epidemiološki podatci specifični za zemlju. Takve izmjene su rezultirale povoljnijim vrijednostima ICER u novije objavljenoj studiji, kod djece s kongenitalnom bolesti srca, kao i kod djece s bronhopulmonarnom displazijom (ili kroničnom bolesti pluća).

#### **4.4.5. Ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene u visokorizične dojenčadi i male djece (nedonoščad sa ili bez bronhopulmonarne displazije ili djeca s kongenitalnom bolesti srca)**

Tri studije su procijenile ekonomski učinak RSV imunoprofilakse primijenjene u miješanoj populaciji visokorizične dojenčadi i djece (nedonoščad sa ili bez bronhopulmonarne displazije, dojenčad i djeca s kongenitalnom bolesti srca) ([Garcia-Altes 2010](#) (21), [Joffe 1999](#) (40), [Lazaro y de Mercado 2007](#) (63)). Autori su u studiji [Garcia-Altes 2010](#) (21) izvještavali iz perspektive platitelja, s doživotnim vremenskim okvirom, i u ekonomski model su uključili dobrobiti profilakse na smrtnost. U studiji [Lazaro y de Mercado 2007](#) (63) autori su proveli evaluaciju iz perspektive društva, s doživotnim vremenskim okvirom, a u ekonomski model su uključili dobrobiti profilakse i na smrtnost, i na rizike od dugoročnih posljedica. Obje studije su provedene u Španjolskoj. Završni rezultati vrijednosti ICER drastično se razlikuju među studijama (EUR 174 642 / LYG i EUR 6 256 / LYG). Za rezultate iz studije [Joffe 1999](#) (40) nismo mogli izračunati sadašnje vrijednosti ICER izražene u 2011 EUR, budući da nisu dostupni podatci o tečaju eura za 1995. godinu.

Sažeti prikaz rezultata za ekonomski učinak RSV-imunoprofilakse primijenjene u visokorizične dojenčadi i male djece (nedonoščad sa ili bez bronhopulmonarne displazije, ili djeca s kongenitalnom bolesti srca) dan je u Tablici 11.

**Tablica 11** Sažeti prikaz rezultata za ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene u visokorizične dojenčadi i male djece (nedonoščad sa ili bez bronhopulmonarne displazije, ili djeca s kongenitalnom bolesti srca)

| Studija                         | Financiranje industrije | Inkrementalna učinkovitost        | Inkrementalni trošak                       | Diskontna stopa (%)<br>Godina i valuta | Originalna vrijednost ICER                                                                                          | Sadašnja vrijednost ICER izražena u 2011 EUR                                                                                    |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Perspektiva platitelja</i>   |                         |                                   |                                            |                                        |                                                                                                                     |                                                                                                                                 |
| <u>Garcia-Altes 2010</u>        | Ne                      | Izbjegnuta hospitalizacija: 0,058 |                                            | 3%<br>2008 EUR                         | Raspon:<br>EUR 17 337 / izbj. hosp. do<br>EUR 68 380 / izbj. hosp.<br>EUR 166 721 / LYG do<br>EUR 147 656 881 / LYG | Raspon:<br>EUR 18 160,68 / izbj. hosp. do<br>EUR 71 628,73 / izbj. hosp.<br>EUR 174 641,91 / LYG do<br>EUR 154 672 059,42 / LYG |
| <i>Perspektiva društva</i>      |                         |                                   |                                            |                                        |                                                                                                                     |                                                                                                                                 |
| <u>Joffe 1999</u>               | Ne                      | NNT: 7,4 do 152                   | USD 1 618,14                               | 3% za<br>LYG<br>1995 USD               | Raspon:<br>USD 12 000 / izbj. hosp. do<br>USD 420 000 / izbj. hosp.<br>USD 33 000 / LYG do<br>USD 1 200 000 / LYG   | Tečaj eura nije dostupan za 1995. godinu                                                                                        |
| <u>Lazaro y de Mercado 2007</u> | Nejasno                 | 0,13 LYG<br>0,18 QALY             | Direktni i indirektni troškovi:<br>EUR 726 | 3,50%<br>2006 EUR                      | EUR 5 583 / LYG<br>EUR 4 095 / QALY                                                                                 | EUR 6 256,22 / LYG<br>EUR 4 588,79 / QALY                                                                                       |

EUR = euro; ICER = inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti; izbj. hosp. = izbjegnuta hospitalizacija; LYG = dobivena godina života; NNT = broj ispitanika koji treba liječiti; USD = američki dolar; QALY = kvalitetom prilagođena godina života

#### 4.4.6. Financiranje i rezultati ekonomskih evaluacija

Od 34 uključene ekonomske studije, 21 studija bila je financirana od tvrtke proizvođača lijeka, u 10 studija sukob interesa nije bio naveden, a za tri studije nije bilo potpuno jasno jesu li sponzorirane od industrije ili ne (poglavlje 4.2.4. „Značajke uključenih ekonomskih evaluacija“).

Sve sponzorirane ekonomske evaluacije podržale su troškovnu učinkovitost (tj. isplativost) imunizacije palivizumabom, osim studije Lofland 2000 (56) koja je navela raspon vrijednosti ICER i prepustila donošenje zaključaka čitateljima, studije Roeckl-Wiedmann 2003 (78) koja predlaže restriktivnije smjernice za primjenu palivizumaba, i studije Vogel 2002 (81) koja ne ukazuje na uštede vezane uz korištenje profilakse palivizumabom.

Sve ekonomske evaluacije koje nisu financirane od farmaceutske industrije, u svojim zaključcima su ukazale na troškovnu neučinkovitost (tj. neisplativost) imunizacije palivizumabom u analiziranim postavkama, s utvrđenim vrijednostima praga isplativosti, i predložile su uvođenje restriktivnijih smjernica. Iznimka je bila studija Smart 2010 (68), čiji su autori koristili metodologiju iz studije Lancet 2008 (67) (sponzorirana od industrije) i izvijestili o isplativosti imunizacije palivizumabom. Studija Yount 2004 (58) predlaže dodatno ispitivanje rutinskog korištenja palivizumaba.

Glede triju studija kod kojih je financiranje bilo upitno, studija Harris 2011 (66) navodi primitak honorara manjeg od CAD 1000 od tvrtke i ukazuje na neisplativost primjene palivizumaba. Za studiju Kang 2009 (71) dostupan je bio samo sažetak, iz kojeg nisu bili vidljivi detalji o financiranju, a koji je zaključio o isplativosti palivizumaba. U studiji Lazaro y de Mercado 2007 (63) sukob interesa nije bio naveden, a pokazana je isplativost palivizumaba, no treba imati na umu da je ista skupina autora za ekonomsku evaluaciju na istu temu 2006. godine primila istraživačku stipendiju od tvrtke proizvođača lijeka (Lazaro y de Mercado 2006 (62)).

# 5 RASPRAVA

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Sažetak glavnih rezultata

#### 5.1.1. Klinički dokazi

Primarni je cilj ovog sustavnog pregleda bio procijeniti učinak imunizacije palivizumabom u usporedbi s placebom ili drugom profilaksom (poput motavizumaba), na smanjenje rizika od hospitalizacije zbog infekcije RSV-om u visokorizične dojenčadi i djece.

Imunizacija palivizumabom bila je povezana sa statistički značajnim smanjenjem učestalosti hospitalizacije zbog infekcije RSV-om, u usporedbi s placebom. Veličina učinka bila je značajna, palivizumab je prepolovio rizik od RSV-hospitalizacije. Djeca imunizirana palivizumabom provela su manje dana u bolnici, rjeđe su primana u jedinicu intenzivnog liječenja i manje su dana primala terapiju kisikom nego djeca koja su tretirana placebom. Ovakvi rezultati sugeriraju povoljan učinak imunizacije palivizumabom na incidenciju ozbiljne RSV-bolesti donjih dišnih puteva u visokorizične djece.

Podatci o broju dana provedenih u jedinici intenzivnog liječenja, te o učestalosti i broju dana mehaničke ventilacije nisu bili dosljedni među studijama, moguće zbog različite težine i ozbiljnosti temeljnog zdravstvenog stanja u djece uključene u dvije studije. Djeca s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca provela su manje dana u jedinici intenzivnog liječenja, te su rjeđe primala mehaničku ventilaciju i u kraćem trajanju, ako su bila tretirana palivizumabom u usporedbi s placebom. S druge strane, nedonoščad, sa ili bez bronhopulmonarne displazije, koja su u samom početku imala manje ozbiljne čimbenike rizika za razvoj teške RSV-bolesti, pokazala su suprotan trend u rezultatima. Moguće je da imunizacija palivizumabom ima veći relativni učinak u bolesnijim populacijama. No isto tako, klinička praksa, smjernice i preporuke o tome kada otpustiti dijete iz jedinice intenzivnog liječenja, te kada postaviti i skinuti bolesnika s mehaničke ventilacije, uvelike se razlikuju u različitim okruženjima.

Kod usporedbe imunizacije palivizumabom s imunizacijom motavizumabom očit je bio trend povećanog rizika za razvoj teške RSV-bolesti donjih dišnih puteva u ispitanika koji su primali palivizumab. Rizik od RSV-hospitalizacije bio je za trećinu veći u ispitanika koji su primali palivizumab. Djeca imunizirana palivizumabom češće su primana u jedinicu intenzivnog liječenja, te su imala veću potrebu za terapijom kisikom i za mehaničkom

ventilacijom nego djeca imunizirana motavizumabom. Međutim, rezultate kliničkih ispitivanja koja uspoređuju palivizumab s motavizumabom treba tumačiti s oprezom. Američka Agencija za hranu i lijekove navela je metodološke i druge moguće izvore pristranosti u studijama s motavizumabom. U studiji Carbonell-Estrany 2010 (19) moguće je da su korišteni laboratorijski postupci za dokazivanje prisutnosti RSV-a koji su doveli do povoljnijih rezultata za primjenu motavizumaba. Agencija je također pokazala zabrinutost vezanu uz djelotvornost i podošljivost motavizumaba. Štetni događaji preosjetljivosti bili su tri puta učestaliji u djece koja su primala motavizumab, u odnosu na palivizumab. Osim toga, rezultati ne-inferiornosti motavizumaba u velikoj su se mjeri oslanjali na podatke dobivene iz ispitivačkih centara na južnoj polutki, koji su činili svega 9% ukupne populacije. Uklanjanjem ove populacije, rezultati dobiveni na američkoj populaciji ispitanika nisu podržavali ne-inferiornost motavizumaba u usporedbi s palivizumabom (111). Sva ova sporna pitanja utječu na procjenu rizika od pristranosti u studiji Carbonell-Estrany 2010 (19), pa rezultate treba tumačiti imajući ih na umu.

Ukupan broj dana provedenih u bolnici, jedinici intenzivnog liječenja, na mehaničkoj ventilaciji ili na terapiji kisikom radi infekcije RSV-om bili su značajno viši u skupini djece koja su primala palivizumab u odnosu na motavizumab. Podatci o danima su sažeti i prikazani kao broj dana na 100 randomiziranih ispitanika u pojedinoj skupini, a ne kao broj dana po jednom ispitaniku. Iz tog je razloga za očekivati da izraženi broj dana bude proporcionalan broju (ili bolje, stopi) hospitaliziranih bolesnika u pojedinoj intervencijskoj skupini. Primjerice, ako je 2 od 100 djece hospitalizirano u jednoj skupini, a 1 od 100 u drugoj, i ako svako dijete iz obje skupine provede u bolnici po 5 dana, u prvoj skupini imat ćemo 10 bolničkih dana na 100 randomiziranih ispitanika, a u drugoj 5 dana na 100 ispitanika. Što je veća incidencija RSV-hospitalizacije, veći je broj dana nekog bolničkog događaja.

Ovo je zajednički problem gotovo svih randomiziranih kontroliranih ispitivanja u ovom pregledu – prikaz podataka o broju dana na ovaj način može zavarati. Takove podatke ne možemo tumačiti kao mjeru težine bolesti u djeteta koje se prethodno inficiralo RSV-om. I za kliničare i za bolesnike korisnije bi bilo da autori budućih istraživanja izraze srednji broj dana po jednom djetetu.

Drugi problem gotovo svih studija koje procjenjuju broj dana jest njihovo nepotpuno izvještavanje. Autori studija nisu naveli podatke o standardnim devijacijama za kontinuirane podatke broja dana, pa nije moguće biti siguran u preciznost povezanih rezultata.

Dvije studije usporedbe palivizumaba i motavizumaba su procjenjivale ishod ambulantno liječene infekcije donjih dišnih puteva RSV-om. Imunizacija motavizumabom

bila je povezana sa statistički značajnim smanjenjem u učestalosti ambulantno liječene infekcije donjih dišnih puteva RSV-om, u usporedbi s palivizumabom. Međutim, u analizu je bio uključen samo dio ispitanika, ili samo djeca iz odabranih ispitivačkih centara ili pak djeca iz druge sezone studije, i zbog toga je rizik od pristranosti u ovim rezultatima bio visok.

Djeca koja su primala palivizumab imala su niže stope smrtnosti nego djeca koja su primala placebo ili motavizumab. Međutim, teško je izvoditi bilo kakve zaključke budući da je u svim studijama smrtnost izražena preko smrti iz bilo kojeg razloga, neovisno o njihovoj povezanosti s lijekom ili infekcijom RSV-om.

Neočekivana je značajna razlika u stopama smrtnosti u pojedinim studijama. Primjerice, u studiji Carbonell-Estrany 2010 (19) navedena stopa smrtnosti bila je 30 puta viša nego u studiji Feltes 2003 (17). Takva razlika u vrijednostima mogla bi se pripisati različitoj veličini uzorka i različitom prvotnom zdravstvenom stanju bolesnika u pojedinoj studiji.

Za obje usporedbe analiziran je udjel djece sa štetnim događajem u četiri kategorije, ovisno o ozbiljnosti štetnog događaja, i o njenoj povezanosti s lijekom. Nažalost, nisu bile moguće analize pojedinih štetnih događaja ili štetnih događaja grupiranih po organskim sustavima, radi različite metodologije izvještavanja u studijama.

Kao što je i očekivano, uzevši u obzir temeljne probleme sa zdravljem u ovoj visokorizičnoj populaciji djece, stope štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja bile su visoke u svih ispitanika. Imunizacija palivizumabom bila je povezana sa statistički značajnim smanjenjem u udjelu djece s bilo kojim ozbiljnim štetnim događajem, u usporedbi s placebom. Ovakvi rezultati postaju samorazumljivi kada se sagleda dokazana učinkovitost profilakse palivizumabom. Imunizacija palivizumabom smanjuje rizik od razvoja teške bolesti donjih dišnih puteva nakon što se infekcija RSV-om dogodi, i pri tome se smanjuje pojavnost hospitalizacije ili kakvih mogućih po život opasnih medicinskih stanja, koji se svi smatraju ozbiljnim štetnim događajima. Također treba imati na umu da ovaj rezultat dolazi iz samo jedne studije. Udjel djece sa štetnim događajem koji je povezan s lijekom ili s bilo kojim štetnim događajem, bio je podjednak u ispitanika tretiranih bilo palivizumabom ili placebom. Podatci dobiveni iz post-marketingških praćenja sigurnosti primjene lijeka daju dodatan uvid u moguće štetne događaje, navodeći teške akutne reakcije preosjetljivosti i anafilaksu kao rijetke i vrlo rijetke događaje (112).

Kod usporedbe palivizumaba s motavizumabom nisu pronađene nikakve značajne razlike u udjelu djece sa štetnim događajem, u niti jednoj od četiri kategorija koje su ocjenjivane.

### 5.1.2. Ekonomski dokazi

U svim uključenim ekonomskim studijama provedena je analiza troškova i učinkovitosti (CEA) ili analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), koja je uspoređivala kliničke i financijske učinke profilakse palivizumabom naspram nikakve profilakse u visokorizične dojenčadi i djece. U raspravi o dobivenim ekonomskim dokazima korištene su Drummondove definicije ekonomskih evaluacija (37), a sve evaluacije su provedene iz perspektive platitelja ili iz perspektive društva.

Općenito govoreći, troškovi i ishodi mogu se kombinirati na tri različita načina koji rezultiraju s tri različite vrste analiza: analiza troškova i koristi (CBA), u kojoj se i troškovi i ishodi mjere u novčanim jedinicama; analiza troškova i ukupnog dobitka (CUA), u kojoj se troškovi izražavaju u novčanim jedinicama, a ishodi u mjerama dobitka, poput kvalitetom prilagođene godine života (QALY); te analiza troškova i učinkovitosti (CEA), u kojoj su ulazni troškovi mjereni u novčanim jedinicama, a ishodi u zdravstvenim mjerama specifičnima za bolest. Mjera QALY procjenjuje se preko godine života prilagođene visinom kvalitete pri kojoj je život proživljen u tom razdoblju. Primjerice, jedna godina života proživljena pri punoj kvaliteti iznosi 1 QALY, a jedna godina života proživljena pri polovičnoj kvaliteti iznosi 0.5 QALY, isto kao i pola godine života proživljene pri punoj kvaliteti. Različite bolesti i medicinska stanja mogu se uspoređivati koristeći analizu troškova i ukupnog dobitka, pa ovaj tip ekonomske evaluacije ponajviše koriste razne vladine zdravstveno-ekonomske organizacije poput velikobritanskog *National Institute for Health and Clinical Excellence*, koji često postavlja granične vrijednosti ukupnih dobitaka po trošku liječenja i zdravstvenih tehnologija. Analiza troškova i učinkovitosti uobičajeno uspoređuje troškove i ishode sličnih medicinskih tretmana za pojedina bolesna stanja. Međutim, takve analize neće dati podatke o inkrementalnom omjeru troškova i učinkovitosti izraženom po QALY, pa ako postoji potreba za takvim podacima, do njih će se doći modeliranjem podataka iz CEA analiza.

Da li neka intervencija jest ili nije isplativa, i da li ju treba osigurati korisnicima ili ne, ovisi o pragu isplativosti koji utvrđuju donositelji odluka u pojedinoj zemlji. Temeljem preporuka Komisije za makroekonomiku i zdravlje, Svjetska zdravstvena organizacija je definirala tri kategorije troškovne učinkovitosti (tj. isplativosti) koristeći kao mjeru nominalni bruto domaći proizvod (BDP) po stanovniku:

1. Vrlo isplativa (vrijednost ICER je manja od jednog BDP-a po stanovniku),
2. Isplativa (vrijednost ICER je između jednog i tri BDP-a po stanovniku),

### 3. Neisplativa (vrijednost ICER je veća od tri BDP-a po stanovniku).

Vrijednost nominalnog BDP-a po stanovniku za Europsku uniju iznosio je prema izračunu Svjetske banke u 2011. godini USD 34 848 (EUR 24 621,37) (113). Koristeći BDP za izračun praga isplativosti, imunoprofilaksu bismo mogli smatrati isplativom u zemljama EU ako bi sadašnje vrijednosti ICER u 2011 EUR bile niže od EUR 73 864,11 / QALY. Međutim, ovako postavljeni prag isplativosti je značajno viši od praga koji su postavile pojedine zemlje EU. Primjerice, prag isplativosti u Ujedinjenom Kraljevstvu kreće se u posljednjih desetak godina u rasponu od GBP 20 000 do GBP 30 000 (EUR 22 791,74 do EUR 34 187,61, koristeći tečaj za 2011. godinu).

I kako Peter Jacobson navodi: "Kontrola troškova je primarni cilj uspješne skrbi. Više nije moguće osigurati zdravstvenu skrb a da se ne uzme u obzir trošak ili zahtjev bolesnika. Pravo pitanje nije da li će se troškovi pokriti, već kako strukturirati i nadgledati njihovu provedbu. Korištenje analize troškova i učinkovitosti (CEA) u donošenju kliničkih i financijskih odluka ima značajnu ulogu u kontroli troškova. Međutim, CEA bi se morala smatrati samo jednim od dokaza temeljem kojih zdravstveni sektor definira način djelovanja, umjesto da se koristi za određivanje standarda zdravstvene skrbi." (114).

Ekonomski dokazi u ovom radu su razmatrani i prikazani odvojeno za ispitanike s različitom kronološkom dobi i dodatno su grupirani obzirom na temeljno medicinsko stanje, budući da je, s kliničkog gledišta, izgledno da ove populacije dojenčadi i djece imaju različite rizike od ozbiljnih komplikacija nakon infekcije virusom RSV. Ekonomske evaluacije su dodatno podijeljene obzirom na perspektivu iz koje su provedne. U narednim poglavljima raspravlja se o glavnim ekonomskim rezultatima prikupljenima iz uključenih ekonomskih studija, te o varijacijama u metodološkim pristupima koje bi mogle objasniti velike razlike u rezultatima isplativosti primjene profilakse palivizumabom.

Podatci o troškovnoj učinkovitosti, odnosno isplativosti RSV-imunoprofilakse palivizumabom naspram nikakve korištene profilakse temeljeni su na simulacijskom modeliranju, a ne na izravnom prikupljanju podataka o troškovima i ishodima. Ulazni podatci korišteni u ekonomskim evaluacijama izvučeni su iz raznih izvora, uključujući klinička ispitivanja palivizumaba, objavljenu literaturu, bolničke baze podataka, cjenike i tarifne liste specifične za pojedinu zemlju, te nacionalnu populacijsku statistiku. Izvori podataka specifični za pojedinu zemlju korišteni su i za određivanje vrijednosti ekonomskih mjera te kao izvor informacija o terapijskim izborima. Klinički događaji i dobitci u većini analiza nisu specifični za pojedinu zemlju, već su izvedeni iz međunarodnih studija.

Glavni klinički ishodi u analizama troškova i učinkovitosti bili su hospitalizacija zbog infekcije RSV-om (na običnom bolničkom odjelu ili u jedinici intenzivnog liječenja) i dobivene godine života (LYG). U analizama troškova i ukupnog dobitka ishodi su izraženi u jedinicama QALY. Izazov u potonjem pristupu specifičnom problemu leži u modeliranju troškova i dobivenih QALY-ja za doživotni period praćenja, kako bi se uhvatio dugoročni utjecaj palivizumaba na obolijevanje i smrtnost koji proizlaze iz teške infekcije RSV-om nakon razdoblja hospitalizacije. Pod pretpostavkom da je hospitalizacija zbog infekcije RSV-om povezana s kliničkim i ekonomskim posljedicama nakon razdoblja kliničkog praćenja – dio djece može razviti dugoročne posljedice (poput hripanja ili astme) koje vode smanjenju QALY-ja i dodatnim troškovima liječenja. Poznato je da će stope kliničkih događaja koje su uvrštene u ekonomske modele usmjeriti konačne rezultate prema višim ili nižim vrijednostima ICER. Smanjenje u RSV-hospitalizacijama kao posljedica imunizacije palivizumabom odgovara podacima iz kliničkih ispitivanja koja su pratila ispitanike kroz samo jednu sezonu (npr. studija IMpact-RSV 1998 (18)), 150 dana od trenutka randomizacije, odnosno 30 dana nakon zadnje planirane injekcije palivizumaba. Stoga, za ekonomske modele koji su promatrali doživotni vremenski okvir nužno je bilo ekstrapolirati podatke o učinkovitosti palivizumaba iz kliničkih ispitivanja (smanjenje stope RSV-hospitalizacije) kako bi se izračunao vjerojatni broj LYG i QALY dobivenih primjenom ove imunizacije. Neovisno o vremenskom okviru uzetom u obzir u analizi, ako su autori pretpostavili da će različite stope RSV-hospitalizacije dovesti do razlika u stopama smrtnosti između skupina koje jesu ili nisu primala profilaksu palivizumabom, i ako su u skladu s time u ekonomski model uvrstili različite stope smrtnosti od samog početka, konačni rezultati troškovne učinkovitosti biti će povoljniji za primjenu palivizumaba, posebice ako je analiza provedena iz perspektive društva.

Troškovi uvršteni u korištene modele ovise o perspektivi ekonomske evaluacije. Analize koje su provedene iz perspektive platitelja uključuju samo izravne medicinske troškove, dok analize provedene iz perspektive društva osim izravnih troškova razmatraju i troškove liječenja hripanja ili astme, kao i buduću izgubljenu produktivnost djeteta koja proizlazi iz mortaliteta (mali dio djece će umrijeti, a to dovodi do gubitka produktivnosti koja bi se mogla ostvariti u životnom vijeku). U studijama u kojima su analize uključivale izravne medicinske troškove povezane s astmom, odnosno kada je astma bila uključena u modelirani put bolesti, dobivene vrijednosti ICER za imunizaciju palivizumabom bile su umjereno povoljnije. Kada su pak analize uključivale dugoročne neizravne troškove proizašle iz izgubljenog životnog vijeka produktivnosti zbog smrtnosti u djetinjstvu, rezultati su

pokazivali značajno poboljšanje u troškovnoj učinkovitosti, odnosno isplativosti palivizumaba. To drugim riječima znači da je imunizacija palivizumabom tim isplativija što su njeni dugoročni učinci na incidenciju astme i smrtnosti veći.

Vrlo važno razmatranje koje treba uzeti u obzir prilikom tumačenja ekonomskih rezultata u ovom radu, jest da podatci o učinkovitosti profilakse koji su uvršteni u ekonomske modele dolaze iz kliničkih ispitivanja provedenih u hospitalizirane djece, sa ili bez infekcije RSV-om, te sa ili bez temeljnih bolesti poput bronhopulmonarne displazije ili kongenitalne bolesti srca. Niti jedno ispitivanje nije pratilo dalekosežni utjecaj imunizacije palivizumabom na astmu i smrtnost u ovim visokorizičnim populacijama djece. Drugim riječima, podatci koje su autori koristili za popunjavanje ekonomskih modela temelje se na nepotvrđenim pretpostavkama. Da li uvrštavanje ovakvih pretpostavki i pristupa modeliranju dovodi od podcjenjivanja ili precjenjivanja rizika od smrtnosti u djece rođene prerano, sa ili bez bolesti pluća ili srca, koja su primila imunoprofilaksu palivizumabom, ostaje nejasno.

Trenutno nema longitudinalnih ispitivanja koja bi pružila čvrste dokaze o dugoročnim učincima profilakse palivizumabom na obolijevanje i smrtnost djece nakon standardnog razdoblja praćenja. Predstojeći rezultati jednog akademski pokrenutog randomiziranog kontroliranog ispitivanja (studija NTR1023 (49)), koje je procjenjivalo broj dana hripanja u nedonoščadi tijekom prve godine života te kvalitetu života i simptome astme do šest godina starosti, moguće nude neke odgovore (49).

Obzirom na specifične probleme koji su prethodno opisani, i zahvaljujući činjenici da stope smrtnosti mogu uvelike utjecati na konačne rezultate troškovne učinkovitosti, važno je razmotriti metodološke pristupe koje su autori koristili prilikom uvrštavanja ishoda smrtnosti u njihove ekonomske modele. Metode koje su korištene za izvještavanje, izračunavanje i prilagođavanje vjerojatnosti smrti značajno su se razlikovale među studijama. U većini slučajeva apsolutne vrijednosti vjerojatnosti smrti nisu navedene, kao niti točna organizacija stabla odlučivanja. Neki autori su izravno uvrstili različite stope smrtnosti za ispitanike koji jesu odnosno nisu primili profilaksu palivizumabom. U nekim studijama modeli su uključivali razlike u dobivenim godinama života (LYG) među dvjema intervencijskim skupinama, a ova činjenica povlači za sobom da su nužno uvrštene i razlike u stopama smrtnosti među skupinama. Neki autori su pretpostavili različite stope smrtnosti za hospitalizirane naspram ne-hospitaliziranih ispitanika. U drugim slučajevima, različite stope smrtnosti su pretpostavljene za bolesnike hospitalizirane sa ili bez infekcije RSV-om. Nadalje, neke od evaluacija razmatraju jednake stope smrtnosti za dvije intervencijske skupine, ali izračunavaju vjerojatnosti smrti prema povezanim stopama RSV-hospitalizacije u dvjema skupinama. Bitna

stvar jest da su sve ove studije uzele u obzir da pasivna imunizacija palivizumabom smanjuje stopu hospitalizacije zbog infekcije RSV-om, a ova činjenica se izravno prevodi u smanjeni rizik od smrtnosti u skupini koja je primala profilaksu palivizumabom, u usporedbi sa skupinom koja nije. Rijetki autori nisu u ekonomski model uključili dobrobiti profilakse palivizumabom na smrtnost; to je bio slučaj samo u studijama s kratkim vremenskim okvirom (jedna godina), i s inkrementalnim troškovima izraženima po izbjegnutoj hospitalizaciji (uz iznimku studije ElHassan 2006 (20)).

Druge važne razlike u ekonomskim modelima uključenima u ovaj pregled su: različita ukupna količina lijeka, različiti korišteni resursi i usluge (ovisno o zdravstvenom sustavu u pojedinoj zemlji), različiti ukupni troškovi (ovisno o cijeni pojedinačnog resursa u određenoj zemlji), različiti vremenski okviri i različite stope diskontiranja.

Svaki od opisanih čimbenika može lako dovesti do velikih razlika u rezultatima isplativosti među studijama. Dodatan aspekt koji je uzet u obzir prilikom proučavanja ekonomskih rezultata prikazanih u ovom radu, jest da li je studija bila sponzorirana od tvrtke proizvođača lijeka ili ne. Gotovo sve uključene studije koje su bile financirane od strane industrije podržale su isplativost imunizacije palivizumabom, dok su praktički sve uključene studije koje nisu bile sponzorirane od industrije ukazivale na neisplativost profilakse palivizumabom.

Pokušalo se klasificirati ekonomske evaluacije obzirom na sve različite pretpostavke uključene u ekonomske modele, u nastojanju da se ustanove premise koje bi bile nužne kako bi se profilaksu palivizumabom moglo smatrati prihvatljivo troškovno učinkovito, odnosno isplativom. Međutim, analiziranjem dostupnih podataka iz uključenih izvješća postalo je jasno da ogroman problem leži u nedostatku normiranja pristupa modeliranju u ekonomskim evaluacijama, a te razlike lako mogu dovesti do značajnih varijacija u rezultatima isplativosti, čineći ih gotovo neusporedivima. Imunizacija palivizumabom za smanjenje rizika od teških infekcija RSV-om možebitno nije dovoljno isplativa da bi se smatrala standardnom politikom zdravstvene zaštite u većini zemalja s niskim i srednjim dohotkom, ponajviše zbog visoke cijene lijeka. Međutim, liječnik treba uzeti u obzir individualne potrebe bolesnika i rizike za svaki pojedini slučaj kojeg susretne u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

#### *5.1.2.1. Ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene tijekom neonatalnog razdoblja ili tijekom prvih 6 mjeseci života*

U pokušaju pronalaska sustavnih razlika koje bi objasnile varijacije u rezultatima iz studija koje izvještavaju o nedonoščadi bez drugog komorbiditeta, analizirane su populacije ispitanika, ishodi učinkovitosti, perspektiva analize te drugi metodološki parametri. Primijenjene doze palivizumaba varirale su od studije do studije (od 3 do 6 injekcija u sezoni), gestacijska dob uvrštena u modele se razlikovala, a inkrementalna učinkovitost profilakse palivizumabom je značajno varirala među studijama (izbjegnute RSV-hospitalizacije, rizik od astme, stope smrtnosti). U konačnici, uključene studije su iskazivale velike razlike u ekonomskim rezultatima koje su prvenstveno dolazile od različite potrošnje resursa i različitog pristupa modeliranju uzetog u obzir. Mnoge evaluacije su razmatrale doživotno razdoblje praćenja kako bi obuhvatile dugoročni učinak palivizumaba na obolijevanje i smrtnost koji proizlaze iz teških infekcija RSV-om. Budući da su podaci dostupni iz kliničkih ispitivanja ograničeni na jednu RSV-sezonu, način modeliranja podataka u evaluacijama predstavlja važan izvor varijacija koje dovode do značajnih razlika u vrijednostima ICER.

#### *5.1.2.2. Ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene u djece starije od 6 mjeseci*

U dvjema studijama koje su procjenjivale učinak RSV-imunoprofilakse u prerano rođene djece starije od 6 mjeseci, bez drugog komorbiditeta, vrijednosti ICER izražene po QALY značajno su se razlikovale među studijama, pa će donositeljima odluka biti teško odrediti pravu dimenziju ekonomskog učinka koju imunizacija palivizumabom ima u ovoj populaciji.

Od studija koje su procjenjivale učinak u djece starije od 6 mjeseci s kongenitalnom bolesti srca, značajno više vrijednosti ICER navedene su u evaluacijama Wang 2011 (23) i Yount 2004 (58). Ove studije su imale metodološke značajke usporedive sa značajkama drugih studija, i obje su uključivale dobrobiti profilakse palivizumabom na smrtnost i dugoročne učinke u tretirane djece. Nije bilo moguće pronaći nikakva jasna objašnjenja ovakvog otklona, osim što te dvije studije jedine nisu bile financirane od tvrtke proizvođača lijeka.

Rezultati iz studija koje su uključivale djecu stariju od 6 mjeseci s bronhopulmonarnom displazijom (ili kroničnom bolesti pluća) prilično su dosljedni i

pokazuju razmjerno visoke vrijednosti ICER. Da li je profilaksa palivizumabom isplativa alternativa u ovoj populaciji, i da li bi trebala biti usvojena kao rutinska mjera, ovisi o vrijednosti praga koju postavljaju donositelji odluka u pojedinoj zemlji.

### ***5.1.2.3. Ekonomski učinak imunoprofilakse primijenjene u visokorizične dojenčadi i male djece (nedonošćad sa ili bez bronhopulmonarne displazije ili djece s kongenitalnom bolesti srca)***

Temeljem dokaza prikupljenih iz triju uključenih studija, vrlo je teško definirati pravi razmjer ekonomskog učinka koji ima profilaksa palivizumabom o ovakvoj miješanoj populaciji visokorizične dojenčadi i djece.

## **5.2. Potpunost i primjenjivost dokaza**

Ovaj sustavni pregled uključuje sva relevantna randomizirana klinička ispitivanja i ekonomske evaluacije pronađene skorašnjim pretraživanjem literature, što ga čini suvremenim i aktualnim. RSV-hospitalizacija i smrtnost predviđeni su kao primarni ishodi učinkovitosti i sigurnosti, i oni su bili navedeni u većini uključenih randomiziranih kontroliranih ispitivanja.

Objavljeni rad donosi najnovije dokaze o učincima imunizacije palivizumabom u dojenčadi i djece s visokim rizikom za razvoj ozbiljne RSV-bolesti, u smislu njegove djelotvornosti, sigurnosti i isplativosti primjene.

## **5.3. Kvaliteta dokaza**

Općenito govoreći, kvaliteta dokaza odražava mjeru do koje možemo biti sigurni da je procjena učinka ispravna.

Ukupno je u ovaj pregled uključeno sedam randomiziranih kliničkih ispitivanja i 34 ekonomske evaluacije. Za sve glavne kliničke ishode kvaliteta dokaza je utvrđena i sažeta koristeći pristup GRADE ugrađen u računalni program GRADEpro (115). Ocjena GRADE je bila „visoka“ ili „umjerena“ za sve promatrane ishode, s manjim iznimkama. Podatci o nekoliko glavnih ishoda nisu bili navedeni u svim uključenim studijama. Nekim mjerama su nedostajali podatci o standardnim devijacijama pa meta-analiza nije bila moguća. Cjelokupna

procjena rizika od pristranosti provedena je za sva uključena klinička ispitivanja. U nekim studijama metode prikriivanja rizika nisu bile jasno objašnjene, i neki podatci i objašnjenja su nedostajali, pa to predstavlja mogući izvor rizika.

Metodološka kvaliteta uključenih ekonomskih evaluacija bila je sveukupno dobra, što je i očekivano obzirom na zadane kriterije uključivanja ekonomskih studija. Najveći su pokretač značajnih razlika u rezultatima isplativosti iz pojedinih studija bili potrošnja resursa te pristup modeliranju koje su autori uzeli u obzir.

#### 5.4. Mogući izvori pristranosti u procesu sastavljanja rada

Obzirom na opsežnu strategiju pretraživanja literature, malo je vjerojatno da je promakla ijedna relevantna studija. Dva ocjenjivača su neovisno pregledala i izabrala studije, te prikupila iz njih sve potrebne podatke. Ovakav pristup smanjuje moguće greške i pristranosti. Kvaliteta kliničkih ispitivanja i ekonomskih evaluacija bila je vrlo dobra, iako neke studije nisu izvještavale o svim važnim metodološkim značajkama.

S druge strane, ovaj sustavni pregled ima nekoliko ograničenja, pored činjenice da su sva uključena randomizirana ispitivanja i dvije trećine uključenih ekonomskih evaluacija bila financirana od strane tvrtke proizvođača lijeka. Usporedbu palivizumaba i placeba, te palivizumaba i motavizumaba ispitivao je razmjerno mali broj randomiziranih ispitivanja (tri i četiri). Od ukupno sedam kliničkih studija, tri su pratile samo sigurnost primjene lijeka ([Abarca 2009](#) (51), [Fernandez 2010](#) (52), [Subramanian 1998](#) (50)), bez procjenjivanja ishoda djelotvornosti (osim jedne studije koja je navodila RSV-hospitalizaciju). To znači da su za većinu ishoda bili dostupni samo podatci iz dviju studija koji su pridonosili analizama. Također, u jednom od kliničkih ispitivanja ([Subramanian 1998](#) (50)) lijek je bio primijenjen intravenski, a ne u preporučenom i odobrenom režimu doziranja, intramuskularno. Iz jednog od ispitivanja ([Fernandez 2010](#) (52)) izdvojeni su podatci o sigurnosti lijeka nakon dvije doze, a ne nakon redovitih 5 doza lijeka.

Dva ispitivanja su provedena u djece s hemodinamski značajnom kongenitalnom bolesti srca, a pet u prerano rođene djece sa ili bez kronične bolesti pluća. Analiza kliničkih podataka za pojedinu usporedbu u ovom pregledu provedena je za svu visokorizičnu djecu zajedno. U slučaju da je bilo tri ili više studija za svaku podskupinu rizične djece u svakoj usporedbi, analizirale bi se podskupine djece s različitim čimbenicima rizika.

## 5.5. Slaganja i neslaganja s povezanim studijama i sustavnim pregledima

Rezultati ovoga sustavnoga pregleda slažu se s rezultatima prethodnog Cochrane sustavnog pregleda koji je obuhvaćao prerano rođenu djecu ili djecu s kongenitalnom bolesti srca ili bronhopulmonarnom displazijom (116). Međutim, u tom sustavnom pregledu ocijenjen je zajednički združeni učinak poliklonskog (RSV-IVIG) i monoklonskog (palivizumab) RSV-neutralizirajućeg protutijela, u usporedbi s placebom. Pregled je uključivao četiri randomizirana kontrolirana ispitivanja od kojih su tri ispitivala preventivne učinke RSV-IVIG-a, a jedno (studija IMPact-RSV 1998 (18)) učinke palivizumaba. Autori pregleda navode gotovo jednake vrijednosti relativnog smanjenja rizika od RSV-hospitalizacije (RR 0,48, 95% CI 0,37 do 0,64) i prijema u jedinicu intenzivnog liječenja (RR 0,47, 95% CI 0,29 do 0,77) vrijednostima iz ovoga rada, sličnu incidenciju mehaničke ventilacije (RR 0,99, 95% CI 0,48 do 2,07), te obrnuti trend povećanja relativnog rizika od smrtnosti (RR 1,15, 95% CI 0,63 do 2,11) (116).

## 5.6. Implikacije za buduća istraživanja

U budućnosti je neophodno preciznije definirati populacije bolesnika s najvećim rizikom za razvoj teške infekcije RSV-om. Zbog malog broja studija provedenih u pojedinoj podskupini djece, mogućnosti analiziranja podataka bile su ograničene. Činjenica je i da nema studija provedenih u djece s imunodeficijencijom, kroničnom neuromuskularnom bolesti ili kongenitalnim anomalijama, a sva ta djeca mogla bi izvući korist od RSV-profilakse. Kohortne studije su potrebne za određivanje dugoročnog učinka imunoprofilakse na astmu, smrtnost i druge važne kliničke ishode. Provođenje akademski pokrenutih istraživanja bilo bi itekako dobrodošlo, budući da su sva randomizirana kontrolirana ispitivanja uključena u ovaj pregled sponzorirana od strane tvrtke proizvođača lijeka.

Pojedinačni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti primjene palivizumaba u podskupini bolesnika s određenim čimbenicima rizika, uz podatke o njegovoj troškovnoj učinkovitosti za određenu podskupinu i specifične postavke, mogli bi poslužiti za ponovno promišljanje o postojećim preporukama te za razvoj nacionalnih smjernica o tome kada i kome osigurati RSV-imunoprofilaksu. Uvođenje jeftinog cjepiva protiv RSV-a smanjilo bi neravnomjernu raspodjelu lijeka, te učinilo RSV-profilaksu dostupnom i najsiromašnijim zemljama u kojima teške infekcije donjih dišnih puteva značajno opterećuju sustav i pojedince.

## 6 ZAKLJUČCI

## 6. ZAKLJUČCI

Pasivna imunizacija palivizumabom je djelotvorna i sigurna za smanjenje rizika od razvoja ozbiljne bolesti donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om u djece s kroničnom bolesti pluća, kongenitalnom bolesti srca i u nedonoščadi. Djeca koja su primala palivizumab imala su statistički značajno relativno smanjenje rizika od RSV-hospitalizacije za 51% u odnosu na djecu koja su primala placebo. Djeca imunizirana palivizumabom provela su manje dana u bolnici, rjeđe su primana u jedinicu intenzivnog liječenja i manje su dana primala terapiju kisikom nego djeca koja su tretirana placebom. Pojavnost štetnih događaja bila je podjednaka u dvije skupine.

Iako su u pretraživanje literature uključena djeca s imunodeficijencijom, kroničnom neuromuskularnom bolesti i kongenitalnim anomalijama, nije pronađena niti jedna studija pa nije moguće donositi zaključke za te rizične populacije.

Valjalo bi provesti longitudinalna istraživanja koja bi pokazala dugoročne učinke profilakse palivizumabom na obolijevanje i smrtnost djece nakon uobičajenog razdoblja praćenja do tridesetog dana nakon završetka primanja terapije.

Inkrementalni omjeri troškova i učinkovitosti izraženi po izbjegnutoj hospitalizaciji, LYG ili QALY, kao mjere troškovne učinkovitosti (odnosno isplativosti) palivizumaba, pokazuju bitna i značajna odstupanja među studijama. U ekonomskim modelima su pronađene značajne varijacije u potrošnji resursa i pristupima modeliranju koje su autori uzeli u obzir, a one su dovele do velikih razlika u rezultatima isplativosti profilakse u djece sa sličnim čimbenicima rizika. Stoga, nije bilo moguće jednoznačno utvrditi da li primjena pasivne imunizacije palivizumabom jest ili nije isplativa.

Primjena palivizumaba moguće nije dovoljno isplativa da bi se smatrala standardnom politikom zdravstvene zaštite u većini zemalja s niskim i srednjim dohotkom, poglavito zbog visoke cijene lijeka. Uvođenje jeftinog cjepiva protiv RSV-a učinilo bi RSV-profilaksu dostupnom i najsiromašnijim zemljama u kojima ozbiljne bolesti donjih dišnih puteva značajno opterećuju pojedince i sustav.

## 7 SAŽETAK

## 7. SAŽETAK

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je glavni virusni uzročnik akutnih bolesti dišnih puteva kod djece. Sva su djeca zaražena RSV-om barem jednom u prve dvije godine života, a u približno polovice djece infekcija će napredovati do bolesti donjih dišnih puteva koja može rezultirati hospitalizacijom, prijemom u jedinicu intenzivnog liječenja, potrebom za intenzivnom medicinskom terapijom i smrću. U djece koja imaju druge ozbiljne zdravstvene probleme poput prerano rođene djece, te djece s kongenitalnom bolesti srca ili kroničnom bolesti pluća, postoji povećan rizik od komplikacija uzrokovanih infekcijom RSV-om.

Cilj je ovoga rada, koristeći znanstvene metode medicine utemeljene na dokazima, istražiti i procijeniti djelotvornost, sigurnost i troškovnu učinkovitost primjene monoklonskog protutijela palivizumab za smanjenje rizika od razvoja ozbiljne bolesti donjih dišnih puteva uzrokovane RSV-om u visokorizične dojenčadi i djece.

U radu je korištena metodologija izrade sustavnog preglednog članka koja je opisana u Cochrane Priručniku za sustavne preglede intervencija. Rezultati ovog pregleda temelje se na podacima iz sedam randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja obuhvaćaju ukupno 11 096 visokorizične djece, te na podacima iz 34 ekonomske evaluacije u kojima su provedene analize troškova i učinaka.

Palivizumab se pokazao djelotvoran i siguran lijek za smanjenje pojavnosti ozbiljne RSV-bolesti donjih dišnih puteva u djece s kroničnom bolesti pluća, kongenitalnom bolesti srca i u nedonoščadi. Djeca koja su primala palivizumab rjeđe su bila hospitalizirana, provela su manje dana u bolnici, rjeđe su morala u jedinicu intenzivnog liječenja i manje su dana primala terapiju kisikom nego djeca koja su primala placebo, dok je pojavnost štetnih događaja bila podjednaka u dvije skupine.

Troškovnu učinkovitost (isplativost) profilakse palivizumabom nije bilo moguće jednoznačno utvrditi. U ekonomskim evaluacijama pronađene su značajne varijacije u pristupima modeliranju koje su dovele do velikih razlika u rezultatima isplativosti. Isplativost imunizacije palivizumabom ovisi o potrošnji resursa koja se uzima u obzir, te o pragu isplativosti kojeg utvrđuju donositelji odluka u pojedinoj zemlji. Otkriće jeftinog cjepiva protiv RSV-a učinilo bi RSV-profilaksu dostupnom i najsiromašnijim zemljama u kojima teške bolesti donjih dišnih puteva značajno opterećuju pojedince i sustav.

# 8 SUMMARY

## 8. SUMMARY

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most important viral pathogens causing acute respiratory infections in children, with virtually all children having been infected with RSV at least once by their second birthday. In nearly half of the children the infection progresses to a lower respiratory tract infection which can result in hospitalisation, admission to an intensive care unit, the need for intensive medical therapies and death. Children who have serious underlying health problems, such as infants and children born preterm, those with chronic lung disease or congenital heart disease, are known to be at high risk of complications from RSV infection.

The objective of this systematic review was to assess the efficacy, safety and cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis for reducing the risk of serious lower respiratory tract RSV disease in high-risk infants and children, by using scientific methods of evidence-based medicine.

A Cochrane systematic review was performed following the methodology described in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Results of this review are based on data from seven randomised controlled trials that included a total of 11 096 high-risk children, and data from 34 economic evaluations reporting on cost-effectiveness or cost-utility of palivizumab prophylaxis.

There is evidence that palivizumab prophylaxis is effective and safe in reducing the incidence of serious lower respiratory tract RSV disease in children with chronic lung disease, congenital heart disease or those born preterm. Children treated with palivizumab were less often hospitalised, spent fewer days in the hospital, were admitted to an intensive care unit less often, and had fewer days of oxygen therapy than children treated with placebo, while the incidence of adverse events was comparable in the two groups.

Cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis cannot be clearly determined. The variations in modelling approaches were considerable across the included economic studies, leading to big differences in cost-effectiveness results. The cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis depends on the consumption of resources taken into account, and on the cost-effectiveness threshold set by the healthcare sector in each country. The introduction of low-cost vaccine against RSV would make RSV prophylaxis available to the poorest countries where severe lower respiratory tract infections carry a substantial disease burden.

## 9 POPIS LITERATURE

## 9. POPIS LITERATURE

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering, editor. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village: Churchill Livingstone; 2012. p. 609-18.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):588-98.
4. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2005;59(7):586-90.
5. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *Journal of Infectious Diseases*. 2001;183(1):16-22.
6. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
7. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community RSV season timing. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(10):857-62.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious D, Committee on Fetus and Newborn. Policy statement-modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009;124(6):1694-701.
9. Hall CB, Walsh EE. Respiratory syncytial virus. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 2462-87.
10. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(Suppl 2):13-8.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus: United States, July 2007-June 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2011;60(35):1203-6.
12. Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999;12(2):298-309.

13. Arms JL, Ortega H, Reid S. Chronological and clinical characteristics of apnea associated with respiratory syncytial virus infection: a retrospective case series. *Clinical Pediatrics*. 2008;47(9):953-8.
14. Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. Outcome of respiratory syncytial virus. *American Journal of Diseases of Children*. 1979;133(8):798-802.
15. Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *Journal of Pediatrics*. 2009;155(5):728-33.
16. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23(5):418-23.
17. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FHJr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*. 2003;143(4):532-40.
18. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-7.
19. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a non-inferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125(1):e35-e51.
20. ElHassan NO, Sorbero MES, Hall CB, Stevens TP, Dick AW. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2006;160:1070-6.
21. Garcia-Altes A, Paladio N, Tebe C, Pons JMV. Cost-effectiveness analysis of the administration of palivizumab as prophylaxis of severe bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Pediatría Catalana*. 2010;70:57-64.
22. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2011;165(6):498-505.
23. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment*. 2011;15(5):1-124.
24. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;176(5):1215-24.

25. Hall CB. Respiratory syncytial virus. Mendell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 2207-21.
26. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, McKoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(2).
27. CENTRAL. Dostupno na: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com). Datum zadnjeg pristupa: 8. kolovoza 2012.
28. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 [updated March 2011] The Cochrane Collaboration Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
29. Golder S, McIntosh H, Duffy S, Glanville J, Centre for R, Dissemination, et al. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. Health Information and Libraries Journal. 2006;23(1):3-12.
30. NHS EED. Dostupno na: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com). Datum zadnjeg pristupa: 9. kolovoza 2012.
31. HEED. Dostupno na: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com). Datum zadnjeg pristupa: 9. kolovoza 2012.
32. PEDE. Dostupno na: [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com). Datum zadnjeg pristupa: 29. srpnja 2011.
33. Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2009;25(4):522-9.
34. ICTRP. Dostupno na: [www.who.int/ictpr/](http://www.who.int/ictpr/). Datum zadnjeg pristupa: 9. kolovoza 2012.
35. Review Manager (RevMan). Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2011.
36. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 [updated March 2011] The Cochrane Collaboration Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
37. Drummond MF, Jefferson TO, The BMJ Economic Evaluation Working Party. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ. 1996;313(7052):275-83.
38. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328(7454):1490-.

39. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Research*. 2011;70(2):186-91.
40. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics*. 1999;104(3):419-27.
41. ISO 4217. Dostupno na: <http://www.xe.com/iso4217.php/>. Datum zadnjeg pristupa: 9. kolovoza 2012.
42. XE Universal Currency Converter. Dostupno na: <http://www.xe.com/ucc/>. Datum zadnjeg pristupa: 9. kolovoza 2012.
43. GDP Deflator. Dostupno na: <http://economics.about.com/od/gross-domestic-product/ss/The-Gdp-Deflator.htm>. Datum zadnjeg pristupa: 29. srpnja 2011.
44. Consumer Price Index. Dostupno na: <http://data.worldbank.org/indicator/FP.CPI.TOTL>. Datum zadnjeg pristupa: 9. kolovoza 2012.
45. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Chapter 16: Special topics in statistics. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 510 [updated March 2011] The Cochrane Collaboration Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
46. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–60.
47. NCT00233064. A Phase IV, Randomized, Double-Blind Study to Assess the Immune Reactivity of the Liquid and Lyophilized Formulations of Palivizumab (MEDI-493, Synagis) in Children at High Risk for the Development of Serious RSV Disease. <http://appswho.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00233064>.
48. NCT00240929. A Phase II Randomized, Double-Blind, Two-Period Cross-Over Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of a Liquid Formulation of Palivizumab (MEDI-493, Synagis), A Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, in Children With a History of Prematurity. <http://appswho.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00240929>.
49. NTR1023. Effect of palivizumab on respiratory syncytial virus-associated burden of disease: a randomized controlled trial. <http://appswho.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1023>.
50. Subramanian SKN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17(2):110-5.
51. Abarca K, Jung E, Fernandez P, Zhao L, Harris B, Connor EM, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of motavizumab, a humanized, enhanced-

potency monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in at-risk children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(4):267-72.

52. Fernandez P, Trenholme A, Abarca K, Griffin MP, Hultquist M, Harris B, et al. A phase 2, randomized, double-blind safety and pharmacokinetic assessment of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis with motavizumab and palivizumab administered in the same season. *BMC Pediatrics*. 2010;10:38-50.

53. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2009;35:4-.

54. Chiroli S, Macagno F, Lucioni C. Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2005;31:188-94.

55. Ravasio R, Lucioni C, Chirico G. Cost-effectiveness analysis of palivizumab versus no prophylaxis in the prevention of respiratory syncytial virus infections among premature infants, with different gestational ages. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles*. 2006;8(2):105-17.

56. Lofland JH, Touch SM, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clinical Therapeutics*. 2000;22(11):1357-69.

57. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by medicaid in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(5):997-1018.

58. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2004;114(6):1606-11.

59. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Buesch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the UK. *Thorax*. 2011;66(Suppl 4):A136-A7.

60. Embleton ND, Dharmaraj ST, Deshpande S. Cost-effectiveness of palivizumab in infancy. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;7(5):445-58.

61. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):55-71.

62. Lazaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Domenech Martinez E, Echaniz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood MA. The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain. *Anales de Pediatria*. 2006;65(4):316-24.

63. Lazaro y de Mercado P, Figueras J, Domenech E, Closa R, Echaniz I, Wood MA, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus in premature

infants and children with chronic lung disease in Spain. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*. 2007;4(2):57-68.

64. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *European Journal of Health Economics*. 2010;11:105-15.

65. Raya Ortega L, Marquez Calderon S, Navarro Caballero JA, Villegas Portero R. Cost-effectiveness of palivizumab in the prevention of hospital admissions for syncytial respiratory virus in pre-term babies born at 32 to 35 weeks. Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA). 2006;Informe 14:1-47.

66. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011;27:523.e11-.e15.

67. Lanctot KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(11):3223-37.

68. Smart KA, Paes BA, Lanctot KL. Changing costs and the impact on RSV prophylaxis. *Journal of Medical Economics*. 2010;13(4):705-8.

69. Tam DY, Banerji A, Paes BA, Hui C, Tarride JE, Lanctot KL. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *Journal of Medical Economics*. 2009;12(4):361-70.

70. Hascoet JM, Fagnani F, Charlemagne A, Vieux R, Roze JC. Methodological aspects of economic evaluation in pediatrics: illustration by RSV infection prophylaxis in the French setting. *Archives de Pediatrie*. 2008;15:1739-48.

71. Kang HY, Kim HS, Choi JY, Kim YH. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in Korean children with congenital heart disease. *Value in Health*. 2009;12(7):A424-A.

72. Mayen-Herrera E, Buesch K, Cortina D. Economic evaluation of the use of palivizumab as prophylactic treatment for the reduction of complications associated with respiratory syncytial virus in pre-term patients. *Value in Health*. 2011;14(7):A565-A6.

73. Salinas-Escudero G, Martinez-Valverde S, Reyes-Lopez A, Garduno-Espinosa J, Munoz-Hernandez O, Granados-Garcia V, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Publica de Mexico*. 2012;54(1):47-59.

74. Neovius K, Buesch K, Sandstrom K, Neovius M. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica*. 2011;:-1-9.

75. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *Journal of Medical Economics*. 2009;12(4):291-300.
76. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huysman MWA, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Archives of Disease in Childhood*. 2010;95:493-8.
77. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *Journal of Medical Economics*. 2009;12(4):301-8.
78. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalisations in premature infants in Germany. *European Journal of Pediatrics*. 2003;162:237-44.
79. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(4):749-60.
80. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, et al. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(1):e1-e8.
81. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2002;38:352-7.
82. Korbal P, Mikolajczak A, Szymanski W. Effectiveness of passive immunisation against respiratory syncytium virus in a group of premature infants with birth weight below 1000 grams. *Ginekologia Polska*. 2003;74(10):1154-9.
83. Martinez JL. Palivizumab in preventing infection caused by respiratory syncytial virus (RSV). *Revista Chilena de Pediatria*. 2002;73(1):9-14.
84. Parmigiani S, Ubaldi A, Capuano C, Magini GM, Bianchi ME. Palivizumab in infants with gestational age  $\leq 28$  weeks and bronchopulmonary dysplasia. *Acta Bio-Medica de l Ateneo Parmense*. 2001;72(5-6):109-13.
85. Takeuchi Y, Cho H, Yamashita Y, Mishiku Y, Nakao A, Aso T, et al. Safety and pharmacokinetics of palivizumab, administered in infants with a history of prematurity or chronic lung disease. *Japanese Journal of Chemotherapy*. 2002;50(4):215-22.
86. Meissner HC, Groothuis JR, Rodriguez WJ, Welliver RC, Hogg G, Gray PH, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB 209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43(5):1183-8.
87. Banerji A, Lanctot KL, Paes BA, Masoud ST, Tam DY, Macdonald WA, et al. Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus

palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(8):702-6.

88. Buckley BC, Roylance D, Mitchell MP, Patel SM, Cannon HE, Dunn JD. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2010;16(1):15-22.

89. Chan PWK, Abdel-Latif MEA. Cost of hospitalization for respiratory syncytial virus chest infection and implications for passive immunization strategies in a developing nation. *Acta Paediatrica*. 2003;92(4):481-5.

90. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Archives of Disease in Childhood*. 2000;83(4):313-6.

91. Datar M, Banahan BF. Palivizumab (Synagis) use and outcomes among medicaid beneficiaries. *Value in Health*. 2012;15(4):A58-A9.

92. Farina D, Rodriguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, Gonzalez H, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(4):287-91.

93. Krilov LR, Palazzi DL, Fernandes AW, Klein RW, Mahadevia PJ. Prevalence of respiratory syncytial virus (RSV) risk factors and cost implications of immunoprophylaxis to infants 32 to 35 weeks gestation for health plans in the United States. *Value in Health*. 2010;13(1):77-86.

94. Lapena Lopez de Armentia S, Robles Garcia MB, Martinez Badas JP, Castanon Fernandez L, Mallo Castano L, Herrero Mendoza B, et al. Potential impact and cost-efficacy of bronchiolitis prophylaxis with palivizumab in preterm infants with a gestational age of less than 33 weeks. *Anales de Pediatria*. 2003;59(4):328-33.

95. Lee SL, Etches P, Robinson JL. Net cost of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis during the 1998/99 season in northern Alberta. *Paediatrics and Child Health*. 2001;6(8):525-32.

96. Marchetti A, Lau H, Magar R, Wang L, Devercelli G. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings. *Clinical Therapeutics*. 1999;21(4):752-66.

97. Marques T, Cardoso K. Palivizumab prophylaxis: Comparative study between immunized and non immunized infants admitted with respiratory syncytial virus infection. *Early Human Development*. 2010;86(Suppl):123-4.

98. McCormick J, Tubman R. Readmission with respiratory syncytial virus (RSV) infection among graduates from a neonatal intensive care unit. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34(4):262-6.

99. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects - hospitalisations and costs. *Acta Paediatrica*. 2006;95(4):404-6.
100. Rackham OJ, Thorburn K, Kerr SJ. The potential impact of prophylaxis against bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiology in the Young*. 2005;15(3):251-5.
101. Reeve CA, Whitehall JS, Buetnner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2006;42(5):253-8.
102. Rodriguez SP, Farina D, Bauer G. Respiratory syncytial virus prophylaxis in a high-risk population in Argentina: a cost-effectiveness analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(7):660-1.
103. Vann JJ, Feaganes J, Wegner S. Reliability of medicaid claims versus medical record data: In a cost analysis of palivizumab. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(9):793-800.
104. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W et, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid program. *Pediatrics*. 2004;114(6):1612-9.
105. Wendel B, Jorden J. Financial impact of a clinically based palivizumab prior authorization program in a medicaid population. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2010;50(2):231-.
106. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2000;36:422-7.
107. Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2002;156(12):1251-5.
108. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2000;154(1):55-61.
109. Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: economic-based decision-making. *Journal of Pediatrics*. 2003;143(Suppl 5):157-62.
110. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2008;12(36):1-86.
111. FDA. Background Package for BLA 125283 motavizumab. Dostupno na: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UC>. Datum zadnjeg pristupa: 5. veljače 2013.

112. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products > Synagis (palivizumab). Dostupno na: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155089.htm>. Datum zadnjeg pristupa: 5. veljače 2013.
113. Nominal GDP. Dostupno na: <http://databank.worldbank.org/ddp/home>. Datum zadnjeg pristupa: 9. kolovoza 2012.
114. Jacobson PD, Kanna ML. Cost-effectiveness analysis in the courts: recent trends and future prospects. *Journal of Health Politics, Policy and Law*. 2001;26(2):291-326.
115. Brozek J, Oxman A, Schünemann H. GRADEpro. -; 2008.
116. Wang EEL, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1999(3).

# 10 ŽIVOTOPIS

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODATCI

---

Ime i prezime: **Tea Andabaka** (rođena Marcelić)  
Datum i mjesto rođenja: 03.07.1980., Zagreb  
Mjesto stanovanja: Zagreb  
E-pošta: [tea.andabaka@gmail.com](mailto:tea.andabaka@gmail.com)

### OBRAZOVANJE

---

2011. – Poslijediplomski doktorski studij „Translacijska istraživanja u biomedicini“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu  
2003. – Poslijediplomski doktorski studij Medicinske biokemije, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
1998. – 2003. Dodiplomski studij Biotehnologije, smjer Biokemijsko-mikrobiološki, Prehrambeno-biotehnoški fakultet Sveučilišta u Zagrebu, akademska titula: magistra inženjerka molekularne biotehnologije

### RADNO ISKUSTVO

---

2009. – ALLERGAN, Ewopharma d.o.o., Zagreb, Hrvatska  
*Medicinski predstavnik, Regionalni trener*  
2006. – 2009. PLIVA Hrvatska d.o.o., Zagreb, Hrvatska  
*Projektni voditelj kliničkih ispitivanja*  
2003. – 2006. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska  
*Znanstveni novak – asistent*  
2002. Medicinski fakultet Necker, INSERM U 571, Pariz, Francuska  
*Student istraživač*  
1995. – 2002. Različiti poslodavci, Zagreb, Hrvatska  
*Studentski poslovi*

### NASTAVNA AKTIVNOST

---

2003. – 2006. Nastavni rad na kolegijima „Stanična biologija s osnovama genetike“, „Uvod u biokemiju“, „Molekularna biologija“, „Genetičko inženjerstvo“, „Fizikalna i preparativna biokemija“ te „Analitička biokemija“, pri Zavodu za biokemiju i molekularnu biologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

## NASTAVNI TEKSTOVI

---

- **Marcelić T**, Sorić J. Stanična biologija s osnovama genetike – VJEŽBE. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2005.
- Maravić G, Lauc G, Dabelić S, Dumić J, **Marcelić T**, Šupraha S, Gornik O. Molekularna biologija – PRAKTIKUM. *Scripta biochemica*, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2004. ISBN: 953 – 6256 – 45 – 4

## ZNANSTVENI RADOVI

---

- **Andabaka T**, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(4).
- **Andabaka T**, Globočnik T, Vukelić D, Esposito S, Baršić B. Parental administration of antipyretics to children with upper respiratory tract infections without consultation with a physician. *Croatian Medical Journal*. 2011;52:48-54.
- Smajlović Dž, Srkalović A, Gašparić M, Oremuš M, **Marcelić T**, Welle Jeras A. Safety and efficacy of gabapentin therapy in patients with neuropathic pain, migraine and cephalgia. *Neurologica Croatica*. 2006;55(Suppl 2):160-1.

## RADOVI I SAŽECI U ZBORNICIMA SKUPOVA

---

- Globočnik T, Vukelić D, **Andabaka T**, Baršić B. Automedication with antipyretics in children with upper respiratory tract infections. *6<sup>th</sup> Croatian Congress for Infectious Diseases*, Book of Abstracts, Šibenik, 2009.
- Gašparić M, **Andabaka T**, Balažin A, Welle Jeras A, Cvitković L, Oremuš M. Large-scale surveillance of azithromycin usage in Poland. *13<sup>th</sup> International Congress for Infectious Diseases*, International Scientific Exchange Abstract Book, Kuala Lumpur, 2008.
- Petrovečki M, Gornik O, **Marcelić T**. Processing and presentation specificities of biochemical research data. *Congress of the Croatian Society for Biochemistry and Molecular Biology on the occasion of the 30<sup>th</sup> Anniversary*, Book of Abstracts, HDBMB, Zagreb, 2006. ISBN: 953 – 95551 – 0 – 8
- Petrovečki M, Gabela O, **Marcelić T**. Statistical management of autoimmune diseases data. In: 'New trends in classification, monitoring and management of autoimmune diseases'. *5<sup>th</sup> FESCC Continuous Postgraduate Course in Clinical Chemistry*, Medicinska naklada, Zagreb, 2005. ISBN: 953 – 176 – 297 – X

- **Marcelić T**, Lindner A, Radman M. The change of spectroscopic properties of the green fluorescent protein Gfp+ by in vitro mutagenesis. *8<sup>th</sup> Croatian Biological Congress with International Participation*, Proceeding of Abstracts, HBD, Zagreb, 2003.

## **NAGRADE I STIPENDIJE**

---

|       |                                        |
|-------|----------------------------------------|
| 2000. | Rektorova nagrada                      |
| 2000. | Stipendija Biotehničke zaklade         |
| 2001. | Stipendija Grada Zagreba               |
| 2002. | Stipendija Biotehničke zaklade         |
| 2006. | Stipendija zaklade „Prof. Zlata Bartl“ |