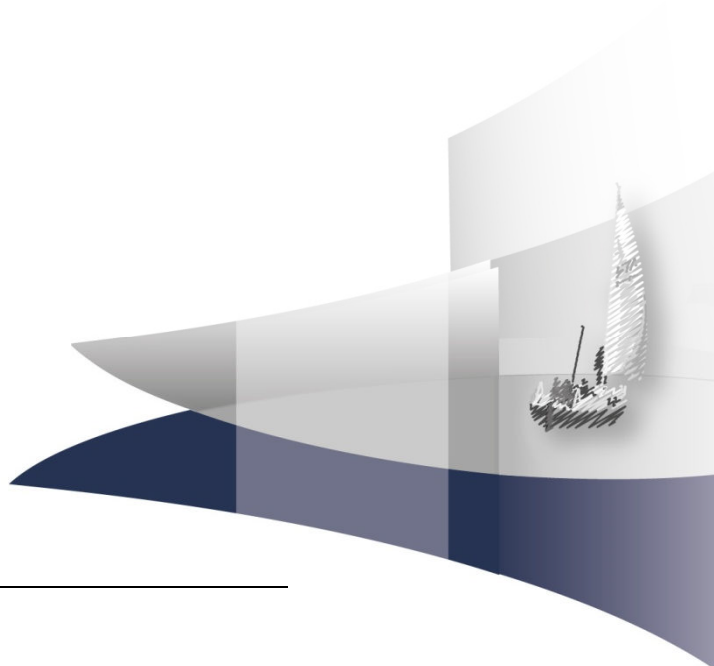
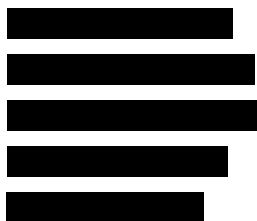


ANALIZA KLINICZNA

**PALIWIZUMAB (SYNAGIS®) W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ
CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ
WIRUSEM RS U DZIECI URODZONYCH ≤32. TYG. CIĄŻY LUB
U DZIECI Z DYSPLAZJĄ OSKRZELOWO-PŁUCNĄ**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	7
STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	14
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
2.1. Definicja.....	16
2.2. Etiologia i patogenez.....	17
2.3. Grupy ryzyka	20
2.4. Epidemiologia i czynniki ryzyka	21
2.4.1. Zakażenia RSV	21
2.4.2. Dzieci urodzone przedwcześnie.....	25
2.4.3. Dzieci z BPD	26
2.5. Obraz kliniczny.....	27
2.6. Rozpoznanie	27
2.7. Powikłania i rokowanie.....	28
2.8. Leczenie	29
2.8.1. Profilaktyka zakażeń RSV.....	30
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej.....	30
2.9.1. Wytyczne polskie (PTN, zespół polskich ekspertów)	31
2.9.2. Wytyczne amerykańskie (AAP, NPA).....	32
2.9.3. Wytyczne kanadyjskie (CPS, PHAC)	33
2.9.4. Wytyczne szkockie (SIGN).....	33
2.9.5. Podsumowanie wytycznych	34
2.10. Aktualny status refundacyjny w Polsce	36
2.11. Rekomendacje finansowe	36
3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	40
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	40
3.2. Określenie problemu decyzyjnego	40
3.2.1. Populacja docelowa	40
3.2.2. Interwencja.....	41
3.2.3. Komparatory.....	41

3.2.4.	Punkty końcowe	41
3.2.5.	Podsumowanie.....	41
4.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	43
4.1.	Paliwizumab	43
4.1.1.	Grupa farmakoterapeutyczna.....	43
4.1.2.	Postać farmaceutyczna.....	43
4.1.3.	Mechanizm działania.....	43
4.1.4.	Wskazania do stosowania.....	44
4.1.5.	Dawkowanie i sposób podawania	44
4.1.6.	Przeciwwskazania.....	44
4.1.7.	Działania niepożądane.....	44
4.1.8.	Status rejestracyjny.....	45
4.1.9.	Status refundacyjny w Polsce	45
4.1.10.	Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce	45
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	46
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	46
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	46
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	46
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	48
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	48
5.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	48
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	49
5.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	50
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	50
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	52
5.5.	Analiza statystyczna wyników	52
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych	52
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	53
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	53
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	57
6.3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej.....	59
6.3.1.	Badania uwzględnione w analizie porównawczej.....	59
6.3.2.	Badania uwzględnione w analizie opisowej	62
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	67
7.1.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji	67

7.1.1.	Populacja ogólna.....	67
7.1.2.	Analiza w podgrupach.....	68
7.2.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające zwiększonego podawania tlenu.....	69
7.3.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OAiIT	70
7.4.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej.....	71
7.5.	Hospitalizacje	71
7.6.	Bezpieczeństwo	73
7.6.1.	Zdarzenia niepożądane.....	73
7.6.2.	Zgony	74
7.6.3.	Utrata z badania.....	74
8.	WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ – ANALIZA PORÓWNAWCZA	76
8.1.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji	76
8.2.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAiIT	80
8.3.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej.....	80
8.4.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	82
8.5.	Hospitalizacje	82
8.6.	Bezpieczeństwo	86
9.	WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ – ANALIZA OPISOWA	88
9.1.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji	88
9.2.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAiIT	92
9.3.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej.....	94
9.4.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	95
9.5.	Hospitalizacje	96
9.6.	Bezpieczeństwo	101
10.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	105
10.1.	Alerty bezpieczeństwa	105
10.2.	Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu	106
11.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	108
12.	WNIOSKI KOŃCOWE	111
13.	OGRANICZENIA.....	112
14.	DYSKUSJA	114

15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	118
16. BIBLIOGRAFIA	120
17. SPIS RYSUNKÓW.....	133
18. SPIS TABEL	134
APPENDIX A.	137
A.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	137
A.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	140
A.2.1. Badania włączone do analizy klinicznej	140
A.2.2. Badania włączone do analizy efektywności rzeczywistej	143
A.3. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....	184
A.4. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	186
A.5. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie klinicznej	190
A.6. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa	191
A.7. Formularz oceny wiarygodności badań	195
A.7.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane	195
A.7.2. Skala NOS – badania kliniczno-kontrolne	199
A.7.3. Skala NOS – badania kohortowe	200
A.7.4. Skala NICE	201
A.7.5. Skala AMSTAR	202
A.8. Formularze ekstrakcji danych z badania.....	203
A.9. Skale użyte w badaniach	204
A.10. Badania w toku.....	204
A.11. Badania wykluczone z analizy	204

INDEKS SKRÓTÓW

AAP	Amerykańska Akademia Pediatrii (<i>American Academy of Pediatrics</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (<i>Broncho-Pulmonary Dysplasia</i>)
BPP	Brak profilaktyki paliwizumabem
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHD	Wrodzona choroba serca (<i>Congenital Heart Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CLD	Przewlekła choroba płuc (<i>Chronic Lung Disease</i>)
CPS	Kanadyjskie Stowarzyszenie Pediatrików (<i>Canadian Paediatric Society</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FPCS	Francuskie Stowarzyszenie Kardiologów Dziecięcych (<i>French Paediatric Cardiac Society</i>)
G	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska)

GA	Wiek ciążowy (<i>Gestational age</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HIV	Wirus zespołu nabytego braku odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HS-CHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (<i>Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi głosowych (<i>Interactive Voice Response Systems</i>)
JGP	System Jednorodnych Grup Pacjentów
LRI	Skala oceny nasilenia infekcji/choroby dolnych dróg oddechowych (<i>Lower Respiratory Tract Illness/Infection</i>)
mc.	Masa ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified Intention-To-Treat</i>)
N	Liczebność próby
n	Liczebność pacjentów ze zdarzeniem
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
NPA	Krajowe Stowarzyszenie Okołoporodowe (<i>National Perinatal Association</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OAIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PHAC	Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego (<i>Public Health Agency of Canada</i>)
PHE	Angielska Agencja ds. Zdrowia Publicznego (<i>Public Health England</i>)
PLC	Placebo
PLV	Paliwizumab
PrL	Program lekowy
PTN	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (<i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
RSV-IG	Immunoglobulina ludzka przeciwko RSV (<i>Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin</i>)

RWE	Dowody naukowe dla efektywności rzeczywistej (<i>Real-World Evidence</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SIGN	Szkocka agencja rządowa zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC Scotland	Szkockie konsorcjum medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) w postaci płynnej, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji:

a) dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:

- wiek ciążowy ≤28. tyg. lub
- dysplazja oskrzelowo-płucna,

b) dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:

- wiek ciążowy 29-32. tyg.

W ramach analizy problemu decyzyjnego ustalono, że aktualnie jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń RSV stanowi paliwizumab. Wobec braku alternatywnej opcji, w ramach analiz wchodzących w skład raportu HTA, paliwizumab porównano z brakiem profilaktyki, co w badaniach z randomizacją odpowiadało grupie placebo.

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT) oraz badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) pod kątem identyfikacji badań ukierunkowanych na porównanie profilaktyki paliwizumabem względem braku profilaktyki lub placebo. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2174 pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły), z których do dalszej analizy zakwalifikowano 204 publikacje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 2 badania RCT oraz 32 badania nRCT (łącznie 42 pozycje bibliograficzne).

Spośród badań RCT włączonych do analizy klinicznej w jednym (Tavsu 2014) populację docelową stanowiły dzieci urodzone do 32. tyg. ciąży bez BPD. W drugim badaniu (IMpact-RSV) uwzględniono dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży w wieku do 6. miesiąca życia oraz dzieci z BPD przez ukończeniem 24. mies. życia, a zatem w obu pracach badana populacja zawierała populację docelową. W badaniu IMpact-RSV dostępne były wyniki analizy w podgrupach ze względu na wiek urodzeniowy oraz obecność BPD. W badaniu IMpact-RSV udział wzięło 1502 dzieci, z kolei w pracy Tavsu 2014 – 80 dzieci.

Do analizy klinicznej włączono również 7 badań nRCT (analiza porównawcza) oraz 25 badań nRCT (analiza opisowa) oceniających efektywność rzeczywistą paliwizumabu u dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży lub u dzieci z BPD. W badaniach tych wzięło udział łącznie 59 502 pacjentów.

Wyniki analizy efektywności klinicznej

Wykazano, iż paliwizumab, stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wywołanej RSV, w porównaniu z placebo, przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji:

- **ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji:**
 - *populacja ogólna*: RR = 0,45 [0,31; 0,66], NNT = 18 [12; 36], p < 0,001,
 - *populacja ≤32. tyg. ciąży*: RR = 0,46 [0,31; 0,69], NNT = 17 [11; 38],
 - *populacja z BPD*: RR = 0,62 [0,40; 0,95], NNT = 21 [11; 386], p = 0,038,
- **ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAiIT** (RR = 0,43 [0,21; 0,90], NNT = 59 [30; 1949], p = 0,026),
- **ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych** (RR = 0,74 [0,59; 0,92], NNT = 18 [10; 69], p = 0,008),
- **ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę** (RR = 0,80 [0,67; 0,94], NNT = 17 [10; 71], p = 0,011),
- **łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV** (36,4 vs 62,6 dni/100 dzieci, p < 0,001),
- **łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu** (30,3 vs 50,6 dni/100 dzieci, p < 0,001).

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Wykazano, że stosowanie paliwizumabu w warunkach odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej w porównaniu z brakiem profilaktyki w sposób istotny statystycznie zmniejsza:

- **ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji:**
 - *populacja ≤28. tyg. ciąży*: RR = 0,42 [0,27; 0,65], NNT = 14 [9; 33], p < 0,0001,
 - *populacja ≤32. tyg. ciąży*: RR = 0,30 [0,23; 0,38], NNT = 11 [9; 14],
 - *populacja z BPD*: RR = 0,28 [0,14; 0,58], NNT = 8 [5; 23], p < 0,007.

Ponadto, paliwizumab w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD istotnie statystycznie redukował:

- **ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiIT** (RR = 0,22 [0,11; 0,47], NNT = 62 [42; 118]),
- **ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu** (RR = 0,30 [0,13; 0,70], NNT = 26 [14; 185], p < 0,0001),
- **ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę** (RR = 0,27 [0,17; 0,41], NNT = 7 [5; 11]),
- **medianę liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV** (6 vs 8 dni, p < 0,01),
- **średnią liczbę dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych** (MD = -1,80 [-2,82; -0,78], p = 0,03).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki na podstawie badań RCT

W obu grupach porównywalne było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (RR = 0,99 [0,97; 1,02], p = 0,778), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,87 [0,75; 1,02]), jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,10 [0,80; 1,51]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (RR = 0,40 [0,11; 1,48], p = 0,169).

Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: katar (RR = 1,23 [1,02; 1,48]) oraz łagodny lub umiarkowany wzrost poziomu AIAT (RR = 2,25 [1,05; 4,79]).

Wyniki na podstawie badań nRCT

W warunkach odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej odnotowano pojedyncze zdarzenia niepożądane, z których jedynie pojedyncze przypadki zostały uznane za poważne, a żadne nie stanowiło przyczyny przerwania terapii. Ponadto zebrane dane wskazują, że **stosowanie paliwizumabu w ramach profilaktyki przyczyniało się do redukcji ryzyka zgonu bez względu na przyczynę** (RR = 0,22 [0,09; 0,55], NNT = 93 [59; 223]).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa paliwizumabu w postaci liofilizowanej i płynnej jest zbliżony, a ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla obu postaci jest porównywalne. Jednocześnie nie obserwowano wystąpienia SAEs związanych z podaniem badanej interwencji. Odnotowano jeden zgon z powodu asfiksji (stan niedoboru tlenu), który miał miejsce w grupie stosującej liofilizowany paliwizumab, jednak nie został on oceniony jako związany z podaniem badanej interwencji.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu obserwowano pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej (2 przypadki spośród ponad 400 000 pacjentów, którzy przyjęli ponad 2 miliony dawek paliwizumabu).

Wnioski końcowe

Paliwizumab stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV jest skuteczną opcją terapeutyczną u dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji, urodzonych przedwcześnie, w tym urodzonych ≤28. tyg. ciąży, lub dzieci z BPD a także dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS urodzonych 29-32. tyg. ciąży. Przyczynia się on do istotnej statystycznie redukcji ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV, w tym wymagających hospitalizacji czy przyjęcia na OAIIT, a także zmniejsza łączną liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w grupie otrzymującej paliwizumab obserwowano zarówno redukcję powikłań zakażeń RSV, jak również zmniejszenie śmiertelności. Paliwizumab stosowany w profilaktyce zakażeń RSV jest dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest korzystny.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) w postaci płynnej, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji:

a) dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:

- wiek ciążowy ≤28. tyg. lub
- dysplazja oskrzelowo-płucna.

b) dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:

- wiek ciążowy 29-32. tyg.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej.

Populacja

- Dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji, urodzone ≤28. tyg. ciąży
- Dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji z BPD
- Dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS, urodzone 29-32. tyg. ciąży

Interwencja

- Paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg mc. podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek

Komparatory

- Brak profilaktyki
- Placebo

Punkty końcowe

- Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji,
- Ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu,
- Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAiT,
- Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej,
- Hospitalizacje,
- Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie),
- Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych),
- Zgony.

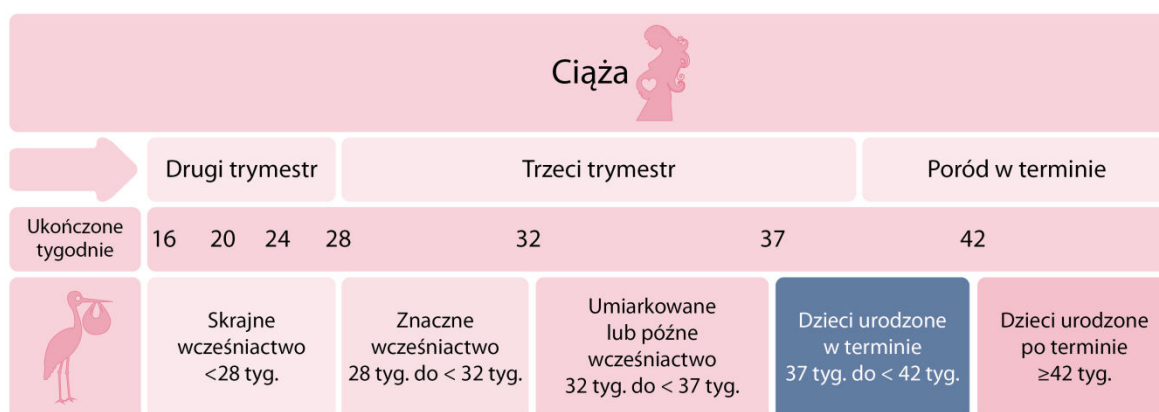
2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Syncytialny wirus oddechowy (RSV) należy do pneumowirusów z rodziny paramyxoviridae i jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli, oskrzelików i płuc) u niemowląt i małych dzieci na całym świecie. [1, 2]

Zgodnie z definicją WHO mianem wcześniaków określa się dzieci urodzone przedwcześnie, tj. między 22. a 37. tygodniem ciąży. [3–7] Pod względem problemów medycznych, pielęgnacyjnych i rokowania jest to bardzo zróżnicowana grupa dzieci, która obejmuje zarówno noworodki skrajnie niedojrzałe i trudne do utrzymania przy życiu, jak i te, które urodziły się blisko terminu. [6] W zależności od wieku płodowego noworodka rozróżnia się wcześniactwo skrajne, znaczne oraz wcześniactwo umiarkowane lub późne (Rysunek 1). [3]

Rysunek 1.
Podział wcześniactwa w zależności od wieku płodowego noworodka



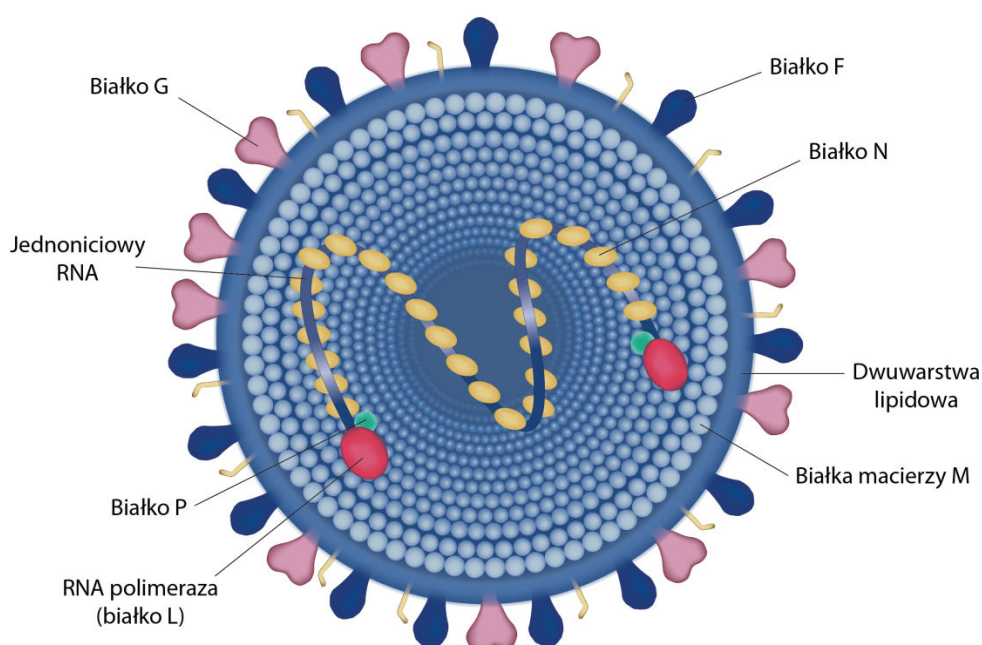
Dysplazja oskrzelowo-płucna (*bronchopulmonary dysplasia*, BPD), znana również jako przewlekła choroba płuc (*chronic lung disease*, CLD) charakteryzuje się występowaniem stanu zapalnego płuc, nieprawidłowego ich wzrastania oraz zaburzeniem prawidłowego rozwoju pęcherzyków i naczyń płucnych u noworodków urodzonych przedwcześnie. Zazwyczaj występuje u noworodków leczonych tlenem i dodatnim ciśnieniem z powodu niewydolności oddechowej (najczęściej zespół zaburzeń oddychania). Częstość BPD jest odwrotnie proporcjonalna do wieku płodowego i urodzeniowej masy ciała. Zgodnie z definicją opracowaną przez konsensus NICHD 2000, warunkiem rozpoznania BPD jest stosowanie tlenoterapii (stężenie tlenu w mieszance >21%) przez co najmniej 28 dni. [8]

2.2. Etiologia i patogeneza

Zakażenia RSV

RSV to pleomorficzny, cytoplazmatyczny wirus zawierający genom w postaci jednoniciowego, nonsensownego RNA (Rysunek 2). Zidentyfikowano 10 genów kodujących 11 białek wirusowych, wśród których można wyróżnić: białka transbłonowe (G, F, SH) wbudowane w osłonkę wirusa, białka kapsydu (N i P), białko L pełniące funkcję polimerazy RNA, białka tworzące warstwę pośrednią (M1 i M2) oraz białka niestrukturalne (NS1 i NS2). [1, 2] Na podstawie różnic w składzie antygenów, sekwencji nukleotydowej oraz aminokwasowej białka G rozróżnia się dwa typy wirusa RS: A i B. [1]

Rysunek 2.
Schemat budowy RSV



Komórkami docelowymi dla RSV są komórki nabłonka układu oddechowego. Wirus przyłącza się do komórki gospodarza za pośrednictwem białka G, a następnie otoczka wirusa ulega fuzji z błoną cytoplazmatyczną komórki poprzez białko F. W komórce gospodarza wirus zostaje uwolniony do cytoplazmy, gdzie zachodzi replikacja, a następnie translacja białek wirusa oraz składanie cząsteczek wirusów potomnych. Uwalniane wiriony uzyskują zdolność do zakażenia kolejnych komórek nabłonka układu oddechowego. [1, 2, 9] Charakterystyczną cechą wirusa RS jest tworzenie tzw. syncytium z komórkami sąsiadującymi. [1]

Wirus rozprzestrzenia się przede wszystkim drogą kropelkową, jak również przez kontakt bezpośredni (np. całowanie dziecka) lub pośredni (dotykanie powierzchni skażonych wydzieliną osoby chorej) z osobami zakażonymi. [1, 10] Źródłem zakażenia dla niemowląt i małych dzieci najczęściej są członkowie rodziny. Długość okresu, w jakim wirus może przetrwać w środowisku, zależy głównie od

temperatury, wilgotności oraz rodzaju powierzchni, na której się znajduje. W temperaturze pokojowej, przy znacznej wilgotności, na gładkich powierzchniach lub na skórze może przetrwać nawet przez 30 godzin, z kolei na powierzchniach porowatych okres ten jest krótszy i wynosi ok. 1 godz. [1] Okres wylegania zakażenia RSV wynosi 4–6 dni, natomiast okres zakaźności 1–3 tyg. [2, 10] U małych dzieci z nie w pełni rozwiniętym układem odpornościowym oraz u osób poddanych immunosupresji zaraźliwość utrzymuje się dłużej, nawet do 4 tyg. [1]

RSV może rozprzestrzeniać się z górnych do dolnych dróg oddechowych, co prawdopodobnie wiąże się z ciągłością komórek nabłonka układu oddechowego oraz zdolnością zainfekowanych komórek do zlewania się ze sobą w charakterystyczne syncytia. Innym mechanizmem ułatwiającym transport wirusa do dolnych dróg oddechowych jest migracja zakażonych makrofagów. [9]

Charakterystyczną cechą dla zakażeń wirusem RS jest sezonowość. W krajach o klimacie umiarkowanym najwięcej zachorowań występuje w okresie zimowym i wczesną wiosną. [2, 9, 11] W Polsce sezon zakażeń RSV trwa od października do kwietnia. [12]

Do czynników społecznych i środowiskowych zwiększających ryzyko ciężkiego zakażenia RSV należą:

- niska masa urodzeniowa (<2500 g),
- narodziny w okresie <6 mies. przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV,
- niski status społeczno-ekonomiczny,
- znaczne zagęszczenie mieszkańców (dzielenie pokoju z rodzeństwem),
- uczęszczanie do żłobka,
- posiadanie rodzeństwa w wieku przedszkolnym / szkolnym,
- narażenie na bierne palenie oraz palenie przez matkę w okresie ciąży,
- astma lub atopia w rodzinie,
- brak karmienia piersią w okresie niemowlęctwa,
- płeć męska. [13–15]

Z kolei wśród niezależnych czynników zwiększających ryzyko hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (<37. tyg. ciąży) bez CLD i CHD należy wymienić: narodziny w okresie poprzedzającym sezon zakażeń RSV, posiadanie rodzeństwa w wieku szkolnym, narażenie na bierne palenie oraz palenie przez matkę w okresie ciąży, ograniczone karmienie piersią, płeć męska oraz astma lub atopia w rodzinie. [16]

Dzieci urodzone przedwcześnie

Wśród czynników wpływających na częstsze występowanie przedwczesnych porodów wymienia się: wiek matki, krótki odstęp od ostatniej ciąży, ciążę mnogą, infekcje matki i płodu, przewlekłe choroby matki (np. cukrzyca, nadciśnienie, astma, choroby tarczycy), niedożywienie, jak również niewłaściwy styl życia (palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu lub narkotyków) oraz nadmierny stres matki. [3–5]

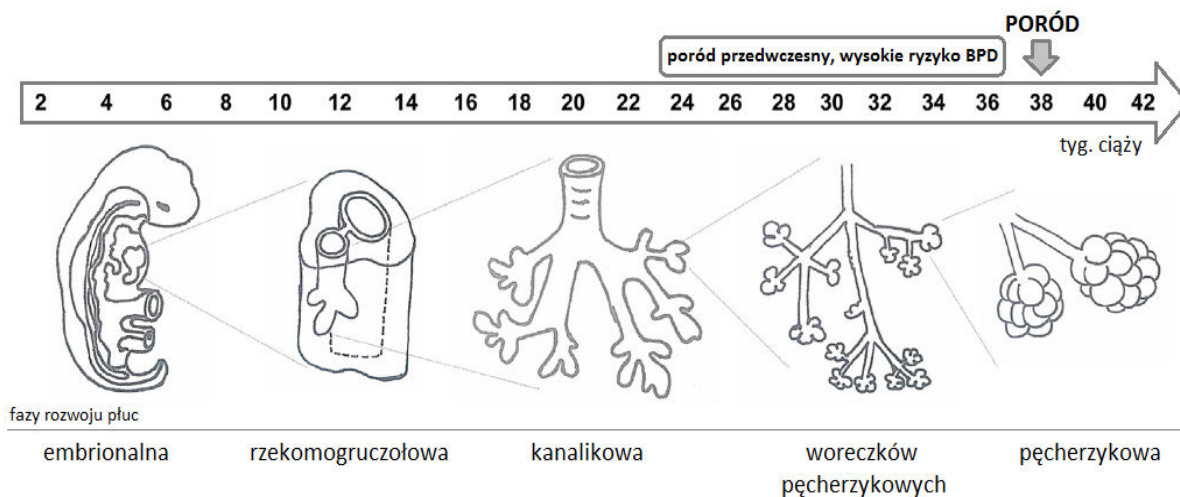
Dysplazja oskrzelowo-płucna

Etiologia BPD jest wieloczynnikowa, wpływ na nią mają czynniki genetyczne i środowiskowe. Mechanizm odpowiedzialny za rozwój choroby nie jest jednak dokładnie poznany (Rysunek 4, Rysunek 3). [17, 18] Dla jego właściwego zrozumienia konieczne jest odniesienie do prawidłowego rozwoju układu oddechowego, który zachodzi w życiu płodowym dziecka. Rozwój ten można podzielić na pięć faz:

- faza embrionalna – powstanie uchyłków będących zawiązkami oskrzeli,
- faza rzekomo pęcherzykowa – dalsze różnicowanie uchyłków, powstawanie struktury chrzęstnej, naczyniowej, mięśniowej i gruczołowej płuc,
- faza kanalikowa – formowanie się dróg oddechowych, widoczne zaczynają być różnice płciowe (żeńskie płuca rozwijają się szybciej niż męskie, co odpowiada za zwiększone ryzyko BPD u chłopców urodzonych przedwcześnie),
- faza woreczków pęcherzykowych – rozpoczyna się wydzielanie surfaktantu,
- faza pęcherzykowa – zaczyna się w 36. tyg. ciąży i trwa przez okres niemowlęctwa – do około 8 lat po urodzeniu, dochodzi do ostatecznego formowania się pęcherzyków płucnych. [17, 18]

Fazy prawidłowego płodowego rozwoju układu oddechowego, wraz z odpowiadającymi im tygodniami trwania ciąży, przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 3).

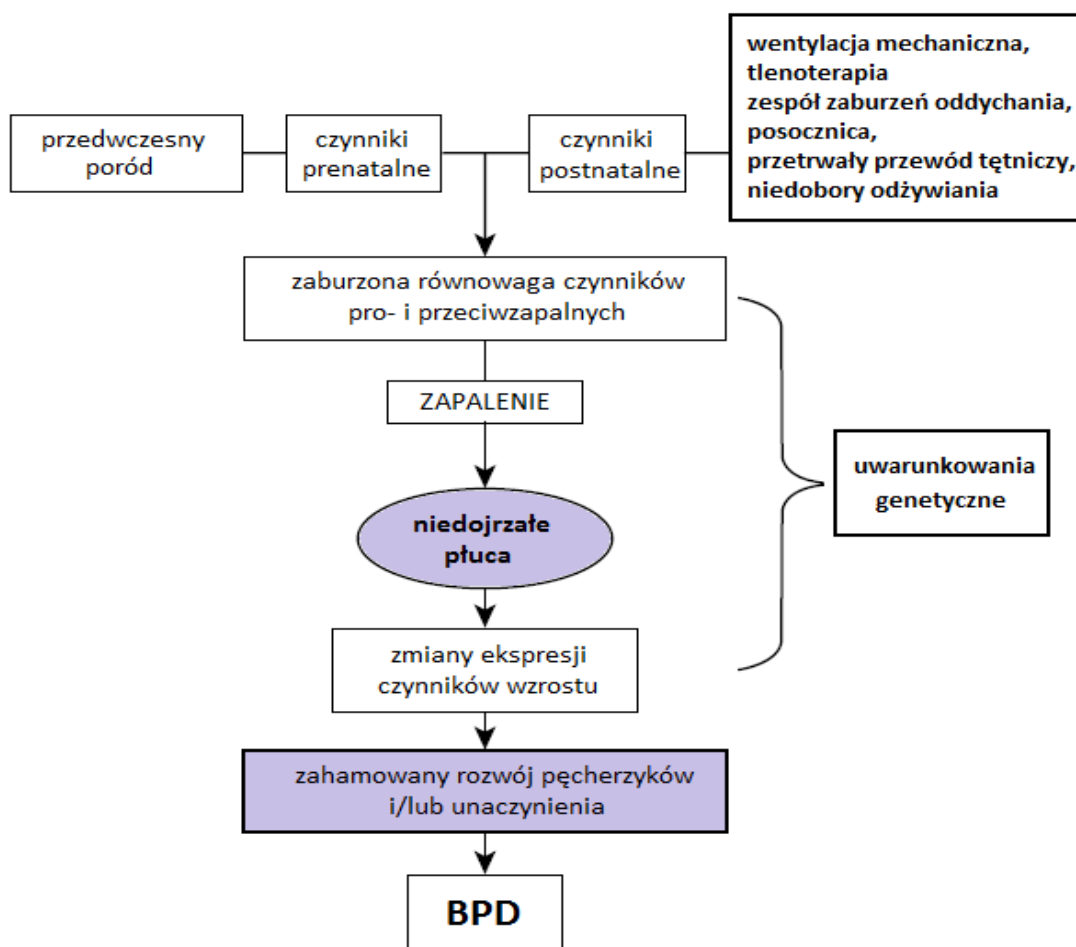
Rysunek 3.
Fazy prawidłowego płodowego rozwoju układu oddechowego [17]



Połączenie niepełnego rozwoju płuc w wyniku przedwczesnego porodu ze stosowaniem interwencji koniecznych do zwiększenia przeżycia wcześniaków przyczynia się do rozwoju BPD. Przedwczesny poród związany jest z zatrzymaniem rozwoju układu oddechowego, którego niedojrzałość przekłada się na niedostateczną wymianę gazową, skutkującą niedotlenieniem, a w konsekwencji koniecznością podawania tlenu, a w niektórych przypadkach również mechaniczną wentylacją płuc. Zabiegi te z jednej strony poprawiają przeżywalność wcześniaków, ale z drugiej strony prowadzą do zahamowania rozwoju i wzrostu płuc oraz procesu alweolaryzacji.

Leżące u podłoża BPD uszkodzenia struktury płuc oraz następujące po nich procesy naprawcze prowadzą do zmniejszonej liczby pęcherzyków płucnych i powstawania nieprawidłowego krążenia płucnego. [17, 18] Z tego względu dzieci z BPD rozpoczynają prowadzenie wymiany gazowej z niedostatecznie rozwiniętym i efektywnym aparatem pęcherzyków i kanalików. Dodatkowo różne czynniki postnatalne, takie jak infekcje, hiperoksja czy uraz ciśnieniowy (barotrauma) mogą prowadzić do zwiększenia wydzielania cytokin prozapalnych i aktywacji mechanizmów śmierci komórkowej w drogach oddechowych. [17]

Rysunek 4.
Patofizjologia BPD [19]



2.3. Grupy ryzyka

Na podstawie częstości występowania zakażeń RSV oraz przebiegu zakażenia wyodrębniono grupy pacjentów najbardziej narażone na negatywne skutki zakażenia. Wysokie ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV dotyczy dzieci:

- urodzonych przedwcześnie (przed 35. tyg. ciąży),
- z dysplazją oskrzelowo-płucną,

- z wrodzonymi wadami serca,
- z niedoborem odporności,
- z mukowiscydozą,
- z zespołem Downa,
- z zaburzeniami neurologicznymi,
- z ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi. [15, 20]

Dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci z BPD oraz dzieci z CHD są szczególnie zagrożone chorobą dolnych dróg oddechowych wywołaną przez RSV. Dodatkowo, przebieg choroby w tych grupach jest cięższy, częściej wiąże się z powikłaniami oraz z koniecznością hospitalizacji, co przekłada się również na wyższe ryzyko zgonu. [20]

2.4. Epidemiologia i czynniki ryzyka

2.4.1. Zakażenia RSV

Zakażenia pozaszpitalne RSV mają charakter sezonowy, w klimacie umiarkowanym pojawiają się głównie w okresie zimowo-wiosennym, choć okres zakażeń może rozciągać się nawet od października do kwietnia. [1, 21] Im bliżej równika, tym rozkład zachorowań w ciągu roku jest bardziej równomierny. [1]

Szacuje się, że w Ameryce Północnej połowa dzieci ulega infekcji RSV w swoim pierwszym sezonie zakażeń, a prawie wszystkie przechodzą infekcję do 2. roku życia. [22] W badaniu Chang 2010, przeprowadzonym w populacji amerykańskiej, częstość hospitalizacji z powodu RSV oszacowano na 710 / 100 000 dzieci poniżej 2. roku życia. [23] Częstość hospitalizacji w Europie jest podobna do tej raportowanej w USA i mieści się w przedziale 400–700 / 100 000 / rok dla populacji dzieci w wieku <2 lat. [24] W badaniu epidemiologicznym, oceniającym rozpowszechnienie choroby grypopodobnej w kilku krajach europejskich, podano informacje o udziale zakażeń RSV w etiologii objawów grypopodobnych. W Wielkiej Brytanii częstość zakażeń RSV w latach 2002–2008 wynosiła średnio 83 / 100 000 dzieci w wieku 0–4 lat, co stanowiło 16% wszystkich chorób grypopodobnych. Analogiczna częstość zakażeń wśród dzieci w wieku 0–4 lat w Holandii wynosiła 382 / 100 000 dzieci (20% chorób grypopodobnych), z kolei w Danii – 170 / 100 000 dzieci (13% chorób grypopodobnych). Wydaje się, iż rozbieżność pomiędzy danymi z poszczególnych krajów można tłumaczyć różnicami w definicji chorób grypopodobnych. [25]

W metaanalizie poprzedzonej przeglądem systematycznym (Nair 2010) oszacowano, że w 2005 roku na świecie u dzieci poniżej 5. roku życia wystąpiło przynajmniej 3,4 miliona przypadków poważnych, wymagających hospitalizacji, ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych zakażeniem RSV. [26] W prospektywnym badaniu kohortowym (El Kholly 2013) wykazano, że spośród dzieci hospitalizowanych z powodu poważnej ostrej choroby układu oddechowego wywołanej RSV 10%

wymagało przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, 24% było hospitalizowanych dłużej niż 9 dni, a 5% zmarło. [27]

W wieloośrodkowym badaniu SENTINEL 1 przeprowadzonym w sezonie 2014-2015 w Stanach Zjednoczonych, obejmującym dzieci urodzone 29-35. tyg. ciąży, które nie otrzymały profilaktyki zakażeń RSV, niemowlęta <6. miesiąca życia stanowiły 78% dzieci hospitalizowanych z powodu zakażeń RSV, 87% dzieci zostało przyjętych na OAIIT, natomiast 92% wymagało wentylacji mechanicznej. Ponadto w badaniu tym odnotowano jeden zgon, który wystąpił u niemowlęcia płci męskiej, (dziecko urodzone w 29. tyg. ciąży, bez chorób współistniejących, z ciąży bliźniaczej) hospitalizowanego w 2. miesiącu życia z powodu pozaszpitalnego zakażenia RSV. Niemowlęta urodzone 29-32. tyg. ciąży były 2-krotnie częściej hospitalizowane niż wcześniaki urodzone w 35. tyg. ciąży. [28]

Polskie dane dotyczące udziału zakażeń RSV w zakażeniach dróg oddechowych cechują się dość dużym zróżnicowaniem. Według informacji pochodzących z 6 ośrodków pediatrycznych w sezonie 1999/2000 etiologię RSV potwierdzono u 21% niemowląt hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych. [29] Badania prowadzone w jednym ośrodku w Warszawie w drugiej połowie lat 80. pokazują, że odsetek zakażeń RSV wśród wszystkich zakażeń układu oddechowego wahał się między 35% a 52%. [30] Według późniejszych badań, prowadzonych w tym samym ośrodku, etiologię wirusową z dominacją RSV potwierdzono u 49,4% dzieci poniżej 2. roku życia, hospitalizowanych w sezonie 1993/1994. [31]

Na podstawie danych NFZ, raportowanych w formie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) ustalono, że w latach 2014 i 2015 odnotowano odpowiednio:

- 2003 i 2680 hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego RSV (ICD-10: J12.1),
- 853 i 1387 hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci wywołanego RSV (ICD-10: J21.0),
- 872 hospitalizacje z powodu ostrego zapalenia oskrzeli wywołanego przez wirus RS (ICD-10: J20.5; dane dostępne tylko dla 2015 r.)

Dane dotyczące hospitalizacji z powodu zakażenia RSV przedstawiono w poniżej (Tabela 1). [32]

Tabela 1.
Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2014 i 2015 wg statystyk JGP

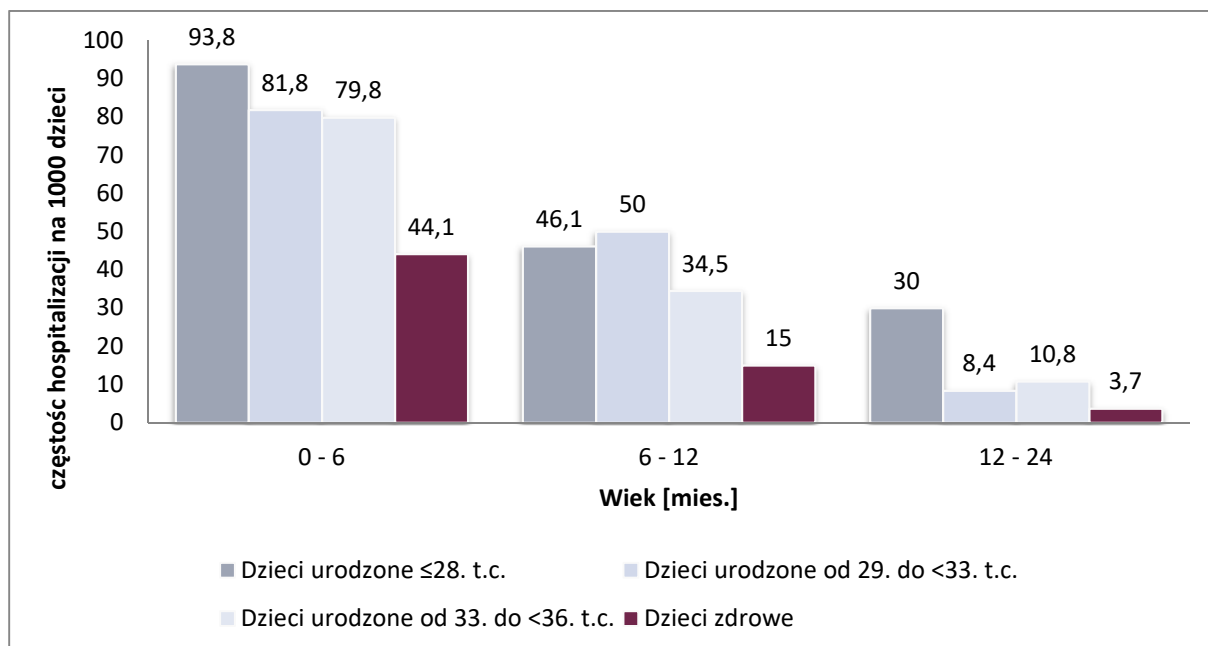
JGP	Liczba hospitalizacji	Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV	
		Rozpoznanie ICD-10	Liczba hospitalizacji
rok 2014			
D18 (zapalenie płuc nietypowe wirusowe)	41 103	J12.1 (zapalenie płuc wywołane przez wirus RS)	2003
P04 (choroby dolnych dróg oddechowych)	77 845	J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS)	853
rok 2015			
D18 (zapalenie płuc nietypowe wirusowe)	44 126	J12.1 (zapalenie płuc wywołane przez wirus RS)	2680

JGP	Liczba hospitalizacji	Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV	
		Rozpoznanie ICD-10	Liczba hospitalizacji
P04 (choroby dolnych dróg oddechowych)	79 172	J20.5 (ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS)	872
		J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS)	1387

Powikłania związane z RSV szczególnie często dotyczą dzieci obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniactwo czy obecność CHD. [24, 33, 34] Dzieci urodzone przedwcześnie są bardziej narażone na wystąpienie powikłań infekcyjnych niż dzieci urodzone w terminie. Jest to związane z brakiem odporności własnej noworodka, jak również z koniecznością wykonywania dodatkowych procedur i zabiegów, niezbędnych dla ratowania życia, ale wiążących się z naruszeniem naturalnych barier ochronnych organizmu. [6, 7] Dzieci urodzone przedwcześnie nie posiadają także w pełni rozwiniętych i dojrzałych dolnych dróg oddechowych, wyższe jest również u nich ryzyko dysplazji oskrzelowo-płucnej. [35] Kolejną przyczyną zwiększonego ryzyka infekcji RSV, związaną z przedwczesnym porodem, jest niepełny transfer matczynych immunoglobulin G przez łożysko. Rozpoczyna się on w drugiej połowie ciąży i jest ograniczony przez wcześniejszy poród, co z kolei prowadzi do zmniejszenia odporności na zakażenia wirusowe u dzieci przedwcześnie urodzonych. [36] Obniżona odporność skutkuje również cięższym przebiegiem zakażenia RSV, które u dzieci z obniżoną odpornością (np. wcześniaków) częściej lokuje się w dolnych drogach oddechowych, co prowadzi do zapalenia oskrzeli. [37] Schorzenia dróg oddechowych są najczęstszą przyczyną ponownych hospitalizacji wśród dzieci urodzonych przedwcześnie, zarówno tych urodzonych przed 28. tyg. ciąży, jak i urodzonych w 29–36. tyg. Hospitalizacja jest również częstsza u wcześniaków, u których występowała dysplazja oskrzelowo-płucna. [38] Dzieci urodzone przedwcześnie mają, ze względu na obniżoną odporność, 10-krotnie podwyższone ryzyko zakażenia RSV i stanowią 25–30% dzieci hospitalizowanych każdego roku z powodu RSV. [36] W Polsce wirus RS atakuje każdego roku około 70% rodzących się wcześniaków. [7]

Największe ryzyko hospitalizacji, zwłaszcza w pierwszych 6 miesiącach życia, dotyczy dzieci urodzonych przed 28. tyg. ciąży. Wysokie ryzyko hospitalizacji występuje również u dzieci urodzonych między 28. a 33. tyg. ciąży, dla których ryzyko hospitalizacji jest niemal 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Częstość hospitalizacji u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażeń RSV (czyli dzieci nie urodzonych przedwcześnie, bez dysplazji oskrzelowo-płucnej lub innych schorzeń), w podziale na poszczególne grupy wiekowe, przedstawiono poniżej (Wykres 1).

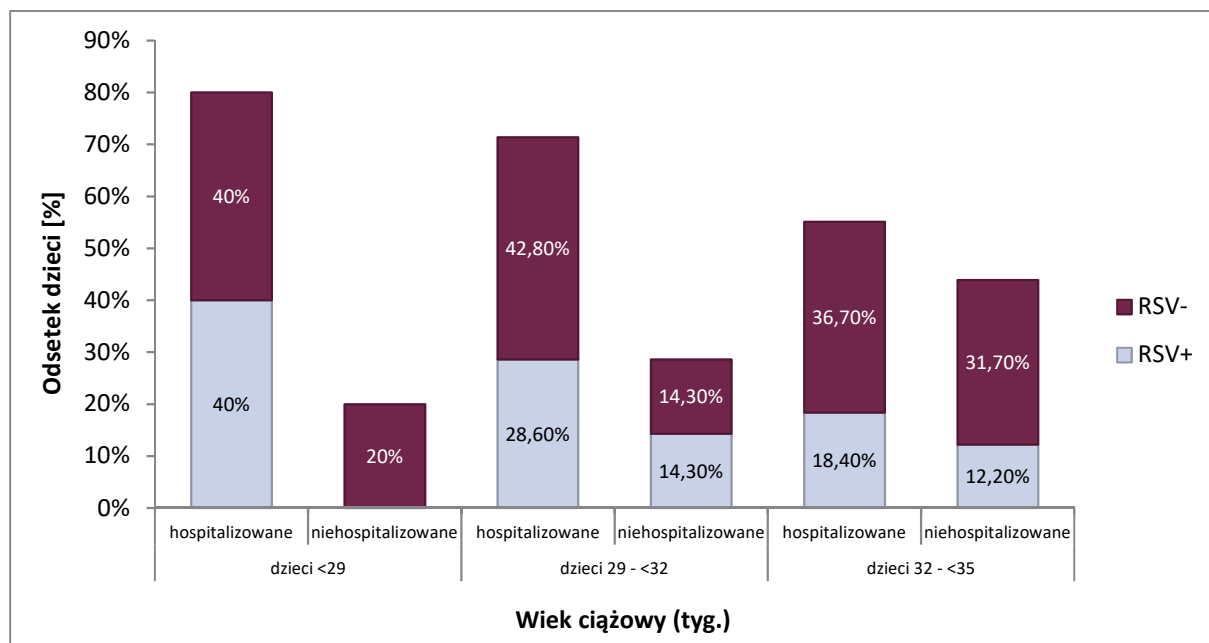
Wykres 1.
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w różnych grupach wiekowych, u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem [39]



W latach 2000–2004, wśród dzieci kierowanych do szpitali z powodu ostrej infekcji dolnych dróg oddechowych we Włoszech, przeprowadzone zostało retrospektywne badanie, które miało na celu ocenę demograficznej i środowiskowej charakterystyki dzieci, jak również ocenę obecności lub braku przeciwciał anti-RSV. Badanie dotyczy zależności pomiędzy wiekiem ciążowym noworodka a ryzykiem hospitalizacji w okresie pierwszych 12 miesięcy życia dziecka. Wykazano w nim, że częstość hospitalizacji wśród niemowląt była najwyższa w grupie dzieci urodzonych przed 29. tyg. ciąży (80%) i malała wraz z rosnącym wiekiem ciążowym, wynosząc 71,4% w grupie urodzonej pomiędzy 29. a <32. tyg. oraz 55,1% w grupie z umiarkowanym wcześniactwem (32 – <35. tyg. ciąży). Wśród niemowląt w wieku ciążowym <29. tyg., które były hospitalizowane, połowa była RSV-pozytywna. Stosunek hospitalizowanych dzieci, u których stwierdzono przeciwciała anti-RSV, do dzieci bez przeciwciał wykazywał tendencję malejącą wraz ze wzrostem wieku ciążowego (Wykres 2). [40]

Wykres 2.

Ryzyko hospitalizacji wśród niemowląt kierowanych do szpitali z powodu ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych w zależności od wieku ciążowego oraz obecności przeciwciał anti-RSV [40]



2.4.2. Dzieci urodzone przedwcześnie

Każdego roku w Unii Europejskiej przychodzi na świat 500 000 wcześniaków, a odsetek porodów przedwczesnych wynosi średnio 7,1% (od 5,5% w Irlandii do 11,4% w Austrii). [41]

Na podstawie statystyk GUS ustalono, że liczba dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 37. tyg. ciąży) w 2015 roku w Polsce wynosiła 28 213, co stanowiło 7,6% wszystkich urodzeń. Dzieci urodzone do 31. tyg. ciąży stanowiły ok. 1% wszystkich noworodków. [42] Odsetek dzieci urodzonych przedwcześnie nie zmieniał się w latach 2010–2015 (Tabela 2).

Tabela 2.
Urodzenia w Polsce w latach 2010–2014 wg okresu trwania ciąży [42]

Okres trwania ciąży	2010	2011	2012	2013	2014	2015
≥42. tyg.	10 548 (3%)	8694 (2%)	6942 (2%)	6334 (2%)	5666 (2%)	4058 (1,1%)
37–41. tyg.	376 203 (91%)	355 088 (91%)	353 329 (91%)	337 553 (91%)	342 631 (91%)	337 037 (91%)
32–36. tyg.	23 490 (6%)	21 779 (6%)	23 078 (6%)	22 746 (6%)	23 625 (6%)	22 982 (6%)
28–31. tyg.	2909 (1%)	2751 (1%)	2772 (1%)	2687 (1%)	2868 (1%)	2401 (1%)
<27. tyg.	1878 (<1%)	1748 (<1%)	1731 (<1%)	1628 (<1%)	1703 (<1%)	1241 (<1%)
Ogółem	415 030	390 069	387 858	370 962	376 501	369 308

2.4.3. Dzieci z BPD

Dane nt rozpowszechnienia BPD w Polsce i zagranicą są ograniczone.

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych każdego roku rozpoznaje się 10–15 tys. nowych przypadków BPD, a u większości dzieci dotkniętych BPD masa urodzeniowa jest niższa niż 1,25 kg. [18] W retrospektywnym badaniu (Shah 2016), obejmującym dzieci z masą urodzeniową poniżej 1,5 kg, urodzonych pomiędzy 24. a 31. tygodniem ciąży (łącznie 58 004) średnią częstość BPD oszacowano na 22% i wahała się ona od 13% w Szwajcarii do 32% w Wielkiej Brytanii (Tabela 3). [43]

Rozpowszechnienie BPD w Polsce przedstawiono w oparciu o wyniki prospektywnego badania PREMATURITAS, które zostało przeprowadzone w latach 1998–1999 w rejonie Warszawy, w którym uwzględniono 310 płodów i noworodków urodzonych między 24., a 32. tyg. ciąży, co stanowiło około 1,7% całej monitorowanej populacji. Średnia częstość występowania BPD w badanej populacji wynosiła 16,5% i była ściśle uzależniona od wieku ciążowego (Tabela 4). [44] Mimo znacznego postępu jaki dokonał się w neonatologii i wzrostu przeżywalności noworodków skrajnie niedojrzałych częstość BPD nie zmniejsza się. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w latach 1999-2004 w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka IMiDz w Warszawie w populacji noworodków urodzonych w wieku ciążowym 23-28. tyg. ciąży średnia częstość występowania BPD wynosiła 76%. [45] Z kolei w innym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Klinice Neonatologii ICZMP w Łodzi średnia częstość występowania BPD w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 1500 g, urodzonych w 2010 pomiędzy 24. a 31. tygodniem ciąży wynosiła 33,8%. [46]

Tabela 3.
Rozpowszechnienie BPD w wybranych krajach w latach 2007 – 2010 [43]

Kraj	Rozpowszechnienie BPD [n (%)] (wśród dzieci z masą urodzeniową poniżej 1,5 kg, urodzonych w 24–31. tyg. ciąży)
Australia i Nowa Zelandia	2069 (24%)
Kanada	1893 (25%)
Izrael	546 (14%)
Japonia	2293 (19%)
Hiszpania	971 (15%)
Szwecja	409 (20%)
Szwajcaria	231 (13%)
Wielka Brytania	2999 (32%)
OGÓŁEM	11438 (22%)^b

a) Dla Wielkiej Brytanii badanie obejmowało dzieci urodzone w latach 2008 – 2010.

b) Dane dotyczące występowania BPD były dostępne dla 52 066 spośród 58 004 dzieci objętych badaniem (90%).

Tabela 4.
Rozpowszechnienie BPD w Polsce w latach 1998–1999 [44]

Tydzień ciąży	Występowanie wśród badanych [n/N (%)]
31–32	3/89 (3%)

Tydzień ciąży	Występowanie wśród badanych [n/N (%)]
29–30	6/59 (10%)
27–28	12/34 (35%)
24–26	11/12 (92%)
OGÓŁEM	32/194 (16,5%)

2.5. Obraz kliniczny

U niemowląt i małych dzieci istnieje szczególne ryzyko rozprzestrzenienia się infekcji górnych dróg oddechowych, wywołanej wirusem RS, na zakażenie dolnych dróg oddechowych, co jest związane głównie z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego. U ok. 25–40% niemowląt i dzieci pierwotne zakażenie RSV prowadzi do zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia płuc. Wykazano, iż RSV jest główną przyczyną zapalenia oskrzelików u dzieci poniżej 2. roku życia. [47] Do najczęściej obserwowanych objawów w przebiegu zakażeń dolnych dróg oddechowych należą: niepokój, pobudzenie, przyspieszony oddech, świszczący oddech (*wheezing*), duszność, tachykardia, a nawet sinica. [1, 2, 9] U wcześniaków oraz niemowląt poniżej 3. mies. życia charakterystyczną manifestacją zakażenia są bezdechy. [9, 34] W grupach wysokiego ryzyka, w szczególności u wcześniaków, niemowląt z CHD oraz niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną, zakażenie RSV wywołuje zwykle ciężką chorobę dolnych dróg oddechowych, wymagającą hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań. [20]

2.6. Rozpoznanie

Na podstawie obrazu klinicznego, wieku pacjenta oraz okresu, w którym wystąpiła infekcja, można podejrzewać zakażenie RSV. Rozpoznanie można potwierdzić poprzez stwierdzenie obecności wirusa w materiale pobranym od chorego za pomocą:

- izolacji wirusa w hodowli komórkowej,
- technik immunofluorescencyjnych wykrywających antygeny wirusa,
- technik immunoenzymatycznych wykrywających antygeny wirusa,
- reakcji RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). [1, 34, 48]

Diagnostyka radiologiczna oraz laboratoryjna ma znaczenie pomocnicze i pozwala na wykluczenie zakażeń o innej etiologii. Testy serologiczne, ukierunkowane na wykazanie obecności swoistych dla RSV przeciwciał, wykorzystywane są głównie w badaniach epidemiologicznych i mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. U niemowląt, szczególnie poniżej 6. mies., stężenia przeciwciał klasy IgM i IgG, które pojawiają się w odpowiedzi na pierwotne zakażenie, są niskie; ponadto wykrywa się u nich biernie nabyte matczyne przeciwciała, co może być przyczyną trudności w postawieniu prawidłowej diagnozy. [1, 14, 48]

Wykazano, iż niektóre substancje (np. paliwizumab) mogą wpływać na wyniki testów diagnostycznych wykorzystujących metody immunohistochemiczne. W przypadku paliwizumabu może dochodzić do współzawodniczenia między nim a przeciwciałami wchodzącymi w skład niektórych testów wykrywających obecność RSV o miejsca wiązania do białek wirusa. Może to prowadzić do otrzymywania fałszywie negatywnych wyników tych testów. W badaniu oceniającym wpływ paliwizumabu na wynik kilkunastu komercyjnie dostępnych testów (w tym testów wykorzystujących metody chromatograficzne, enzymatyczne i immunofluorescencyjne oraz testów opartych na RT-PCR) używanych do wykrywania RSV wykazano, że paliwizumab może przyczyniać się do uzyskania fałszywie negatywnych wyników lub do zmniejszania intensywności pozytywnych wyników, co w niektórych przypadkach prowadziło do niejednoznacznych rezultatów. Najbardziej podatne na taką interferencję były testy wykorzystujące metody chromatograficzne i enzymatyczne. Paliwizumab nie zmieniał wyników większości testów immunohistochemicznych, obserwowano jednak redukcję liczby pozytywnie wybarwionych komórek, co może oznaczać, że przy niższej wirerii obserwowanoby fałszywie negatywne wyniki. Paliwizumab nie miał natomiast wpływu na wynik dwóch badanych testów opartych na RT-PCR. Sugeruje to, że negatywne wyniki testów immunohistochemicznych wykrywających RSV należy traktować ostrożnie, jak również, że najlepiej potwierdzić je, dodatkowo wykonując badanie oparte na RT-PCR. [49]

2.7. Powikłania i rokowanie

Większość pacjentów zakażonych RSV ma dobre rokowania, aczkolwiek u części chorych obturacja drzewa oskrzelowego może utrzymywać się przez długi czas. [21] U dzieci, u których doszło do zapalenia oskrzelików, może rozwinąć się nadreaktywność oskrzeli, a nawet astma. Istnieją doniesienia naukowe świadczące o zależności pomiędzy wystąpieniem zakażenia RSV, a rozwinieniem astmy w okresie wczesnodziecięcym. [14, 21] Wśród dzieci poniżej 1. roku życia, hospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzeli wywołanego RSV, obserwowano ok. dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia nawracającego świszczącego oddechu między 30–42. oraz między 68–81. miesiącem życia w porównaniu z kontrolną grupą dzieci, tj. dzieci niehospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzeli w ciągu 12 miesięcy od porodu. Ryzyko późnych powikłań zakażenia RSV w tej grupie dzieci jest również wyższe – 28,4% dzieci, które przebyły RSV i 20,1% dzieci stanowiących grupę kontrolną rozwinęło astmę do 7. roku życia. [50, 51]

Ze względu na fakt, iż przebycie zakażenia RSV nie prowadzi do wykształcenia długoterminowej odporności, często obserwuje się ponowne infekcje tym wirusem, aczkolwiek zwykle ich przebieg jest łagodniejszy. [52]

Ryzyko zgonu związane z zakażeniem RSV uzależnione jest od współwystępowania dodatkowych czynników ryzyka. Śmiertelność z powodu zakażeń RSV jest najwyższa u dzieci z CHD, gdzie wynosi od 2% do nawet 37%, podczas gdy u dzieci urodzonych przedwcześnie (≤36 tydz. ciąży) wynosi 0–6%. [20] Częstość zgonów w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [20]

Grupa ryzyka	Częstość zgonów
Dysplazja oskrzelowo-płucna	3,5–23%
Wrodzone wady serca	2–37%
Wcześnieactwo (≤36 tydz. ciąży)	0–6,1%
Szpitalne infekcje RSV	0–12,2%
Konieczność pobytu na OAIIT	1,1–33%
Brak czynników ryzyka i chorób towarzyszących	<1%
Różne czynniki ryzyka lub niezdefiniowane czynniki ryzyka	0–5,9%

2.8. Leczenie

Leczenie zakażeń wywołanych przez RSV ma przede wszystkim charakter objawowy. Jedynym preparatem o przyczynowym mechanizmie działania jest rybawiryna (Virazole®), którą podaje się wziewnie pacjentom z ciężką infekcją dolnych dróg oddechowych wywołaną przez RSV. [53] Lek ten został dopuszczony do obrotu przez FDA, nie jest natomiast zarejestrowany w Europie. [54] Ze względu na możliwość szkodliwego działania na personel medyczny, wysokie koszty oraz umiarkowaną skuteczność, rybawiryna nie jest powszechnie stosowana. [55] Zgodnie z wytycznymi American Academy of Pediatrics (AAP), opracowanymi w roku 2006, rutynowe stosowanie rybawiryny nie jest zalecane, z wyjątkiem sytuacji szczególnych, takich jak ciężki przebieg zapalenia oskrzeli wywołanego RSV lub wysokie ryzyko takiego przebiegu (u dzieci z zaburzeniami odporności lub z hemodynamicznie istotnymi chorobami serca). [56]

Postępowanie w przypadku zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc jest zróżnicowane i uzależnione od stanu klinicznego oraz obecności czynników ryzyka. Leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie, a w przypadku ciężkich zakażeń – w warunkach szpitalnych. [29]

Postępowanie objawowe i pielęgnacja mają znaczenie zarówno w leczeniu ostrego zakażenia RSV, jak również w zapobieganiu powikłaniom ze strony układu oddechowego. Leczenie takie obejmuje nawilżanie powietrza, podawanie tlenu w przypadku niedotlenienia (gdy saturacja zmniejsza się do 90–92%), inhalacje solą fizjologiczną, oklepywanie klatki piersiowej, a także ułożenie ciała w pozycji sprzyjającej drenażowi dróg oddechowych. Bardzo istotnym elementem postępowania leczniczego jest odpowiednia podaż płynów (poprzez doustne lub dożylne nawadnianie chorego) oraz monitorowanie parametrów życiowych dziecka. [21, 29] W celu zapobiegania aspiracji treści żołądkowej do dróg oddechowych, mogącej wywołać zachyłkowe zapalenie płuc, wskazane jest także karmienie niemowląt pokarmem zagęszczonym. Przeciwdziała to również takim powikłaniom, jak nadreaktywność oskrzeli i późniejsze uczulenie na białko krowie. [21]

W leczeniu objawowym zastosowanie mają również:

- leki przeciwzapalne (głównie kortykosteroidy systemowe lub wziewne) – brak dowodów potwierdzających ich skuteczność,
- leki rozszerzające oskrzela (np. albuterol) – w przypadku zapalenia oskrzelików przynoszą chwilową poprawę. [13, 21]

Stosowanie antybiotyku może być wskazane w razie współistnienia pozapłucnego ogniska zapalnego lub wystąpienia zapalenia płuc w czasie hospitalizacji. [21] Zakażenia RSV bardzo rzadko ulegają jednak nadkażeniu bakteryjnemu, dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków. W grupie dzieci leczonych w szpitalu z powodu RSV zakażenie bakteryjne odnotowano u ok. 2%, a najczęstszą manifestacją było ostre zapalenie ucha środkowego. [57]

Swoiste immunoglobuliny (RSV-IGIV) oraz przeciwciała monoklonalne (paliwizumab) nie są skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez RSV. [21] U dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z BPD zalecane jest stosowanie profilaktyki zakażeń, jednak sposób stosowania profilaktyki nie ulega zmianie ze względu na obecność lub zaawansowanie tych schorzeń.

2.8.1. Profilaktyka zakażeń RSV

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka.

Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna, polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anti-RSV jest w niej zbyt niski. [21]

Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-RSV. Paliwizumab jest stosowany w celu zapobiegania infekcjom RSV w grupach wysokiego ryzyka.

Wśród preparatów mających zastosowanie w biernej profilaktyce zakażeń RSV wymienia się również motawizumab, przy czym dotychczas nie został on dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [58]

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej

W toku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 7 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej, dotyczących profilaktyki zakażenia wirusem RS u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (Tabela 6).

Tabela 6.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem RS u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną

Towarzystwo / organizacja	Data opublikowania	Ref.
<i>Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN)</i>	2015	[12]
<i>Canadian Paediatric Society (CPS)</i>	2015	[59]
<i>American Academy of Pediatrics (AAP)</i>	2014	[60]
<i>National Perinatal Association (NPA)</i>	2014	[61]
<i>Public Health Agency of Canada (PHAC)</i>	2014	[62]
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	2006	[63]
<i>Zespół polskich ekspertów^a</i>	2005	[64]

a) Konsultant Krakowy w dziedzinie: pediatrii, neonatologii, kardiologii dziecięcej, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii, Prezes PTN, Prezes Polskiego Towarzystwa Wakcynologii.

2.9.1. Wytyczne polskie (PTN, zespół polskich ekspertów)

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi PTN (2015) jedyną możliwością zapobiegania zakażeniom wirusem RS u dzieci jest stosowanie paliwizumabu jako immunoprofilaktyki w okresie sezonu zwiększonego ryzyka zachorowań. [12]

Zespół polskich ekspertów (2005) zaleca bezwzględne stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anty-RSV (paliwizumabem) u dzieci z rozpoznaną przewlekłą chorobą płucną.

Ponadto eksperci rekomendują profilaktyczne stosowanie paliwizumabu w pierwszym roku życia u niemowląt urodzonych przedwcześnie bez przewlekłej choroby płucnej. Rozpoczęcie profilaktyki powinno mieć miejsce na początku sezonu zakażeń wirusem RS, przed ukończeniem:

- 12. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych przed 28. tyg. ciąży;
- 6 miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych pomiędzy 28. i 32. tyg. ciąży
- 6 miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych pomiędzy 33. i 35. tyg. ciąży, i występują u nich dodatkowe środowiskowe czynniki ryzyka. [64]

Podawanie paliwizumabu w ramach profilaktyki zalecana jest również w drugim roku życia u dzieci z przewlekłą chorobą płucną, które na początku sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyły 24. miesiąca życia oraz wymagają stosowania co najmniej jednej z następujących terapii: tlenu, kortykosteroidów, diuretyków lub leków rozszerzających oskrzela. [64]

W ramach profilaktyki zakażeń wirusem RS rekomendowana jest również edukacja rodziców, pediatrów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie zapobiegania narażeniom na środowiskowe czynniki ryzyka zakażeń RSV, do których należą bierne palenie tytoniu, znaczne zagęszczenie mieszkańców (dzielenie pokoju z rodzeństwem), przebywanie w dużych skupiskach dzieci (np. w żłobku). [64]

Rekomendowane dawkowanie paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni w czasie sezonu zakażeń wirusem RS. Powinno się stosować maksymalnie 5 dawek w sezonie. [64]

Wytyczne PTN, biorąc pod uwagę aktualne ograniczenia w dostępności do profilaktyki paliwizumabem (Rozdz. 2.10), zalecają stopniowe rozszerzenie populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zakażeń wirusem RS, w szczególności o dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca oraz o noworodki urodzone przedwcześnie, <28. tyg. ciąży. [12]

2.9.2. Wytyczne amerykańskie (AAP, NPA)

Zgodnie z wytycznymi AAP z 2014 r. profilaktyczne podanie paliwizumabu rekomendowane jest u dzieci urodzonych przedwcześnie – tj. przed 29. tyg. ciąży (29 tyg., 0 dni), które w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyły 1. roku życia. Ponadto profilaktykę należy rozważyć podczas sezonu zakażeń wirusem RS w:

- pierwszym roku życia u niemowląt przedwcześnie urodzonych (32 tyg., 0 dni), u których rozwinęła się przewlekła choroba płuc wymagająca podania tlenu o stężeniu powyżej 21% przez co najmniej 28 pierwszych dni po urodzeniu;
- drugim roku życia u dzieci, u których stwierdzono przewlekłą chorobę płuc wcześniaków i w dalszym ciągu wymagają przewlekłego stosowania kortykosteroidów, diuretyków lub suplementacji tlenem w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem drugiego sezonu zakażeń RSV. [60]

W przypadku dzieci urodzonych podczas trwania sezonu zakażeń wirusem RS zaleca się podanie maksymalnie pięciu dawek w miesięcznych odstępach. Wytyczne nie zalecają stosowania profilaktyki paliwizumabem w przypadku zdrowych dzieci urodzonych ≥29. tyg. (29 tyg., 0 dni) ciąży oraz u dzieci z przewlekłą chorobą płuc, które nie wymagają leczenia w drugim roku życia. [60]

Według NPA (2014) z profilaktyki paliwizumabem mogą skorzystać dzieci urodzone przedwcześnie bez przewlekłej choroby płuc, jak również dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (definiowaną jako tlenozależność w 36. tyg. życia wieku skorygowanego lub w pierwszych 28 dniach życia niezależnie od ciążowego wieku urodzenia) lub przewlekłą chorobą płuc (dzieci, które rozwinęły zapotrzebowanie na tlen lub inny stan płuc wymagający leczenia lub ścisłej obserwacji medycznej). Rozpoczęcie profilaktyki powinno odbyć się na początku sezonu zakażeń wirusem RS, przed ukończeniem przez pacjenta:

- 12. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych przed 28. tyg. (28 tyg., 0 dni) ciąży. Ponadto dzieci urodzone w czasie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, które nie ukończyły 12. miesiąca życia, na początku następnego sezonu są wciąż kandydatami do profilaktyki.
- 6. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych pomiędzy 28. (28 tyg., 0 dni) a 32. tyg. (32 tyg., 0 dni) ciąży. [61]
- 6. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych pomiędzy 32. tyg. (1/7 dni) a 35. (6/7 dni) tyg. ciąży, jeśli występują u nich dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko zakażenia wirusem RS lub ryzyko wystąpienia chorób dolnych dróg oddechowych.

- 24. miesiąca życia w przypadku dzieci z BPD/CLD, które wymagały dodatkowej terapii lub leczenia podtrzymującego BPD/CLD w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. [61]

2.9.3. Wytyczne kanadyjskie (CPS, PHAC)

Zgodnie z zaleceniami Kanadyjskiego Towarzystwa Pediatrycznego (CPS) z 2015 r. profilaktyczne podanie paliwizumabu jest uzasadnione (ale nie konieczne) w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 6. miesiąca życia, które urodziły się przed 30. tyg. ciąży (30 tyg., 0 dni). Ponadto profilaktyczne podanie paliwizumabu rekomendowane jest w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 12. miesiąca życia z przewlekłą chorobą płuc (definiowaną jako zapotrzebowanie na tlenoterapię w 36. tyg. wieku postkonceptyjnego), które wymagają stosowania diuretyków, leków rozszerzających oskrzela, sterydów lub dodatkowej tlenoterapii. Częstość występowania zakażeń wirusem RS zmniejsza się w drugim roku życia, dlatego też wytyczne nie zalecają stosowania paliwizumabu podczas drugiego sezonu zakażeń RSV u większości dzieci z przewlekłą chorobą płucną, z wyjątkiem tych, które nadal otrzymują tlenoterapię lub ją odstawili w ciągu ostatnich trzech miesięcy.

Wytyczne nie zalecają stosowania profilaktyki u dzieci urodzonych po 30. tyg. ciąży, u których nie występują dodatkowe czynniki ryzyka zakażenia wirusem RS. [59]

Rekomendowana liczba dawek paliwizumabu wynosi od 3 do 5 dawek. Wytyczne wskazują, iż podanie czterech dawek jest wystarczające we wszystkich grupach ryzyka, a w szczególności, gdy odstęp pomiędzy podaniem każdej kolejnej dawki (tj. 2., 3. i 4. dawki) wynosi 38 dni. [59]

Wytyczne opublikowane w 2014 r. przez agencję rządową zajmującą się zdrowiem publicznym w Kanadzie (PHAC) zalecają profilaktyczne podanie paliwizumabu w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS przed ukończeniem przez pacjenta:

- 6. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie – tj.:
 - ≤32. tyg. ciąży,
 - pomiędzy 33. i 35. tyg. ciąży (odnosi się to wyłącznie do dzieci, które żyją w społecznościach wiejskich lub odległych, gdzie jest słaby dostęp do opieki medycznej oraz istnieją inne czynniki zwiększające ryzyko zakażeń wirusem RS).
- 24. miesiąca życia w przypadku przewlekłej choroby płuc wcześniaków lub dysplazji oskrzelowo-płucnej, które wymagają tlenoterapii lub / i farmakoterapii w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie sezonu RSV. [62]

2.9.4. Wytyczne szkockie (SIGN)

Wytyczne SIGN (2006) nie rekomendują rutynowego profilaktycznego stosowania paliwizumabu, ze względu na zbyt wysokie koszty terapii. Niemniej paliwizumab może być rozważony do stosowania

u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia infekcji spowodowanej zakażeniem wirusem RS, w tym u dzieci ze skrajnym wcześniactwem oraz u dzieci z wrodzoną lub nabytą znaczącą chorobą płuc. [63]

2.9.5. Podsumowanie wytycznych

Wszystkie z odnalezionych wytycznych, jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS u dzieci urodzonych przedwcześnie, w tym dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, zalecają stosowanie iniekcji monoklonalnymi przeciwciałami anty-RS (paliwizumabem). Wskazania do stosowania profilaktyki paliwizumabem uzależnione są od wieku płodowego noworodka, wieku dziecka w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka (Tabela 7).

Tabela 7.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki zakażeń RSV u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną

Wytyczne	Dzieci urodzone przedwcześnie			Dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną	
	Wiek w chwili rozpoczęcia sezonu RSV	Wiek płodowy noworodka po urodzeniu (tyg.)	Inne	Wiek w chwili rozpoczęcia sezonu RSV	Definicja
Polska (2005)		28–32	–		
	<6 mies.	33–35	obecność dodatkowych, środowiskowych czynników ryzyka	x	dzieci ze stwierdzoną CLD (tlenozależność w 36. tyg.)
	<12 mies.	<28	–	<24 mies.	dzieci z CLD wymagające stosowania ≥1 z terapii: tlen, kortykosteroidy, diuretyki lub leki rozszerzające oskrzela
Polska (2015)	x	>28	–	x	–
USA (2014, 2015)		28–32	–		
	<6 mies.	32–35	obecność dodatkowych czynników ryzyka	<12 mies.	dzieci urodzone przed 32. tyg. ciąży (32 tyg., 0 dni), wymagające podania tlenu o stężeniu >21% przez co najmniej 28 dni po urodzeniu
	<12 mies.	<28 lub <29 ^a	–	<24 mies.	CLD u wcześniaków i dodatkowo wymagane przewlekłe stosowanie kortykosteroidów, diuretyków lub suplementacji tlenem w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem 2. sezonu występowania zakażeń RSV ^d
Kanada (2014, 2015)		<30 ^b	–	<12 mies.	dzieci z CLD (tlenozależność w 36. tyg. życia wieku postkonceptyjnego), które wymagają stosowania diuretyków, leków rozszerzających oskrzela, sterydów lub tlenoterapii ^b
		≤32 ^c	–	<24 mies.	dzieci z CLD, które nadal otrzymują tlenoterapię lub ją odstawili w ciągu ostatnich 3. mies. ^b
	<6 mies.	33–35 ^c	Dzieci, które żyją w społecznościach wiejskich lub odległych, gdzie jest słaby dostęp do opieki medycznej oraz istnieją inne czynniki zwiększające ryzyko zakażeń wirusem RS	<24 mies.	dzieci z CLD wymagające stosowania tlenoterapii lub / i farmakoterapii w ciągu 6. mies. poprzedzających rozpoczęcie sezonu RSV ^c
Szkocja (2006)	<12 mies.	skrajne wcześniactwo	–	–	–

a) <28. tyg. wg wytycznych NPA; <29. tyg. wg wytycznych AAP.
b) Wytyczne CPS.
c) Wytyczne PHAC.
d) Wytyczne AAP.
e) Wytyczne NPA.

2.10. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Paliwizumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego (PrL) „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1)” u dzieci urodzonych przedwcześnie (wiek ciążowy ≤28 tyg., 0 dni) lub u noworodków z dysplazją oskrzelowo-płucną (bez względu na wiek ciążowy). [65]

W ramach PrL podawanych jest maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (dawka jednorazowa 15 mg/kg mc.), w odstępach miesięcznych, w sezonie zakażeń RSV trwającym od 1 października do 30 kwietnia. Zgodnie z zapisami PrL immunizację paliwizumabem przeprowadza się jednorazowo i należy ją rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia. Kwalifikację do udziału w PrL zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii w porozumieniu z konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka. [65]

Kryteria kwalifikacji do PrL:

1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 1. roku życia i spełniają kryteria:
 - a. wiek ciążowy ≤28. tyg., 0 dni (ICD-10: P 07.2) lub
 - b. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10: P 27.1);
2. Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, zostanie wypisany ze szpitala w trakcie trwania sezonu zakażeń RSV, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia wypisu ze szpitala do zakończenia sezonu zakażeń. [65]

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

1. objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek inny składnik występujący w preparacie,
2. objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne,
3. brak zgody pacjenta. [65]

Aktualnie w Polsce paliwizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS, urodzonych pomiędzy 29. a 32. tyg. ciąży. [65]

2.11. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych instytucji HTA, dotyczące finansowania paliwizumabu w profilaktyce ciężkiej choroby dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej zakażeniem wirusem RS. W tym celu przeszukano bazy danych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC Scotland), Australii (PBAC), Kanady (CADTH)

i Francji (HAS). W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 9).

Rekomendacje AOTM (obecnie AOTMiT)

Odnaleziono 2 dokumenty zawierające negatywną ocenę Rady Konsultacyjnej AOTM z 2007 i 2008 r. dotyczącą stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS (w zakresie wskazań rejestracyjnych). [66] W kolejnym roku (2009) Prezes AOTM wydał pozytywną opinię dotyczącą finansowania terapii paliwizumabem w ściśle zdefiniowanej grupie docelowej, obejmującej niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3. miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30. tygodnia, oraz u niemowląt, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28. tygodnia. [67] W 2012 r. Prezes AOTM negatywnie odniósł się do poszerzenia kryteriów związanych z wiekiem kwalifikowanych do profilaktyki paliwizumabem, tj. wiek <3 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <34. tyg., wiek <6 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <30. tyg., wiek <9 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <26. tyg.). [68] W 2015 r. Prezes AOTMiT wydał rekomendację w sprawie objęcia refundacją paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Prezes AOTMiT uważa finansowanie paliwizumabu ze środków publicznych za zasadne pod warunkiem obniżenia ceny (bezpośrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie ceny paliwizumabu lub kosztów terapii paliwizumabem. Szczegółowe zestawienie rekomendacji AOTMiT przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS

Rekomendacja AOTMiT	Rok	Wskazanie	Uzasadnienie
Negatywna [66]	2007	Profilaktyka zakażeń wirusem RS	Brak dowodów na zmniejszanie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii paliwizumabem oraz zbyt wysokie koszty uzyskania korzyści zdrowotnej.
Negatywna [66]	2008	Profilaktyka zakażeń wirusem RS	Brak dowodów na zmniejszanie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii paliwizumabem oraz zbyt wysokie koszty uzyskania korzyści zdrowotnej.
Pozytywna [67]	2009	Niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc: wiek <3 mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy <30. tyg. wiek <6 mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy <28. tyg.	Brak innych opcji terapeutycznych dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją oraz udowodniona skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji.

Rekomendacja AOTMiT	Rok	Wskazanie	Uzasadnienie
Negatywna [68]	2012	<p>Poszerzenie Programu Lekowego: <u>Niemowleta z przewlekłą chorobą płuc:</u> wiek <3 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <34. tyg. wiek <6 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <30. tyg. wiek <9 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <26. tyg.</p>	Dotychczasowy program zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę dzieci.
Warunkowa [69]	2015	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-1-Q20-Q24)	Wyższa skuteczność paliwizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, CHD; brak alternatywnej metody profilaktyki możliwej do zastosowania w podanym wskazaniu; technologia może być opłacalna przy obniżeniu ceny.

Rekomendacje zagranicznych agencji HTA

Wśród zagranicznych agencji HTA zasadność finansowania ze środków publicznych paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV była oceniana przez HAS oraz PBAC.

Agencja HAS w 2002 r. wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania ze środków publicznych paliwizumabu w populacji dzieci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań oddechowych po zakażeniu wirusem RSV – w tym populacji dzieci urodzonych przedwcześnie lub z dysplazją oskrzelowo-płucną. [70] W 2004 r. HAS wydał pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania paliwizumabu w leczeniu szpitalnym w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat z istotną hemodynamicznie CHD (wg definicji sekcji kardiologii dziecięcej Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego). [71] Rekomendacja ta została następnie podtrzymana w opinii z 2007 r. [72]

PBAC wydał negatywną rekomendację (2005) odnośnie do finansowania paliwizumabu w populacji dzieci z hemodynamicznie istotnymi CHD, będącymi w wieku poniżej 2 lat w momencie pierwszego podania, oraz w populacji dzieci urodzonych przed 36. tyg. ciąży, będących w wieku 3 miesięcy w momencie pierwszego podania leku. Wg PBAC koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest zbyt wysoki. Podkreślono również fakt, że – z uwagi na postępy w opiece nad noworodkami – wyniki badań dotyczących stosowania paliwizumabu mogą być nieaktualne i przez to mniej wiarygodne. PBAC stwierdza również, że długoterminowy wpływ profilaktyki paliwizumabem na późniejsze powikłania – jakim jest zachorowanie na astmę – jest niepewny, co znacząco zwiększa poziom ryzyka przyjętego w modelu ekonomicznym. [73]

Tabela 9.
Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA odnośnie stosowania paliwizumabu

Agencja	Rekomendacja	Wskazanie	Uwagi
HAS [70–72]	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci <2. r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD zgodnie z definicją Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego • dzieci <2. r.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu >28 dni po urodzeniu ze współistniejącą dysplazją oskrzelowo-płucną wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 mies. • niemowlęta <6. mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz w wieku ciążowym ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu >28 dni po urodzeniu 	x
PBAC [73]	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci <2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD • dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną • niemowlęta w wieku <3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤35 tyg. 	Zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do efektów klinicznych

3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez paliwizumab. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [74]

Ponadto, wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [74]

Podejmując się wyboru komparatorów w przedmiotowym problemie decyzyjnym, należy mieć na uwadze fakt, iż ze względu na brak skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS jedyną opcją postępowania jest profilaktyka, a jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń wirusem RS jest przeciwciało monoklonalne – paliwizumab. Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej na świecie, jak również wytyczne polskie, rekomendują stosowanie paliwizumabu u dzieci z grup wysokiego ryzyka, do których zaliczają się dzieci urodzone przedwcześnie lub dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną.

Wobec braku alternatywnej opcji komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla paliwizumabu, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV, u dzieci w wieku poniżej 1 r.ż. urodzonych ≤ 28 tyg. ciąży lub u dzieci w wieku poniżej 1 r.ż. z BPD, a także u dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzonych 29-32. tyg. ciąży powinien być brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym. W analizach oceny technologii medycznych paliwizumab powinien zostać porównany z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT.

3.2. Określenie problemu decyzyjnego

3.2.1. Populacja docelowa

1. Dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 . tyg. lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna,
2. Dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:

- wiek ciążowy 29-32. tyg.

3.2.2. Interwencja

Paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg mc., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, od 3 do 5 dawek.

3.2.3. Komparatory

W ramach analiz HTA komparatorem dla paliwizumabu będzie brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym, co w badaniach klinicznych odpowiadało grupie placebo. Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.1.

3.2.4. Punkty końcowe

Głównym celem profilaktyki zakażeń RSV jest zapobieganie ciężkim powikłaniom, głównie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji. W związku z tym ryzyko hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV stanowi główny klinicznie istotny punkt końcowy. Pozostałe punkty końcowe dotyczące skuteczności (liczba dni, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, ryzyko i liczba dni zakażenia RSV wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej, ryzyko i liczba dni pobytu na OAiT) pozwalają określić przebieg hospitalizacji związanych z ciężkimi powikłaniami zakażenia RSV, a więc również stanowią istotne dla pacjenta punkty końcowe.

Dodatkowo w analizie klinicznej zostanie oceniony profil bezpieczeństwa, w ramach którego przeanalizowana zostanie częstość zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również częstość zdarzeń o charakterze ciężkim i związanym z leczeniem oraz dane na temat śmiertelności.

3.2.5. Podsumowanie

Schemat analizy oceny technologii medycznych przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	Dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none">• wiek ciążowy ≤28. tyg. lub• dysplazja oskrzelowo-płucna, Dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium: <ul style="list-style-type: none">• wiek ciążowy 29-32. tyg.
Interwencja	Paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg mc. podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek

Obszar analizy		Szczegóły
Punkty końcowe	Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Brak profilaktyki, • Placebo
	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji, • Ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, • Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAIIT, • Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), • Zgony, • Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

4.1. Paliwizumab

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1k, skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV. Paliwizumab otrzymywany jest metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego. [75]

4.1.1. Grupa farmakoterapeutyczna

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16. [75]

4.1.2. Postać farmaceutyczna

- Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. [75]
- Roztwór do wstrzykiwań. [75]

Biorównoważność postaci liofilizowanej i płynnej paliwizumabu oceniano w randomizowanym badaniu II fazy zaprojektowanym w układzie naprzemiennym (*cross-over*), do którego kwalifikowano dzieci w wieku do 6 mies. urodzone do 35. tyg. ciąży, bez BPD. Pacjenci otrzymywali jedną dawkę paliwizumabu w postaci płynnej lub liofilizowanej, a po 30 dniach otrzymywali kolejną dawkę paliwizumabu w postaci alternatywnej. Łącznie do badania zakwalifikowano 153 dzieci, z czego 75 do grupy otrzymującej paliwizumab w sekwencji: postać płynna → postać liofilizowana (grupa A) oraz 78 do grupy: postać liofilizowana → postać płynna (grupa B). Analiza parametrów farmakokinetycznych wykazała biorównoważność obu postaci paliwizumabu. Poziom paliwizumabu w surowicy (*through level*) był porównywalny w obu grupach i wynosił 51,7 i 49,1 µg/ml w 30. dniu oraz 84,8 i 87,2 µg/ml w 60. dniu, odpowiednio w grupie A i B. Stosunek średniej geometrycznej poziomu paliwizumabu w surowicy w postaci płynnej do liofilizowanej wynosił 1,040 [0,998; 1,083], a zatem mieścił się w predefiniowanym zakresie (0,8-1,25), świadczącym o biorównoważności obu postaci. [76]

4.1.3. Mechanizm działania

Paliwizumab wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów RSV (A i B). Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F wirusa, zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A. [75]

4.1.4. Wskazania do stosowania

Paliwizumab jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez RSV u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia, wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia, z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. [75]

4.1.5. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawana raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV. Pierwszą dawkę należy podać, w miarę możliwości, przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Zaleca się podawać kolejne dawki co miesiąc, przez cały sezon zakażeń RSV. [75]

U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego, zalecane jest podanie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc., jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV kolejne dawki należy podawać co miesiąc – do końca sezonu zakażeń RSV. [75]

Zaleca się podawanie paliwizumabu we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie zaleca się podawania do mięśnia pośladkowego, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną. [75]

4.1.6. Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne. [75]

4.1.7. Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11). [75]

Tabela 11.
Częstość działań niepożądanych paliwizumabu

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	wysypka, gorączka

Częstość	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	odczyn w miejscu podania, bezdech
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	trombocytopenia, drgawki, pokrzywka
Częstość nieznana	anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgon)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego należy zachować ostrożność, podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi. [75]

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, w związku z tym produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu. [75]

W przypadku umiarkowanego do ciężkiego ostrego zakażenia lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. [75]

Nie oceniano skuteczności paliwizumabu po powtórny podaniu w czasie następnego sezonu występowania zakażeń RSV. Dostępne dowody nie pozwalają jednoznacznie wykluczyć zwiększonego zagrożenia zakażeniem RSV w następnym sezonie po tym, w którym pacjentów leczono paliwizumabem. [75]

4.1.8. Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Synagis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 13 sierpnia 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 sierpnia 2009 r. [75]

4.1.9. Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Synagis® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P27.1)” u dzieci urodzonych przedwcześnie (28 tyg. 0 dni lub wcześniej) lub z dysplazją oskrzelowo-płucną. [65]

4.1.10. Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Synagis® (AbbVie Ltd) [77]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

1. Dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 . tyg. lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna,
2. Dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:
 - wiek ciążowy 29-32. tyg.

W przypadku braku badań z danego poziomu klasyfikacji (np. badań randomizowanych) odpowiadających ściśle zdefiniowanej populacji docelowej do analizy klinicznej włączano prace, w których populacja docelowa była szersza, przy czym w miarę dostępności danych prezentowano wyniki w podgrupach identycznych lub zbliżonych do populacji docelowej.

Oceniana interwencja

Paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg mc., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym 1 raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek.

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w postaci płynnej do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie badania bez względu na postać paliwizumabu (płynną lub liofilizowaną). Podejście takie jest uzasadnione w świetle wyników prac potwierdzających biorównoważność obu form paliwizumabu (Rozdz. 4.1.2). Ponadto w przypadku badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej uwzględniano także prace, w których nie podano szczegółowych danych na temat dawkowania. Podejście takie jest uzasadnione ze względu na fakt, iż w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej paliwizumab był prawdopodobnie stosowany w dawce zgodnej z zapisami ChPL, a ewentualne odstępstwa odzwierciedlają specyfikę stosowania leczenia w warunkach rzeczywistych i nie stanowią ograniczenia w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego.

Komparatory

- placebo,
- brak profilaktyki

Punkty końcowe

- ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji),
- ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu,
- ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAiT (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji),
- ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji),
- hospitalizacje bez względu na przyczynę, niezwiązane z RSV, z przyczyn oddechowych, z przyczyn oddechowych niezwiązanych z RSV (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji),
- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, szczegółowe),
- zgony,
- utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia opublikowane w postaci pełnych tekstów,
- badania bez randomizacji porównawcze,

- badania bez grupy kontrolnej.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- w których liczba pacjentów w każdej grupie, tj. grupie badanej i/lub kontrolnej, była mniejsza niż 10 osób,
- dotyczące profilaktyki cześciowej,
- w których większość pacjentów (>50%) stanowiły dzieci obciążone wrodzoną wadą serca,
- w których stosowano immunizację przez dwa kolejne sezony,
- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- opisy przypadków, listy do redakcji, artykuły wstępne (*editorial*).

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (MMi, EO), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych wykorzystanych do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii

wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (MMi). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka (EO). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (A.1).

Tabela 12.
Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
	<i>"respiratory syncytial virus", "RSV", "RS virus", "RS viruses", "respiratory syncytial pneumovirus", "chimpanzee coryza agent", "severe respiratory tract infection", "acute lower respiratory infection", "ALRI", "lower respiratory tract illness", "LRTI", "viral bronchiolitis", "viral pneumonia"</i>
Populacja	<i>"premature birth", "infant, premature", "preterm deliver*", "preterm birth*", "preterm infant*", "preterm infancy", "preterm baby", "preterm babies", "preterm neonat*", "preterm newborn*", "preterm infant*", "preterm children", "premature deliver*", "premature birth*", "premature infant*", "premature infancy", "premature baby", "premature babies", "premature neonat*", "premature newborn*", "premature infant*", "premature children", "prematurely deliver*", "prematurity", "neonate*", "early gestation"</i>
	<i>"bronchopulmonary dysplasia", "BPD", "chronic lung disease", "CLD"</i>
Interwencja	<i>"synagis", "palivizumab", "MEDI 493", "monoclonal antibody", "monoclonal antibodies", "monoclonal antibod*", "passive antibody", "passive antibodies", "passive antibod*", "immunoprophylaxis", "immunoprophyla*", "passive immunization"</i>
Komparatory	<i>nie stosowano ograniczeń dotyczących komparatorów</i>
Punkty końcowe	<i>nie stosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych</i>
Metodyka	<i>nie stosowano ograniczeń dotyczących metodyki</i>

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMIT. [74]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,

- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *American Academy of Pediatrics*,
 - *American Lung Association*,
 - *Centers for Disease Control and Prevention*,
 - *Canadian Paediatric Society*,
 - *American Society for Microbiology*,
 - *American Thoracic Society*,
- Strony internetowe producentów leków (AbbVie, Medimmune, AstraZeneca),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono 29 czerwca 2016 r. Następnie 26 września 2016 r. dokonano przeszukania aktualizacyjnego w głównych bazach informacji medycznej, w wyniku którego zidentyfikowano jedno badanie (Farber 2016), które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej (badanie zostało uwzględnione w niniejszym opracowaniu). Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (Aneks, A.1).

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo niezależnie przez dwóch analityków (MMi, EO). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

W analizie efektywności klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech kategorii: „niskie”, „wysokie”, lub „niejasne”. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.7.1). [78]

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną (kohortowych i kliniczno-kontrolnych) przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.),
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt.) lub narażenia (0–3 pkt.).

W przypadku badań jednoramiennych oraz badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, z których uwzględniano tylko jedno ramię, ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wielośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, wiek ciążowy, masa ciała, obecność dodatkowych czynników ryzyka zakażeń RSV, odsetek dzieci z CLD/BPD),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM, lokalizacja badania, sponsor).

W przypadku prac dla, których kryteria kwalifikacji pacjentów były szersze charakterystykę wyjściową populacji w miarę dostępności danych prezentowano dla populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR. [79]

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (MWA, MMi), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (SS, AST). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka.

5.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (MWA, MMi). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (SS, AST).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki porównania przedstawiono w postaci MD. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE.

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie **2174** pozycje bibliograficzne, w tym powtarzające się tytuły (**1802** pozycje po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **204** publikacje.

Ze względu na ograniczoną liczbę doniesień naukowych, w których populacja docelowa w pełni odpowiadałaby kryteriom włączenia zdefiniowanym w ramach niniejszego przeglądu systematycznego (tj. dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji, urodzone ≤28. tyg. ciąży lub dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji z BPD, a także dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS urodzone 29-32. tyg. ciąży), do analizy włączano badania obejmujące populację szerszą, ale możliwie najbardziej zbliżoną do populacji docelowej.

W obszarze badań oceniających efektywność eksperymentalną uwzględniono 2 prace, w tym jedno duże badanie rejestracyjne obejmujące wprawdzie znacznie szerszą populację – tj. dzieci urodzone w ≤35. tyg. ciąży, aczkolwiek w ramach tej pracy przeprowadzono szereg analiz w podgrupach, w tym również w subpopulacjach bardzo zbliżonych do populacji docelowej (np. ≤32. tyg. ciąży, BPD). W drugim badaniu RCT włączonym do niniejszej analizy uwzględniono natomiast populację dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży, bez przewlekłej choroby płuc (w tym BDP).

Ponadto zidentyfikowano 32 prace oceniające efektywność rzeczywistą paliwizumabu w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży i dzieci z BPD. Badania te zostały podzielone na dwie grupy. W grupie 1. uwzględniono badania nRCT z grupą kontrolną, na podstawie których możliwa była wiarygodna analiza porównawcza. W związku z powyższym uwzględniono w niej tylko badania, w których decyzja o zastosowaniu PLV nie była uzależniona od stanu klinicznego pacjenta. Do grupy 2. zakwalifikowano badania jednoramienne oraz ramiona PLV badań porównawczych, które nie spełniły kryteriów określonych dla analizy porównawczych (grupa 1). Ostatecznie do grupy 1. włączono 7 badań z historyczną grupą kontrolną; nie zakwalifikowano natomiast żadnego z równoczesną grupą kontrolną, gdyż we wszystkich przypadkach zachodziło wysokie ryzyko, iż zastosowanie profilaktyki paliwizumabem uzależnione było od stanu klinicznego dziecka i w konsekwencji sprowadzało się do tego, iż grupa otrzymująca profilaktykę była znacznie bardziej obciążona niż grupa kontrolna. W grupie 2. uwzględniono 25 badań (Tabela 13).

Zidentyfikowane i włączone prace poddano dalszej, pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz.5.3.4.

Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty. Szczegółowa charakterystyka badań znajduje się w Aneksie (A.2). Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 5).

W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz (26 wrzesień 2016 r.) zidentyfikowano 1 nową publikację (Farber 2016), która uwzględniono w niniejszej analizie.

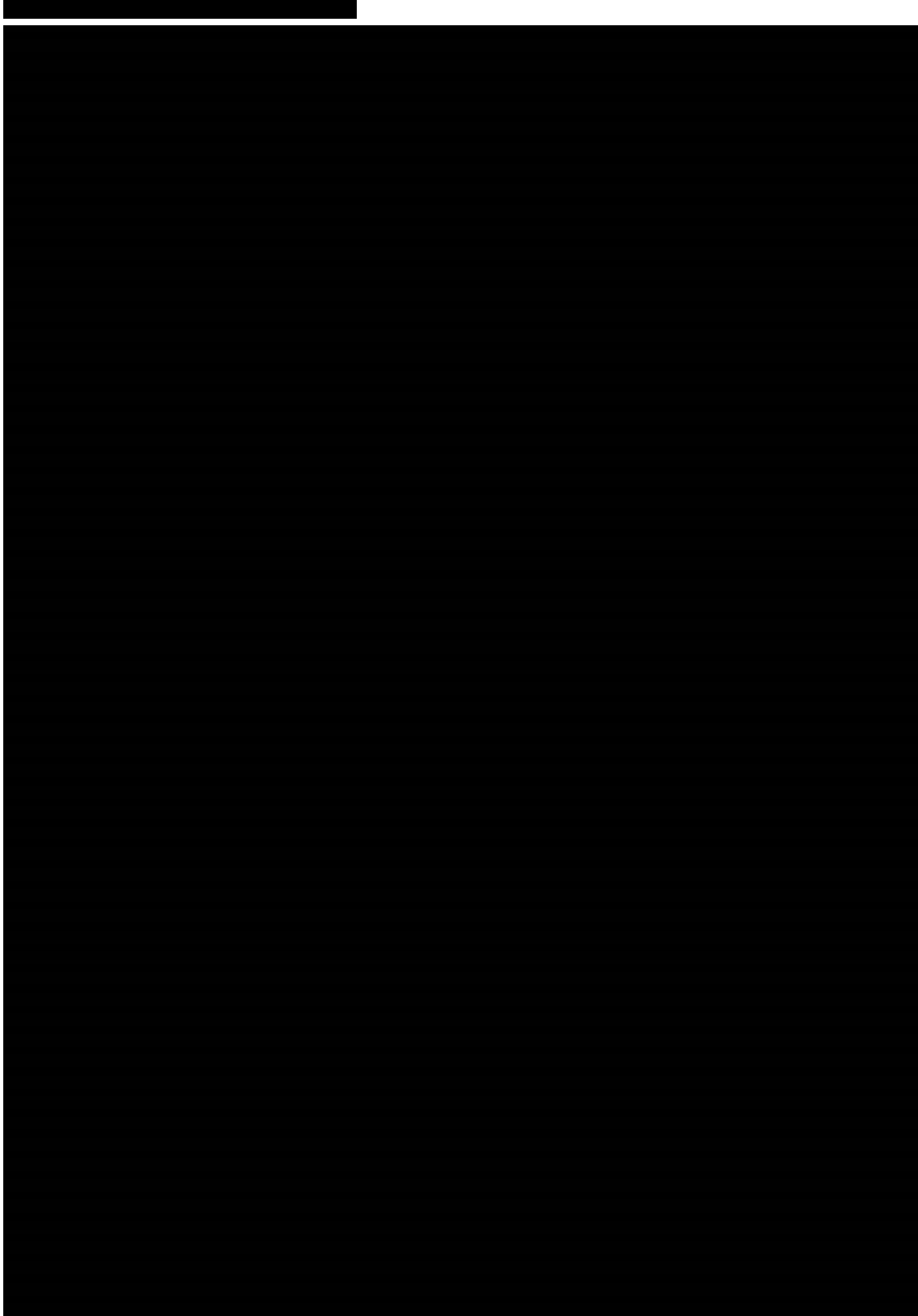
Tabela 13.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
Badania RCT			
IMPact-RSV	PLV vs PLC	<ul style="list-style-type: none"> • IMPact-RSV, • Raport FDA do badania IMPact-RSV, • Raport EMA do badania IMPact-RSV, • Analiza post-hoc do badania IMPact-RSV 	[80–83]
Tavsu 2014	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Tavsu 2014 	[84]
Badania RWE – analiza porównawcza			
Chi 2014	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Chi 2014 	[85]
Grimaldi 2004	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Grimaldi 2004 	[86]
Grimaldi 2007	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Grimaldi 2007 	[87]
Hervas 2012	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Hervas 2012 	[88]
Korbal 2003	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Korbal 2003 	[89]
Pedraz 2003	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Pedraz 2003 	[90]
Prais 2016	PLV vs BPP	<ul style="list-style-type: none"> • Prais 2016 	[91]
Badania RWE – analiza opisowa			
Borecka 2016	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Borecka 2016 	[92]
CARESS	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Chen 2015 • Paes 2012a, • Paes 2013 	[93–95]
Chang 2010	PLV ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Chang 2010 	[96]
Faldella 2010	PLV ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Faldella 2010 	[97]
Fanos 2009	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Fanos 2016 	[98]
Farber 2016	PLV ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Farber 2016 	[99]
Han 2015	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Han 2015 	[100]
Henckel 2004	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Henckel 2004 	[101]
Klimek 2009	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Klimek 2009 	[102]
Krilov 2014	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Krilov 2014 	[103]
Lacaze–Masmonteil 2002	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Lacaze-Masmonteil 2002 	[104]
Lacaze–Masmonteil 2003	PLV	<ul style="list-style-type: none"> • Lacaze-Masmonteil 2003 	[105]

Badanie	Porównanie	Publikacje	Ref.
Lacaze–Masmonteil 2004	PLV ^a	• Lacaze-Masmonteil 2004	[106]
Navér 2004	PLV	• Navér 2004	[107]
Oh 2002	PLV	• Oh 2002	[108]
Oncel 2012	PLV ^a	• Oncel 2012	[109]
Oncel 2013	PLV	• Oncel 2013b	[110]
Palivizumab Outcomes Registry	PLV	• Frogel 2008b, • Parnes 2003 • Romero 2003	[111–113]
Palivizumab Study Group	PLV	• Sorrentino 2000, • Romero 2003	[113, 114]
PROTECT	PLV	• Groothuis 2003	[115]
Resch 2006	PLV	• Resch 2006	[116]
Rutkowska 2011	PLV	• Rutkowska 2011	[117]
Singleton 2003	PLV ^a	• Singleton 2003	[118]
Turti 2012	PLV	• Turti 2012, • Raport z Clinicaltrials.gov (NCT01006629)	[119, 120]
Winchester 2002	PLV	• Winchester 2002	[121]

a) Badania nRCT z grupą kontrolną, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy efektywności rzeczywistej w oparciu o badania nRCT z grupą kontrolną.

Rysunek 5.



6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Zidentyfikowano dwa badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z:

- placebo – IMpact-RSV [80–83],
- brakiem profilaktyki (Tavsu 2014) [84]

w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci urodzonych przedwcześnie.

Badanie IMpact-RSV zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepiona, wielośrodkowa próba kliniczna w układzie grup równoległych. Przeprowadzono je w trakcie jednego sezonu zakażeń RSV, na przełomie 1996 i 1997 roku. Kod randomizacji wygenerowano komputerowo za pomocą systemu IVRS, co zapewnia prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów oraz badaczy, a sposób zaślepienia otrzymywanej interwencji uznano za prawidłowy. Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie był wysoki i wynosił 99% w obu grupach, a przyczyny utraty z badania opisano prawidłowo. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane zawarto w tabeli poniżej (Tabela 15).

W badaniu IMpact-RSV pierwszorzędnym punktem końcowym było ryzyko powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji. W ramach tego punktu końcowego uwzględniano:

1. hospitalizację z powodu chorób oddechowych, z pozytywnym wynikiem testu na obecność RSV lub
2. hospitalizację z przyczyn innych niż powikłania zakażenia RSV, z pozytywnym wynikiem testu na obecność RSV oraz wynikiem LRI¹ wynoszącym co najmniej 3 pkt i co najmniej 1 pkt więcej w porównaniu do wyniku sprzed choroby.

Ponadto, w badaniu oceniano również liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, ryzyko oraz czas pobytu na OAiIT z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, ryzyko i czas trwania zakażenia RSV wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej, liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, łączna liczba dni hospitalizacji z nasileniem objawów wg skali LR ≥ 3 pkt, stężenie paliwizumabu we krwi oraz profil bezpieczeństwa. Zarówno wyniki dotyczące skuteczności, jak i bezpieczeństwa analizowano, uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT), a badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) paliwizumabu nad placebo. Sponsorem badania badanie IMpact-RSV była firma MedImmune Inc.

W badaniu IMpact-RSV populację docelową stanowiły dwie grupy dzieci:

1. urodzone ≤35. tyg. ciąży i w wieku do 6. miesiąca,

¹ Skala LRI ocenia stan wydolności oddechowej pacjenta. Szczegółowy opis skali przedstawiono w Aneksie (Tabela 93).

2. w wieku do 24. miesiąca z kliniczną diagnozą BPD wymagającą leczenia (np. tlenoterapii, sterydoterapii, leków rozszerzających oskrzela lub diuretyków) w ciągu 6 mies. poprzedzających kwalifikację do badania.

W badaniu udział wzięło 1502 dzieci, z czego 1002 przydzielono losowo do grupy paliwizumabu oraz 500 do grupy placebo. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Średni wiek wynosił 5,7 mies. w ramieniu paliwizumabu oraz 6,0 mies. w grupie placebo, średni wiek ciążowy wynosił 29 tyg. w obu grupach. Odsetek dzieci urodzonych w ≤32. tyg. ciąży wynosił 84% i 83% odpowiednio w grupie paliwizumabu i placebo. BPD zdiagnozowano u 49% dzieci z grupy paliwizumabu i 53% z grupy otrzymującej placebo.

Paliwizumab podawano w 5 dawkach po 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo w takim samym schemacie jak grupa badana. W ramieniu paliwizumabu 92% dzieci otrzymało wszystkie 5 iniekcji, z kolei w grupie placebo – 94%. Okres obserwacji wynosił 150 dni.

Badanie Tavsus 2014 zostało zaprojektowane jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), jednośrodkowe badanie kliniczne w układzie grup równoległych. Przeprowadzono je w trakcie dwóch sezonów zakażeń RSV, na przełomie 2009 i 2010 oraz 2010 i 2011 roku. W badaniu nie przedstawiono opisu metody randomizacji, a ukrycie kodu alokacji było niejasne. W badaniu podano informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania (3,6%) bez podania przyczyn tej utraty. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane zawarto w tabeli poniżej (Tabela 15).

W badaniu Tavsus 2014 oceniano ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji (brak dokładnej definicji), ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji w drugim sezonie zakażeń, ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych z powodu zakażenia RSV, jak również z innych przyczyn (non-RSV) w pierwszym oraz drugim sezonie zakażeń, ryzyko hospitalizacji z przyczyn innych niż powikłania zakażeń RSV w pierwszym oraz drugim sezonie zakażeń. W badaniu oceniano również wskaźniki antropometryczne (masa ciała, wzrost, obwód głowy) oraz rozwój dzieci. W analizie statystycznej uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli badanie, nie podano natomiast informacji na temat pierwszorzędowego punktu końcowego ani testowanej hipotezy badawczej. Brak również informacji na temat źródeł finansowania badania.

Do badania Tavsus 2014 kwalifikowano dzieci urodzone do 32. tyg. ciąży, hospitalizowane na OAiIT, u których nie stwierdzono CLD ani CHD, a zatem populacja ta w dużej mierze odpowiada populacji docelowej.

W pracy uwzględniono stosunkowo niewielką populację liczącą 80 dzieci, spośród których 39 zrandomizowano do grupy otrzymującej paliwizumab oraz 41 do grupy nieotrzymującej żadnej profilaktyki. W obu grupach średni wiek ciążowy wynosił ok. 29 tyg.

Paliwizumab podawano w 5 dawkach po 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni. W grupie kontrolnej pacjenci nie otrzymywali żadnej interwencji. Okres obserwacji wynosił dwa sezony zakażeń RSV.

Analiza homogeniczności wykazała, że próby randomizowane odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych i włączone do analizy klinicznej wykazują się dużą różnorodnością, dlatego przeprowadzenie metaanalizy uznano za niezasadne. Największe różnice odnotowano w zakresie jakości metodycznej, kryteriów włączenia do badania oraz charakterystyki populacji, w tym w szczególności: liczebności próby (1502 vs 80 pacjentów), wieku ciążowego (≤32. tyg. vs ≤35. tyg.) oraz schorzeń współistniejących (BDP).

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania przedstawiono poniżej (Tabela 14), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (A.2).

Tabela 14.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Grupa	N	Wiek ^a [mies.]	Wiek ciążowy [tyg.]		CLD [%]	OB
				Średni	≤32 [%]		
IMPact-RSV	Paliwizumab	1002	5,7	29	83,8% ^c	49,5%	150 dni
	Placebo	500	6,0	29	83,4% ^d	53,2%	
Tavsus 2014	Paliwizumab	39 ^b	bd	29,4	100%	0%	2 sezony zakażeń
	Brak profilaktyki	41 ^b	bd	29,7	100%	0%	

a) Średnia.

b) Randomizacji poddano 41 dzieci do grupy paliwizumabu oraz 42 dzieci do grupy bez profilaktyki, w charakterystyce nie uwzględniono 3 dzieci które utracono z badania.

c) W tym 219 dzieci urodzonych ≤30. tyg. ciąży bez BPD.

d) W tym 93 dzieci urodzonych ≤30. tyg. ciąży bez BPD.

Tabela 15.
Podsumowanie oceny błędu systematycznego wg Cochrane

Obszar	IMPact-RSV	Tavsus 2014
Proces randomizacji	NJ	NJ
Ukrycie kodu alokacji	N	NJ
Zaślepienie pacjentów i personelu	N	NJ
Zaślepienie oceny wyników	NJ	NJ
Kompletność danych	N	NJ
Selektywne raportowanie wyników	W	NJ
Inne	N	N

W – wysokie ryzyko, N – niskie ryzyko, NJ – niejasne

6.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej

6.3.1. Badania uwzględnione w analizie porównawczej

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, poza badaniami randomizowanymi (Rozdz. 6.2), zidentyfikowano 7 badań obserwacyjnych, których wyniki stanowią dodatkowe informacje

na temat efektywności rzeczywistej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w populacji dzieci z BPD oraz dzieci urodzonych w 32. tyg. ciąży lub wcześniej (z/bez BPD).

Pięć spośród zidentyfikowanych prac to badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Chi 2014, Grimaldi 2004, Grimaldi 2007, Korbal 2003, Pedraz 2003, Prais 2016), jedno to badanie kliniczno-kontrolne (Hervas 2012). Trzy spośród zidentyfikowanych prac to próby wieloośrodkowe (Grimaldi 2004, Grimaldi 2007, Pedraz 2003), zaś pozostałe to badania jednoośrodkowe.

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych prac przeprowadzono za pomocą skali NOS. Najwyższą ocenę otrzymała praca Chi 2014 (8/9 pkt w skali NOS), a wiarygodność pozostałych badań została oceniona na 6/9 pkt w skali NOS.

We wszystkich pracach populację stanowiły dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD. W jednej pracy (Grimaldi 2007) kwalifikowano wyłącznie dzieci bez BPD, zaś w innej wyłącznie z BPD (Grimaldi 2007). Z kolei w pracy Korbal 2003 kwalifikowano dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD z masą urodzeniową ≤1000 g. W poszczególnych badaniach średni wiek urodzeniowy dzieci wahał się od 26,5. do 29. tyg. ciąży w grupie PLV i od 26,7. do 31. tyg. grupie BPP. W większości prac wiek pacjentów zakwalifikowanych do badania nie przekraczał 6 mies. Wyjątek pod tym względem stanowiły prace Korbal 2003, Hervas 2012 i Prais 2016, w których nie podano informacji w tym zakresie. Praca Prais 2016 została zaprojektowana do oceny krótko- i długoterminowych efektów profilaktyki paliwizumabem, a autorzy dokonali analizy krótkoterminowych efektów działania ocenianej interwencji w ciągu dwóch pierwszych lat życia dziecka, oznacza to że profilaktykę PLV dzieci otrzymały przed ukończeniem 2. roku życia. Z kolei w pracy Korbal 2003 uwzględniano dzieci przed ukończeniem 12. miesiąca życia. Łącznie w badaniach wzięło udział 4922 pacjentów (2815 w grupie PLV i 2107 w grupie BPP).

W trzech pracach (Grimaldi 2004 i Grimaldi 2007, Korbal 2003) paliwizumab podawano w 5 dawkach po 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni. Z kolei w pracy Chi 2014 zgodnie z założeniami protokołu badania wszystkim pacjentom podawano paliwizumab w 6 dawkach po 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni (z uwagi na inny profil sezonowości RSV na Tajwanie niż w innych częściach świata – np. w Europie). W pracy Pedraz 2003 profilaktyczne podanie paliwizumab stosowano zgodnie z wytycznymi hiszpańskiego towarzystwa neonatologicznego SEN (*Sociedad Española de Neonatología*), a średnia liczba dawek, jakie otrzymali pacjenci, wynosiła 4,1 (zakres 1–5 dawek). Podobnie w badaniu Hervas 2012 podano jedynie informacje nt. liczby przyjętych dawek przez pacjentów uwzględnionych w badaniu, której mediana wynosiła 2 (zakres międzykwartyłowy 1–3). Z kolei w badaniu Preis 2016 paliwizumab podawano zgodnie z programem narodowym w Izraelu, przy czym brak jest szczegółowych danych odnośnie do liczby przyjętych dawek. We wszystkich badaniach grupę kontrolną stanowili pacjenci, którzy nie otrzymywali profilaktyki paliwizumabem. W trzech pracach (Grimaldi 2004, Grimaldi 2007, Pedraz 2003) okres obserwacji w grupie PLV wynosił 2 sezony zakażeń wirusem RS, w grupie BPP wahał się od 1 do 3 sezonów. W pracy Korbal 2003 obserwacja trwała 1 sezon zakażeń RSV. W pracy Chi 2014 obserwacja prowadzona była przez 12 miesięcy z uwagi na inny profil sezonowości RSV na Tajwanie niż w innych częściach świata. Z kolei w dwóch pozostałych badaniach

nie określono czasu obserwacji, a podano jedynie przedział czasowy, który w Hervas 2012 mieścił się w latach 1995–2006, a w Prais 2016 uwzględniał dwa pierwsze lata życia dziecka.

We wszystkich pracach dokonano oceny skuteczności, natomiast dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowano tylko w trzech doniesieniach (Chi 2014, Korbal 2003, Pedraz 2003). We wszystkich badaniach dokonano oceny ryzyka ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji, z wyjątkiem pracy Korbal 2003. Ponadto w pojedynczych pracach oceniano inne parametry odnoszące się do skuteczności, takie jak: ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAIIT, ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających wentylacji mechanicznej, ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu, ryzyko hospitalizacji (bez względu na przyczynę, z przyczyn oddechowych), a także liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń oraz liczba dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych.

Analiza homogeniczności wykazała, że badania odnalezione w toku systematycznego przeszukania baz danych i włączone do analizy efektywności rzeczywistej wykazują się dużą różnorodnością, dlatego przeprowadzenie kumulacji wyników uznano za niezasadne. Największe różnice pomiędzy badaniami odnotowano w zakresie kryteriów włączenia do badania oraz charakterystyki populacji, w tym w szczególności: wieku ciążowego oraz schorzeń współistniejących (np. BDP), a także w zakresie okresu obserwacji, lokalizacji badania oraz schematu dawkowania.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych przedstawiono poniżej (Tabela 14), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (A.2).

Tabela 16.
Metodyka badań opisujących efektywność rzeczywistą dla porównania PLV vs BPP

Badanie	Typ badania	Dawkowanie PLV [mg/kg]	OB [sezony]	Lokalizacja	NOS [pkt.]
Chi 2014	Kohortwe z historyczną grupą kontrolną	15 im co 30 dni, 6 dawek	12 mies.	Jednoośrodkowe (Tajwan)	8/9
Grimaldi 2004	Kohortwe z historyczną grupą kontrolną	15 im co 30 dni, 5 dawek	2 vs 1	Wieloośrodkowe (Francja)	6/9
Grimaldi 2007	Kohortwe z historyczną grupą kontrolną	15 im co 30 dni, 5 dawek	2 vs 3	Wieloośrodkowe (Francja)	6/9
Hervas 2012	Kliniczno kontrolne	bd	bd ^a	Jednoośrodkowe (Hiszpania)	6/9
Korbal 2003	Kohortwe z historyczną grupą kontrolną	15 im co 30 dni, 5 dawek	1 vs 1	Jednoośrodkowe (Polska)	6/9
Pedraz 2003	Kohortwe z historyczną grupą kontrolną	bd ^b	2 vs 2	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	6/9
Prais 2016	Kohortwe z historyczną grupą kontrolną	bd ^c	bd ^d	Jednoośrodkowe (Izrael)	6/9

a) Przedział czasowy badania mieścił się w latach 1995-2006.

b) PLV podawano zgodnie z wytycznymi SEN.

c) PLV podawano zgodnie z programem narodowym w Izraelu, przy czym brak jest szczegółowych danych nt. liczby przyjętych dawek.

d) W badaniu określono jako dwa pierwsze lata życia dziecka.

Tabela 17.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych dla porównania PLV vs BPP

Badanie	N	Średni wiek [dni]	Wiek ciążowy [tyg.]				BPD [%]
			Średni	≤28 [%]	≤30 [%]	≤32 [%]	
Chi 2014	127 vs 127	80 vs 78 ^a	27 vs 27 ^a	85 vs 83	bd	bd	79 vs 80
Grimaldi 2004	43 vs 26	100,4/99,5 vs 95,3	27,4/27,7 vs 27,9	bd	bd	100*	100*
Grimaldi 2007	88 vs 118	bd	28,2/28,5 vs 28,4/28,5/28,2 ^b	bd	100*	0	0
Hervas 2012	581 vs 193	3,9 ^b	bd	bd	bd	100*	bd
Korbal 2003	27 vs 27	<12 mies.	27,5 vs 28,1	59 vs 30	bd	41 vs 70	18 vs 25
Pedraz 2003	1919 vs 1583	≤6 mies.	29 vs 31 ^a	39 vs 16	bd	100*	11 vs 4
Prais 2016	30 vs 33	bd	26,5 vs 26,7	100*	0	0	53 vs 39

* W obu grupach.

a) Mediana

b) Wiek w miesiącach - dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu.

6.3.2. Badania uwzględnione w analizie opisowej

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 25 badań obserwacyjnych (30 publikacji), stanowiących źródło informacji na temat efektywności rzeczywistej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w populacji docelowej (dzieci z BPD oraz dzieci urodzone ≤32 tyg. ciąży z/bez BPD).

Poszczególne prace cechowały się heterogenicznością metodyczną oraz zróżnicowaną liczebnością próby. Łącznie we wszystkich 25 badaniach uczestniczyło 55 558 dzieci spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, a liczba pacjentów w poszczególnych pracach mieściła się w przedziale od 46 do 19 548. Wśród zidentyfikowanych badań uwzględniono prace opisujące wyniki 3 rejestrów, w tym 2 amerykańskich (*Palivizumab Study Group* i *Palivizumab Outcomes Registry*) oraz 1 kanadyjskiego (CARESS). Odnaleziono również prace prezentujące wyniki profilaktyki z wykorzystaniem PLV, którą pacjenci otrzymywali w ramach programów specjalnego lub wczesnego dostępu (np. PROTECT, Lacase-Masmonteil 2002, Lacase-Masmonteil 2003, Oh 2002), czy też prace opisujące wyniki programów pomocy medycznej – Medicaid (Fraber 2016, Krilov 2014) oraz prace typu *nation-wide* (Naver 2004). Trzy prace przeprowadzono w Polsce (Borecka 2016, Klimek 2009, Rutkowska 2011), w tym 2 opisujące wyniki Ogólnopolskiego Programu Zapobiegania RSV (Borecka 2016, Rutkowska 2011).

Badania cechowały się zróżnicowaną metodyką, większość z nich zaprojektowano jako prospektywne próby kliniczne. W 8 pracach dane zbierano retrospektywnie (Borecka 2016, Chang 2010, Farber 2016, Krilov 2014, Oncel 2012, *Palivizumab Study Group*, Rutkowska 2011, Singleton 2003), natomiast w 1 pracy (Resch 2006) dane dla pierwszego sezonu zakażeń RSV pozyskiwano retrospektywnie, a dla drugiego prospektywnie (wyniki podano łącznie dla obu sezonów). Zidentyfikowane prace w większości miały charakter wieloośrodkowy, jedynie 4 próby ograniczone były do jednego ośrodka (Chang 2010,

Faldella 2010, Klimek 2009, Oncel 2013), a w przypadku 1 badania (Winchester 2002) nie podano informacji odnośnie do liczby ośrodków.

W większości odnalezionych badań nie raportowano szczegółowych danych na temat dawki oraz liczby podań paliwizumabu (lub podane informacje były niepełne). Biorąc pod uwagę fakt, że w większości przypadków paliwizumab stosowano w ramach narodowych programów profilaktycznych, podlegających ścisłej kontroli, można przypuszczać, że dawkowanie paliwizumabu było zgodne z ChPL. Odnalezione badania różniły się między sobą okresem obserwacji, którego zakres wynosił od 1 do 7 sezonów zakażeń RSV. Najdłuższy okres obserwacji (7 sezonów zakażeń RSV) raportowano w pracy Paes 2013 stanowiącej publikację z danych zebranych w kanadyjskim rejestrze CARESS.

We wszystkich badaniach dokonano oceny skuteczności, natomiast dane dotyczące profilu bezpieczeństwa (a w tym także zgonów) raportowano tylko w 13 pracach (CARESS, Chang 2010, Han 2015, Henckel 2004, Klimek 2009, Lacaze-Masmonteil 2002, Lacaze-Masmonteil 2003, Lacaze-Masmonteil 2004, Navér 2004, Oncel 2012, PROTECT, Rutkowska 2011, Turti 2012). W 19 badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono odnośnie do ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, wyjątek pod tym względem stanowiło 6 badań (Borecka 2016, CARESS, Faldella 2010, Fanos 2009, Oncel 2012, Rutkowska 2011). Ponadto w poszczególnych pracach oceniano inne parametry odnoszące się do skuteczności, takie jak: ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAIIT, ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających wentylacji mechanicznej, ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu, ryzyko hospitalizacji (bez względu na przyczynę, z przyczyn oddechowych, przyczyn oddechowych niezwiązanych z RSV), a także liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń oraz liczba dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych.

Analiza homogeniczności wykazała, że badania nRCT zakwalifikowane dla analizy opisowej wykazują dużą różnorodność, dlatego przeprowadzenie kumulacji ilościowej uznano za niezasadne. Największe różnice między badaniami odnotowano w zakresie kryteriów włączenia do badania oraz charakterystyki populacji, w tym w szczególności wieku ciążowego oraz schorzeń współwystępujących (np. BPD, CHD), a także w zakresie okresu obserwacji, lokalizacji badania oraz schematu dawkowania.

Ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą skali NICE. Wiarygodność badań wahała się od 4 do 7 na możliwych 8 punktów. Powodem obniżenia oceny na ogół był brak informacji o konsekwentnym doborze próby, retrospektywny charakter obserwacji, brak analizy w warstwach, brak opisu kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki badań oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badań przedstawiono poniżej (Tabela 18, Tabela 19), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.2.2.2).

Tabela 18.
Metodyka badań opisujących efektywność rzeczywistą badań zakwalifikowanych do analizy opisowej

Badanie	Typ badania	Kierunek obserwacji	Dawkowanie PLV [mg/kg]	OB [sezony]	Lokalizacja	NICE [pkt]
Borecka 2016	jednoramienne	retrospektywne	bd	2	Wieloośrodkowe (Polska)	6/8
CARESS	jednoramienne	prospektywne	bd, co 30±5 dni, 5 dawek ^a	4–7 ^b	Wieloośrodkowe (Kanada)	7/8
Chang 2010	jednoramienne ^c	retrospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni, 7 dawek	4	Jednośrodkowe (Korea)	4/8
Faldella 2010	jednoramienne ^c	prospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni, 5 dawek	4	Jednośrodkowe (Włochy)	6/8
Fanos 2009	jednoramienne	prospektywne	bd	1	Wieloośrodkowe (Włochy)	7/8
Farber 2016	jednoramienne ^c	retrospektywne	bd	3	Wieloośrodkowe (USA)	6/8
Han 2015	jednoramienne	prospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co mies., 5 dawek	1	Wieloośrodkowe (Korea)	7/8
Henckel 2004	jednoramienne ^c	prospektywne	bd	3	Wieloośrodkowe (Szwecja)	5/8
Klimek 2009	jednoramienne	prospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co 4 tyg. 5 dawek	4	Jednośrodkowe (Polska)	6/8
Krilov 2014	jednoramienne	retrospektywne	bd co ≤ 35 dni	6	Wieloośrodkowe (USA)	6/8
Lacaze-Masmonteil 2002	jednoramienne	prospektywne	bd	1	Wieloośrodkowe (Francja)	6/8
Lacaze-Masmonteil 2003	jednoramienne	prospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co 25–30 dni	1	Wieloośrodkowe (Kanada i Europa)	6/8
Lacaze-Masmonteil 2004	jednoramienne ^c	prospektywne	bd	1	Wieloośrodkowe (Francja)	7/8
Navér 2004	jednoramienne	prospektywne	bd	2	Wieloośrodkowe (Szwecja)	7/8
Oh 2002	jednoramienne	prospektywne	bd	1	Wieloośrodkowe (Kanada)	7/8
Oncel 2012	jednoramienne ^c	retrospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni	1	Wieloośrodkowe (Turcja)	5/8
Oncel 2013	jednoramienne	prospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni	1	Jednośrodkowe (Turcja)	6/8
Palivizumab Outcomes Registry	jednoramienne	prospektywne	bd, co 35 dni	4	Wieloośrodkowe (USA)	7/8
Palivizumab Study Group	jednoramienne	retrospektywne	bd	2	Wieloośrodkowe (USA)	5/8
PROTECT	jednoramienne	prospektywne	15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni	1	Wieloośrodkowe (Europa)	6/8
Resch 2006	jednoramienne	prospektywne/ retrospektywne ^d	<i>im</i> co mies. zgodnie z lokalną praktyką kliniczną	2	Wieloośrodkowe (Austria)	6/8

Badanie	Typ badania	Kierunek obserwacji	Dawkowanie PLV [mg/kg]	OB [sezony]	Lokalizacja	NICE [pkt]
Rutkowska 2011	jednoramienne	retrospektywne	bd	1	Wieloośrodkowe (Polska)	5/8
Singleton 2003	jednoramienne	retrospektywne	bd	3	Wieloośrodkowe (USA – Alaska)	6/8
Turti 2012	jednoramienne	prospektywne	15 <i>im</i> co 30 (±5) dni, 3–5 dawek	1	Wieloośrodkowe (Rosja)	7/8
Winchester 2002	jednoramienne	prospektywne	bd, <i>im</i> co mies.	2	bd (Portoryko)	4/8

a) Dane dla publikacji Paes 2013.

b) Okres obserwacji w publikacji Paes 2012 wynosił 5 sezonów, w publikacji Mitchell 2011 4 sezony, w publikacji Chen 2015 5 sezonów, natomiast w publikacji Paes 2013 7 sezonów.

c) Badania zaprojektowane jako prospektywne lub retrospektywne badania nierandomizowane z grupą kontrolną, z których w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie jedno ramię badania (populację pacjentów poddanych profilaktyce PLV).

d) Dane dla 1. sezonu RSV (2001/2002) były zbierane w sposób retrospektywny, natomiast dla 2. sezonu 2002/2003 były zbierane w sposób prospektywny.

Tabela 19.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach jednoramiennych

Badanie	N	Średni wiek [mies.]	Wiek ciążowy [tyg.]				BPD [%]	
			Średni	≤28 [%]	≤30 [%]	≤32 [%]		
Borecka 2016	1021	bd	26,6	bd	100	bd	100	
CARESS	Mitchell 2011	5286	bd	32,2	32,2	bd	59,6	8,5
	Paes 2012	5183	3,7	29,9	bd	bd	100	0
	Paes 2013	9799	4,0	30,9	19,9	bd	69,1	10,7
	Chen 2015	978	bd	bd	bd	bd	bd	100
	Chang 2010	75	3,5	28,1	46,7	bd	97,3 ^a	100
Faldella 2010	154	bd	28,9	bd	bd	100	bd	
Fanos 2009	260	11,1	30,3	22,3	bd	88,8	0	
Farber 2016	843	bd	bd	0	bd	100	0	
Han 2015	90	10,8	26,1	91,1	bd	100	100	
Henckel 2004	235	bd	bd	bd	bd	31,9	64,3	
Klimek 2009	55	4 ^b	27	74,5 ^c	bd	100	23,6	
Krilov 2014	2828	3,6	bd	bd	bd	16,1	13,6	
Lacaze-Masmonteil 2002	516	4,5 ^{bd}	28 ^e	51,7 ^e	74,3 ^e	88,2 ^e	81 ^f	
Lacaze-Masmonteil 2003	71	7,7	29,3	bd	bd	bd	100	
Lacaze-Masmonteil 2004	376	3,1 ^b	28 ^b	bd	87,2	100	bd	
Navér 2004	390	bd	bd	bd	bd	bd	52	
Oh 2002	453	5,7	29,2 ^g	bd	bd	91,1	23,8	
Oncel 2012	201	bd	28,7	40,3	bd	100	13,9 ^h	
Oncel 2013	252	bd	28,3	39,2 ⁱ	bd	82,1	17,9	
Palivizumab Outcomes Registry	Frogel 2008	19548	bd	bd	bd	40,0 ^o	22,2	
	Parnes 2003	2116	bd	bd	bd	46,6 ^a	23,6	
	Sorrentino 2000	1839	5,3	bd	24,2 ⁱ	bd	57,4 ^a	21,9

Badanie	N	Średni wiek [mies.]	Wiek ciążowy [tyg.]				BPD [%]
			Średni	≤28 [%]	≤30 [%]	≤32 [%]	
Palivizumab Study Group							
Romero 2003	1446	3,6	bd	39,3 ⁱ	bd	100 ^a	bd
PROTECT	285	2,8	30,8	0	bd	100	0
Resch 2006	90	bd	bd	0	bd	100	15,6
Rutkowska 2011	557	9,0	27	bd	bd	bd	100
Singleton 2003	335	bd	bd	bd	bd	37,9	25
Turti 2012	46	bd	bd	bd	bd	bd	100
Winchester 2002	230	bd	30	bd	bd	bd	21–29

a) <32 tyg.

b) Mediana.

c) Dane dla 51 pacjentów.

d) Dane dla 486 pacjentów.

e) Dane dla 499 pacjentów.

f) Dane dla 493 pacjentów.

g) Obliczenia własne na podstawie charakterystyk populacji dla podgrup pacjentów urodzonych przedwcześnie, pacjentów z BPD i urodzonych przedwcześnie z BPD.

h) Postać umiarkowana lub ciężka.

i) <28 tyg.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji

Częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji była oceniana w badaniu IMpact-RSV, gdzie stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy oraz w badaniu Tavsus 2014.

7.1.1. Populacja ogólna

W badaniu IMpact-RSV stosowanie profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu było związane z 55-procentową redukcją ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji. W grupie dzieci, u których stosowano profilaktykę paliwizumabem, ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji wynosiło 4,8% i było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo, w której wynosiło 10,6% (RR = 0,45 [0,31; 0,66]; p<0,001). Przewagę profilaktyki paliwizumabem w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji obserwowano również w badaniu Tavsus 2014, w którym pacjenci w grupie badanej stosowali paliwizumab przez jeden sezon zakażeń RSV, po czym byli obserwowani przez łączny okres dwóch sezonów zakażeń RSV, licząc od rozpoczęcia stosowania profilaktyki. Zarówno podczas pierwszego, jak i drugiego sezonu, nie odnotowano żadnych ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w grupie otrzymującej paliwizumab, podczas gdy w grupie kontrolnej ryzyko oszacowano na 24,4%, a różnica między grupami była istotna statystycznie (RR = 0,05 [0,003; 0,83]; p = 0,001). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 20).

W badaniu IMpact-RSV raportowano również wyniki dla porównania paliwizumabu z placebo, dotyczące czasu trwania hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV. Wykazano istotną statystycznie redukcję liczby dni hospitalizacji, przypadających na 100 dzieci w grupie stosującej paliwizumab w porównaniu z grupą kontrolną (36,4 dni vs 62,6 dni; p<0,001). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 20.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs grupa kontrolna w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji

Badanie	OB [dni]	Paliwizumab [n/N (%)]	Grupa kontrolna ^a [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji							
IMpact-RSV	150	48/1002 (4,8)	53/500 (10,6)	0,45 [0,31; 0,66]	NNT = 18 [12; 36]	<0,001	W
Tavsus 2014	pierwszy sezon ^b	0/39 (0)	10/41 (24,4)	0,05 [0,003; 0,83]	NNT = 5 [3; 10]	0,001	W
	drugi sezon ^b	0/39 (0)	10/41 (24,4)	0,05 [0,003; 0,83]	NNT = 5 [3; 10]	0,001	W

a) W badaniu IMpact-RSV pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej stosowali placebo, natomiast w badaniu Tavsus 2014 w grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji.

b) Pacjenci w grupie badanej stosowali paliwizumab przez jeden sezon zakażeń RSV (5 dawek, podawanych co 30 dni). Obie grupy pacjentów były obserwowane przez dwa sezony zakażeń RSV.

Tabela 21.

Wyniki dla porównania paliwizumab vs placebo dotyczące czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV w badaniu IMpact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 1002)	Placebo (N = 500)	MD [95%CI]	p	G
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	364,6	313,1	51,5	bd	Ś
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV/100 dzieci	36,4	62,6	-26,2	<0,001	Ś

OB – 150 dni.

7.1.2. Analiza w podgrupach

W badaniu IMpact-RSV w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek pacjentów w momencie włączenia do badania, wiek ciążowy oraz obecność lub brak dysplazji oskrzelowo-płucnej (Tabela 22). Zarówno w podgrupie wcześniaków bez BPD oraz dzieci z BPD obserwowano istotną statystycznie przewagę paliwizumabu względem placebo odnośnie do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (odpowiednio 78- i 38-procentowa redukcja). W podgrupie pacjentów, których wiek ciążowy wynosił ≤ 32 . tyg. raportowano istotną statystycznie 54-procentową redukcję ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji. W grupie dzieci urodzonych > 32 . tyg. ciąży 66-procentowa redukcja ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, nie osiągnęła progu istotności statystycznej. Nie stwierdzono jednak występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na wiek (≤ 6 . mies. i > 6 . mies., $p = 0,313$), jak również wiek ciążowy (≤ 32 . i > 32 . tyg. ciąży, $p = 0,651$), co oznacza, że korzyści związane z profilaktyką paliwizumabem odnośnie do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji dotyczą całej badanej populacji bez względu na wiek metrykalny, jak i wiek ciążowy.

Dostępne wyniki analizy *post-hoc* z badania IMpact-RSV w grupie wcześniaków bez BPD wykazały, że paliwizumab zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w każdej z podgrup wyodrębnionych ze względu na wiek ciążowy, a różnica ta w podgrupie dzieci urodzonych < 32 . tyg. ciąży osiągnęła poziom istotności statystycznej (Tabela 23).

Tabela 22.

Wyniki analizy w podgrupach dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji na podstawie badania IMpact-RSV

Podgrupa pacjentów	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	p dla interakcji	G
wiek ≤ 6 mies.	28/698 (4,0)	35/342 (10,2)	0,39 [0,24; 0,63]	NNT = 17 [11; 38]	bd	0,313	W
wiek > 6 mies.	20/304 (6,6)	18/158 (11,4)	0,58 [0,31; 1,06]	-0,05 [-0,10; 0,01]	bd		Ś

Podgrupa pacjentów	Paliwizumab b [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	p dla interakcji	G
wcześnieiki bez BPD	9/506 (1,8)	19/234 (8,1)	0,22 [0,10; 0,48]	NNT = 16 [10; 38]	<0,001	0,022	W
z BPD	39/496 (7,9)	34/266 (12,8)	0,62 [0,40; 0,95]	NNT = 21 [11; 386]	0,038		W
dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży	44/840 (5,2)	47/417 (11,3)	0,46 [0,31; 0,69]	NNT = 17 [11; 38]	bd	0,651	W
dzieci urodzone >32. tyg. ciąży	4/162 (2,5)	6/83 (7,2)	0,34 [0,10; 1,18]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd		Ś

OB – 150 dni.

Tabela 23.

Wyniki analizy w podgrupach (*post-hoc*) dla porównania paliwizumabu vs placebo u wcześniaków bez BPD w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji na podstawie badania IMPact-RSV

Podgrupa (wiek ciąży)	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
<28	1/53 (1,9)	1/17 (5,9)	0,32 [0,02; 4,86]	-0,04 [-0,16; 0,08]	NS	Ś
<29	2/102 (2,0)	4/40 (10,0)	0,20 [0,04; 1,03]	-0,08 [-0,18; 0,02]	NS	Ś
<32 ^a	5/273 (1,8)	8/121 (6,6)	0,28 [0,09; 0,83]	NNT = 21 [11; 1324]	bd	Ś
28–31	4/220 (1,8)	7/104 (6,7)	0,27 [0,08; 0,90]	-0,05 [-0,10; 0,002]	<0,05	Ś
29–30	0/117 (0,0)	1/53 (1,9)	0,15 [0,01; 3,68]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS	Ś
29–31	3/171 (1,8)	4/81 (4,9)	0,36 [0,08; 1,55]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	Ś
29–32	4/256 (1,6)	9/117 (7,7)	0,20 [0,06; 0,65]	NNT = 17 [9; 94]	<0,05	Ś
29–33	6/327 (1,8)	13/143 (9,1)	0,20 [0,08; 0,52]	NNT = 14 [9; 44]	<0,05	Ś
32–34	4/204 (2,0)	11/102 (10,8)	0,18 [0,06; 0,56]	NNT = 12 [7; 40]	<0,05	Ś
32–35	4/221 (1,8)	11/109 (10,1)	0,18 [0,06; 0,55]	NNT = 13 [8; 43]	<0,05	Ś
33–34	3/119 (2,5)	6/66 (9,1)	0,28 [0,07; 1,07]	-0,07 [-0,14; 0,01]	NS	Ś
33–35	3/136 (2,2)	6/73 (8,2)	0,27 [0,07; 1,04]	-0,06 [-0,13; 0,01]	NS	Ś

OB – 150 dni.

a) Obliczenia własne.

7.2. Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające zwiększonego podawania tlenu

W badaniu IMPact-RSV liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu raportowano jako wartość łączną oraz w przeliczeniu na 100 pacjentów.

Liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu przypadająca na 100 dzieci, była istotnie statystycznie mniejsza w grupie paliwizumabu w porównaniu z placebo (30,3 vs 50,6 dni; p <0,001) (Tabela 24).

Tabela 24.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu w badaniu IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 1002)	Placebo (N = 500)	MD [95%CI]	p	G
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	304	253	51	bd	Ś
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu/100 dzieci	30,3	50,6	-20,3	<0,001	Ś

OB – 150 dni.

7.3. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OAiIT²

Ryzyko wystąpienia oraz czas trwania ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia pacjenta na OAiIT, raportowano w badaniu IMPact-RSV.

Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiIT było niższe wśród pacjentów stosujących profilaktykę paliwizumabem (1,3%) w porównaniu z grupą placebo (3%), a obserwowana różnica była istotna statystycznie (RR = 0,43 [0,21; 0,90]; p = 0,026). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 25).

W grupie pacjentów stosujących paliwizumab odnotowano istotnie statystycznie wyższą łączną liczbę dni pobytu na OAiIT z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV przypadającą na 100 dzieci w grupie paliwizumabu w porównaniu do placebo (13,3 vs 12,7, p = 0,023) w grupie placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 25.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiIT na podstawie badania IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	NNT [95%CI]	p	G
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiIT	13/1002 (1,3)	15/500 (3)	0,43 [0,21; 0,90]	59 [30; 1949]	0,026	W

OB – 150 dni.

Tabela 26.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do łącznej liczby dni pobytu na OAiIT z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV na podstawie badania IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 1002)	Placebo (N = 500)	MD [95%CI]	p	G
Łączna liczba dni pobytu na OAiIT z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	133,6	63,5	70,1	bd	Ś

² W badaniu klinicznym raportowane jako przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej (*Intensive Care Unit*).

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 1002)	Placebo (N = 500)	MD [95%CI]	p	G
Łączna liczba dni pobytu na OAIIT z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV/100 dzieci	13,3	12,7	0,6	0,023	W

OB – 150 dni.

7.4. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej

W badaniu IMPact-RSV oceniano ryzyko oraz całkowity czas trwania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających stosowania wentylacji mechanicznej.

Konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej odnotowano u 0,7% pacjentów stosujących paliwizumab oraz u 0,2% pacjentów z grupy placebo, a różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RR = 3,49 [0,43; 28,31]; p = 0,282). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej (Tabela 27).

Łączna liczba dni stosowania wentylacji mechanicznej z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV przypadająca na 100 dzieci wynosiła 8,4 dni w grupie paliwizumabu w porównaniu do 1,7 dnia w grupie placebo, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 27.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej w badaniu IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	RD [95%CI]	p	G
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających stosowania wentylacji mechanicznej	7/1002 (0,7)	1/500 (0,2)	3,49 [0,43; 28,31]	0,005 [-0,001; 0,01]	0,282	§

OB – 150 dni.

Tabela 28.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do liczby dni zakażenia RSV wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej w badaniu IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 1002)	Placebo (N = 500)	MD [95%CI]	p	G
Całkowita liczba dni zakażenia RSV wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej	83,7	8,3	75,4	bd	§
Całkowita liczba dni zakażenia RSV wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej /100 dzieci	8,4	1,7	6,7	0,211	§

OB – 150 dni.

7.5. Hospitalizacje

Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę raportowano w badaniach IMPact-RSV oraz Tavsus 2014. Dodatkowo w badaniu IMPact-RSV oceniano ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych

(*respiratory hospitalization*) oraz z przyczyn oddechowych niezwiązanych z RSV. W badaniu Tavsus 2014 oceniano ryzyko hospitalizacji niezwiązanej z RSV.

W badaniu IMpact-RSV w grupie paliwizumabu w porównaniu z grupą placebo istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę (24,4% vs 30,6%; $p = 0,011$) oraz ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych ogółem (16,1% vs 21,8%; $p = 0,008$). Z kolei w badaniu Tavsus 2014 ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę było istotnie statystycznie mniejsze w grupie paliwizumabu w porównaniu z grupą kontrolną podczas pierwszego sezonu obserwacji – tj. w czasie stosowania profilaktyki paliwizumabem (2,6% vs 29,3%; $RR = 0,09 [0,01; 0,64]$), natomiast w drugim sezonie obserwowano tendencję na korzyść grupy badanej, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami była mniejsza i nie osiągnęła progu istotności statystycznej (12,8% vs 26,8%, $RR = 0,48 [0,18; 1,25]$).

Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupą paliwizumabu a grupą kontrolną odnośnie do ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych niezwiązanych z RSV (IMpact-RSV), jak również ryzyka hospitalizacji niezwiązanej z RSV (Tavsus 2014).

W badaniu IMpact-RSV, w grupie dzieci stosujących paliwizumab w porównaniu z grupą placebo obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni hospitalizacji bez względu na przyczynę (191 dni vs 242 dni, $p = 0,005$) oraz zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych (124,4 dni vs 180,3 dni, $p = 0,004$). Odnotowano również zmniejszenie liczby dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych niezwiązanych z RSV, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (88 dni vs 117,7 dni, $p = 0,369$). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 29.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs grupa kontrolna w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji

Badanie	OB [dni]	Paliwizumab [n/N (%)]	Grupa kontrolna ^a [n/N (%)]	RR [95%CI]/	NNT/RD [95%CI]	p	G
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę							
IMpact-RSV	150	244/1002 (24,4)	153/500 (30,6)	0,80 [0,67; 0,94]	NNT = 17 [10; 71]	0,011	W
Tavsus 2014	pierwszy sezon ^b	1/39 (2,6)	12/41 (29,3)	0,09 [0,01; 0,64]	NNT = 4 [3; 9]	bd	W
	drugi sezon ^b	5/39 (12,8)	11/41 (26,8)	0,48 [0,18; 1,25]	-0,14 [-0,31; 0,03]	bd	N
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych							
IMpact-RSV	150	161/1002 (16,1)	109/500 (21,8)	0,74 [0,59; 0,92]	NNT = 18 [10; 69]	0,008	W
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, niezwiązanej z RSV							
IMpact-RSV	150	130/1002 (13)	72/500 (14,4)	0,90 [0,69; 1,18]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,470	Ś
Ryzyko hospitalizacji niezwiązanej z RSV							
Tavsus 2014	pierwszy sezon ^b	1/39 (2,6)	2/41 (4,8)	0,53 [0,05; 5,57]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,62	N
	drugi sezon ^b	5/39 (12,8)	1/41 (2,4)	5,26 [0,64; 43]	0,10 [-0,01; 0,22]	0,1	N

a) W badaniu IMpact-RSV pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej stosowali placebo, natomiast w badaniu Tavsus 2014 w grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji.

b) Pacjenci w grupie badanej stosowali paliwizumab przez jeden sezon zakażeń RSV (5 dawek, podawanych co 30 dni). Obie grupy pacjentów były obserwowane przez dwa sezony zakażeń RSV.

Tabela 30.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji w badaniu IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 1002)	Placebo (N = 500)	MD [95%CI]	p	G
Hospitalizacje bez względu na przyczynę					
Liczba dni hospitalizacji	1915,6	1210,9	704,7	bd	Ś
Liczba dni hospitalizacji/100 dzieci	191	242	-51	0,005	W
Hospitalizacje z przyczyn oddechowych					
Liczba dni hospitalizacji	1246,7	901,6	345,1	bd	Ś
Liczba dni hospitalizacji/100 dzieci	124,4	180,3	-55,9	0,004	W
Hospitalizacje z przyczyn oddechowych, niezwiązane z RSV					
Liczba dni hospitalizacji	882	588,5	293,5	bd	Ś
Liczba dni hospitalizacji/100 dzieci	88	117,7	-29,7	0,369	Ś

OB – 150 dni.

7.6. Bezpieczeństwo

7.6.1. Zdarzenia niepożądane

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych były raportowane w badaniu IMPact-RSV.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było porównywalne w obu badanych grupach, a różnica w odsetkach pacjentów, u których występowały AEs nie była istotna statystycznie ($p = 0,778$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą profilaktykę paliwizumabem a grupą placebo, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jak również AEs prowadzących do przerwania leczenia. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem było porównywalne w obu grupach ($RR = 0,87 [0,75; 1,02]$ i $RR = 1,62 [0,53; 4,95]$).

Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia kataru ($RR = 1,23 [1,02; 1,48]$) oraz łagodnego lub umiarkowanego wzrostu poziomu AlAT ($RR = 2,25 [1,05; 4,79]$).

W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.6).

Tabela 31.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych w badaniu IMpact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	RD [95%CI]	p	G
AEs	961/1002 (95,9)	482/500 (96,4)	0,99 [0,97; 1,02]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,778	W
AEs związane z leczeniem	110/1002 (11)	50/500 (10)	1,10 [0,80; 1,51]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
AEs prowadzące do przerwania leczenia	5/1002 (0,5)	1/500 (0,2)	2,50 [0,29; 21,30]	0,003 [-0,003; 0,01]	bd	Ś
SAEs	298/1002 (29,7)	170/500 (34)	0,87 [0,75; 1,02]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd	W
SAEs związane z leczeniem	13/1002 (1,3)	4/500 (0,8)	1,62 [0,53; 4,95]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd	Ś

OB – 150 dni.

7.6.2. Zgony

W badaniu IMpact-RSV odnotowano łącznie 9 zgonów, z których 4 wystąpiły w grupie paliwizumabu (0,4%), a 5 wśród pacjentów stosujących placebo (1%). Spośród wszystkich zgonów jeden w grupie placebo został uznany za związany z podaniem badanej interwencji, natomiast jeden w grupie stosującej paliwizumab został uznany za związany z RSV. W badaniu Tavsus 2014 nie odnotowano natomiast żadnych zgonów (Tabela 32).

Tabela 32.
Wyniki dla porównania paliwizumabu z grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka zgonu

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Grupa kontrolna ^a [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p	G
IMpact-RSV						
Zgony ogółem	4/1002 (0,4)	5/500 (1)	0,40 [0,11; 1,48]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,169	Ś
Zgony związane z podaniem badanej interwencji	0/1002 (0)	1/500 (0,2)	0,17 [0,01; 4,08]	0,002 [-0,01; 0,003]	bd	Ś
Zgony związane z RSV	1/1002 (0,1)	0/500 (0)	1,50 [0,06; 36,72]	0,001 [-0,003; 0,005]	bd	Ś
Tavsus 2014						
Zgony ogółem	0/39 (0)	0/41 (0)	nd	nd	bd	N

OB – 150 dni w badaniu IMpact-RSV, dwa sezony zakażeń RSV w badaniu Tavsus 2014.

a) W badaniu IMpact-RSV pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej stosowali placebo, natomiast w badaniu Tavsus 2014 w grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji.

7.6.3. Utrata z badania

W badaniu IMpact-RSV odnotowano 15 przypadków utraty z badania. W obu grupach odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, wynosił 1%.

Badania Tavsus 2014 nie ukończyło 3 pacjentów – dwóch w grupie stosującej profilaktykę i 1 pacjent z grupy, która profilaktyki nie otrzymywała. Nie podano przyczyn utraty pacjentów (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki dla porównania paliwizumabu z grupą kontrolną w odniesieniu do utraty pacjentów z badania

Badanie	Paliwizumab [n/N (%)]	Grupa kontrolna ^a [n/N (%)]	RR [95%CI]/	RD [95%CI]	p	G
IMpact-RSV	10/1002 (1)	5/500 (1)	1,00 [0,34; 2,90]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Tavsu 2014	2/39 (5,1)	1/41 (2,4)	2,10 [0,20; 22,27]	0,03 [-0,06; 0,11]	bd	N

OB – 150 dni w badaniu IMpact-RSV, dwa sezony zakażeń RSV w badaniu Tavsu 2014.

a) W badaniu IMpact-RSV pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej stosowali placebo, natomiast w badaniu Tavsu 2014 w grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji.

8. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ – ANALIZA PORÓWNAWCZA

Analizę efektywności rzeczywistej paliwizumabu w populacjach docelowych przeprowadzono w oparciu o wyniki 7. badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, zidentyfikowanych w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. We wszystkich zidentyfikowanych pracach dokonano oceny skuteczności, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano jedynie w dwóch badaniach (Chi 2014, Pedraz 2003).

8.1. Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji

Częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji była oceniana w 6. badaniach zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej.

Dzieci ≤32. tyg. ciąży

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD raportowano w dwóch pracach (Chi 2014, Grimaldi 2007). W największej pod względem liczebności (>200 pacjentów) pracy, czyli w badaniu Grimaldi 2007, obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji w grupie otrzymujących profilaktykę paliwizumabem ($p < 0,001$). Z kolei w drugiej pracy nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami, co jednak może wynikać ze zbyt małej liczebności próby (Tabela 34).

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD raportowano w czterech pracach (Chi 2014, Hervas 2012, Pedraz 2003, Prais 2016). Wyniki pracy Pedraz 2003, największego pod względem liczebności (ok 3,5 tys. pacjentów) oraz najbardziej reprezentatywnego badania zrealizowanego w Hiszpanii, obejmującego łącznie 4 sezony zakażeń RSV (2 sezony PLV i 2 sezony BPP), wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem (RR = 0,30 [0,23; 0,38]; NNT = 11 [9; 14]). Wyniki pozostałych doniesień naukowych są spójne z rezultatami pracy Pedraz 2003 (Tabela 34).

Ponadto w dwóch pracach (Pedraz 2003, Hervas 2012) przedstawiono wyniki odnoszące się do długości hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD. Wyniki największego i najbardziej reprezentatywnego badania czyli pracy Pedraz 2003 wskazują istotną statystycznie przewagę profilaktyki paliwizumabem w zakresie zmniejszenia liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV ($p < 0,01$) (Tabela 36). Zaś wyniki drugiej pracy Hervas 2012 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (Tabela 36).

Dzieci ≤28. tyg. ciąży

W dwóch pracach podano wyniki uwzględniające podgrupę dzieci ≤28. tyg. ciąży (Chi 2014, Pedraz 2013). W populacji bez BDP dla podgrupy dzieci urodzonych ≤28. tyg. ciąży dane pochodzą wyłącznie z pracy Chi 2014, jednakże ze względu na zbyt małą liczebność próby uzyskane wyniki nie mają wystarczającej mocy statystycznej do wnioskowania o różnicach pomiędzy grupami.

W populacji dzieci urodzonych ≤28. tyg. ciąży z/bez BPD wyniki największego i najbardziej reprezentatywnego badania (Pedraz 2003) wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV w grupie dzieci otrzymujących profilaktykę paliwizumabem (RR = 0,42 [0,27; 0,65]; NNT = 14 [9; 33]; p<0,0001). Wyniki pracy Chi 2014 dotyczące dzieci urodzonych ≤28. tyg. ciąży z/bez BPD są spójne z rezultatami pracy Pedraz 2003 (Tabela 34).

Dzieci z BPD

W trzech pracach podano wyniki uwzględniające wyłącznie dzieci z BPD (Pedraz 2003, Grimaldi 2004, Chi 2014). Wyniki wszystkich badań cechują się dużą spójnością zarówno w zakresie kierunku, jak również wielkości efektu zdrowotnego, wskazując, że zastosowanie profilaktyki paliwizumabem w tej subpopulacji związane było z wyraźną redukcją odsetka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji. W największym badaniu (Pedraz 2003) obserwowano niespełna 4-krotną redukcję ryzyka wspomnianych zdarzeń (RR = 0,28 [0,14; 0,58], NNT = 8 [5; 23], p<0,007) (Tabela 35).

Tabela 34.
Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	p
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)	Sezon	BPD (%)	n/N (%)			
Wcześnieiki bez BPD											
Grimaldi 2007	5 sezonów (2 PLV i 3 BPP)	≤30	2002–2003	0%	0/38 (0%) ^a	1999–2000		3/21 (14,3%)	0,08 [0,004; 1,49]	-0,14 [-0,30; 0,01]	<0,0001 ^c
						2000–2001	0%	8/48 (16,7%)	0,07 [0,004; 1,24]	NNT = 6 [4; 19]	
			2003–2004		1/50 (2,0%) ^b	2001–2002		5/49 (10,2%)	0,20 [0,02; 1,62]	-0,08 [-0,18; 0,01]	
Chi 2014	6 mies.	≤28	2011–2013	0%	0/27 (0%)	2000–2008	0%	3/26 (11,5%)	0,14 [0,01; 2,54]	-0,12 [0,25; 0,02]	0,22
	12 mies.	≤28	2011–2013	0%	1/27 (3,7%)	2000–2008	0%	3/26 (11,5%)	0,32 [0,04; 2,89]	-0,08 [-0,22; 0,06]	0,58
Wcześnieiki z/bez BPD											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	bd	12/581 (2,1%) ^d	1995–2006	bd	23/193 (11,9%)	0,17 [0,09; 0,34]	NNT = 11 [7; 20]	<0,0001
Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3%	76/1919 (4,0%)	1998–2000	4,8%	210/1583 (13,3%)	0,30 [0,23; 0,38]	NNT = 11 [9; 14]	IS
Pedraz 2003	2 sezony	29–32	2000–2002	bd	30/1170 (2,6%)	1998–2000	bd	129/1297 (9,9%)	0,26 [0,17; 0,38]	NNT = 14 [11; 19]	<0,0000
Pedraz 2003	2 sezony	≤28	2000–2002	bd	40/739 (5,4%)	1998–2000	bd	32/246 (13,0%)	0,42 [0,27; 0,65]	NNT = 14 [9; 33]	<0,0001
Prais 2016	≤2 r.ż.	<29	2001–2003	53%	2/30 (6,7%)	bd	bd	bd	nd	nd	nd
Chi 2014	6 mies.	≤28	2011–2013	75%	1/108 (<1%)	2000–2008	75,5%	11/106 (10,4%)	0,09 [0,01; 0,68]	NNT = 11 [7; 30]	0,007
	12 mies.	≤28	2011–2013	75%	4/108 (3,7%)	2000–2008	75,5%	17/106 (16%)	0,23 [0,08; 0,66]	NNT = 9 [5; 23]	0,005

G: Średni

a) 29 pacjentów otrzymało PLV. Sezon 2003–2004 vs 1999–2000, RR = 0,10 [0,01; 1,93], RD = -0,14 [-0,30; 0,02], p = bd. Sezon 2003–2004 vs 2000–2001, RR = 0,10 [0,01; 1,61], NNT = 6 [4; 20], p = bd.

b) 41 pacjentów otrzymało PLV. RR = 0,24 [0,03; 1,96], RD = -0,08 [-0,17; 0,02], p = bd.

c) W odniesieniu do 2 sezonów profilaktyki PLV vs 3 sezonów BPP.

d) 4 pacjentów nie otrzymało profilaktyki PLV, 2 pacjentów miało otrzymać PLV w ciągu kolejnych dni, natomiast 2 pozostałych otrzymało pojedynczą dawkę PLV 48 godzin wcześniej.

Tabela 35.

Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: BPD)

Badanie	OB	Paliwizumab		Brak profilaktyki		RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	p
		Sezon	n/N (%)	Sezon	n/N (%)			
Dzieci z BPD								
Pedraz 2003	2 sezony	2000–2002	12/217 (5,5%)	1998–2000	14/71 (19,7%)	0,28 [0,14; 0,58]	NNT = 8 [5; 23]	<0,007
Grimaldi 2004	3 sezony (2 PLV i 1 BPP)	2000–2001	2/17 (11,8%) ^a	1999–2000	12/26 (46,3%)	0,25 [0,07; 1,00]	NNT = 3 [2; 11]	<0,01
		2001–2002	1/26 (3,8%) ^b	1999–2000	12/26 (46,3%)	0,08 [0,01; 0,60]	NNT = 3 [2; 5]	<0,01
Chi 2014	6 mies.	2011-2013	2/100 (2,0%)	2000–2008	10/101 (9,9%)	0,20 [0,05; 0,90]	NNT = 13 [7; 69]	0,039
	12 mies.	2011-2013	4/100 (4,0%)	2000–2008	17/101 (16,8%)	0,24 [0,08 ; 0,68]	NNT = 8 [5; 22]	0,006

G: Średni

a) 16 pacjentów otrzymało PLV. RR = 0,27 [0,07; 1,06], NNT = 3 [2; 12], p = bd.

b) 23 pacjentów otrzymało PLV. RR = 0,09 [0,01; 0,67], NNT = 3 [2; 5], p = bd.

Tabela 36.

Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab				Brak profilaktyki				p
			Sezon	N	% BPD	Mediana [IQR]	Sezon	N	% BPD	Mediana [IQR]	
Wcześnieiki z/bez BPD											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	581	bd	6 [4,75–7] dni	1995–2006	193	bd	8 [5–11] dni	NS
Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	1919	11,3%	6 [4–9] dni	1998–2000	1583	4,8%	8 [5–11] dni	<0,01

G: Średni

8.2. Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAiT³

Ryzyko powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiT oceniano w dwóch badaniach (Hervas 2012, Pedraz 2003) zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej, uwzględniających populację dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD. Wyniki największego i najbardziej reprezentatywnego badania czyli pracy Pedraz 2003 wskazują na istotną statystycznie przewagę profilaktyki paliwizumabem nad brakiem profilaktyki w zakresie redukcji ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiT (RR = 0,22 [0,11; 0,47], NNT = 62 [42; 118]) (Tabela 37). Wyniki pracy Hervas 2012 są spójne z wynikami pracy Pedraz 2003 (Tabela 37).

8.3. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej

Ryzyko powikłań zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej oceniano w dwóch badaniach (Hervas 2012, Pedraz 2003) zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej, w których uwzględniono populację dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD. Wyniki największego i najbardziej reprezentatywnego badania czyli pracy Pedraz 2003 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 38). Z kolei w badaniu Hervas 2012 obserwowano wprawdzie istotnie statystycznie niższe ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem w porównaniu z grupą BPP (RR = 0,08 [0,01; 0,74], $p < 0,001$), aczkolwiek z uwagi na niską liczbę zdarzeń uzyskany wynik cechuje się niską precyzją i w związku z tym obarczony jest niepewnością (Tabela 38).

³ W badaniach klinicznych raportowane jako przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej (*Intensive Care Unit*).

Tabela 37.
Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiT (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
			Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
Wcześnieiki z/bez BPD											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	bd	2/581 (<1%)	1995–2006	bd	6/193 (3,1%)	0,11 [0,02; 0,54]	NNT = 37 [20; 371]	<0,01
Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3%	9/1919 (<1%)	1998–2000	4,8%	33/1583 (2,1%)	0,22 [0,11; 0,47]	NNT = 62 [42; 118]	bd
Pedraz 2003^a	2 sezony	≤32	2000–2002	bd	9/71 (13%)	1998–2000	bd	33/161 (20%)	0,62 [0,31; 1,22]	-0,08 [-0,18; 0,02]	NS

G: Średni

a) W odniesieniu do pacjentów RSV pozytywnych.

Tabela 38.
Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
			Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
Wcześnieiki z/bez BPD											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	bd	1/581 (<1%)	1995–2006	bd	4/193 (2,1%)	0,08 [0,01; 0,74]	-0,02 [-0,04; 0,001]	<0,001
Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3%	8/1919 (<1%)	1998–2000	4,8%	13/1583 (<1%)	0,51 [0,21; 1,22]	-0,004 [-0,01; 0,001]	bd
Pedraz 2003^a	2 sezony	≤32	2000–2002	bd	8/71 (11%)	1998–2000	bd	13/161 (8%)	1,40 [0,61; 3,22]	0,03 [-0,05; 0,12]	NS

G: Średni

a) W odniesieniu do pacjentów RSV pozytywnych.

8.4. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu

Ryzyko powikłań zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu oceniano w jednej pracy (Hervas 2012) uwzględniającej populację dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD, w której obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem (RR = 0,30 [0,13; 0,70], NNT = 26 [14; 185]) (Tabela 39). Należy podkreślić, iż badanie Hervas 2012 (obok badania Pedraz 2003) to jedno z największych pod względem liczebności badań (blisko 800 pacjentów) zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej, które zostało przeprowadzone na terenie Europy (Hiszpania), z okresem obserwacji obejmującym kilka sezonów zakażeń RSV występujących w latach 1995–2006.

8.5. Hospitalizacje

Ryzyko hospitalizacji z powodów innych niż ciężkie powikłania zakażenia RSV oceniano w trzech pracach (Hervas 2012, Prais 2016, Pedraz 2003) zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej, uwzględniających populację dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD.

Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę oceniano w trzech badaniach (Hervas 2012, Korbal 2003, Prais 2016). W badaniach Hervas 2012 i Prais 2016 obserwowano znamienne niższy odsetek hospitalizacji w grupie objętej profilaktyką. W badaniu Hervas 2012 obejmującym ponad 700 pacjentów ryzyko hospitalizacji było około 4 razy niższe niż w grupie nieotrzymującej profilaktyki (RR = 0,27 [0,17; 0,41], NNT = 7 [5; 11]). Z kolei w niewielkiej, pod względem liczebności, pracy Prais 2016 w grupie paliwizumabu po zastosowaniu profilaktyki obserwowano 2-krotną redukcję ryzyka powyższych zdarzeń. Również w badaniu Korbal 2003 w grupie otrzymującej paliwizumab obserwowano zmniejszenie ryzyka hospitalizacji, jednakże najpewniej z uwagi na małą liczebność próby, różnica ta nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 40).

Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych oceniano w jednym badaniu (Korbal 2003), w którym obserwowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wspomnianego punktu końcowego (Tabela 40).

Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV oceniano w dwóch badaniach (Hervas 2012, Pedraz 2003). Wyniki największego i najbardziej reprezentatywnego badania (Pedraz 2003) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Z kolei w pracy Hervas 2012 obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV w grupie otrzymujących profilaktykę paliwizumabem (RR = 0,39 [0,21; 0,73], NNT = 19 [11; 91] $p < 0,01$) (Tabela 40).

Dodatkowo w pracy Prais 2016 raportowano znamienne statystycznie zmniejszenie średniej liczby dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych (MD = -1,80 [-2,82; -0,78], p = 0,03).

Tabela 39.

Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
			Sezon	%BPD	n/N (%)	Sezon	%BPD	n/N (%)			
Wcześnieiki z/bez BPD											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	bd	10/581 (1,7%)	1995–2006	bd	11/193 (5,6%)	0,30 [0,13; 0,70]	26 [14; 185]	<0,0001

G: Średni

Tabela 40.

Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w populacji wcześniaków (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	p
			Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę											
Prais 2016	≤2 r.ż.	<29 z/bez BPD	2001–2003	53%	10/30 (33,3%)	2000–2001	39%	23/33 (69,9%)	0,48 [0,27; 0,83]	NNT= 3 [2; 8]	0,001
Hervas 2012	bd	≤32 z/bez BPD	1995–2006	bd	32/581 (5,5%)	1995–2006	bd	40/193 (20,7%)	0,27 [0,17; 0,41]	NNT = 7 [5; 11]	bd
Korbal 2003	1 sezon	≤32 z/bez BPD	bd	18%	8/27 (29,6%)	1999–2001	25%	11/27 (40,7%)	0,73 [0,35; 1,52]	-0,11 [-0,36; 0,14]	bd
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych											
Korbal 2003	1 sezon	≤32 z/bez BPD	bd	18%	3/27 (11,1%)	1999–2001	25%	8/27 (29,6%)	0,38 [0,11; 1,26]	-0,19 [-0,39; 0,02]	bd
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanej z RSV											
Pedraz 2003	2 sezony	≤32 z/bez BPD	2000–2002	11,3%	100/1919 (5,2%)	1998–2000	4,8%	107/1583 (6,8%)	0,77 [0,59; 1,00]	-0,02 [-0,03; 0,0004]	bd
Hervas 2012	bd	≤32 z/bez BPD	1995–2006	bd	20/581 (3,4%)	1995–2006	bd	17/193 (8,8%)	0,39 [0,21; 0,73]	NNT = 19 [11; 91]	<0,01

G: Średni

a) W odniesieniu do pacjentów hospitalizowanych co najmniej raz w powodu choroby dolnego odcinka układu oddechowego.

b) W odniesieniu do pacjentów z RSV negatywnym, których hospitalizowano co najmniej raz z powodu choroby dolnego odcinka układu oddechowego.

Tabela 41.
Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			MD [95%]	p		
			Sezon	N	% BPD	Średnia (SD)	Sezon	N			% BPD	Średnia (SD)
Wcześnieiki z/bez BPD												
Prais 2016	≤2 r.ż.	<29	2001–2003	30	53%	4,6 (1,8)	2000–2001	33	39%	6,4 (2,3)	-1,80 [-2,82; -0,78]	0,03

G: Średni

8.6. Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych raportowano w trzech pracach (Korbal 2003, Pedraz 2003, Chi 2014).

W badaniu Pedraz 2003 odnotowano łącznie 28 zgonów, z czego 6 zdarzeń wystąpiło w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem, a pozostałe 22 w grupie kontrolnej. Wyniki analizy statystycznej wskazują na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie paliwizumabu (RR = 0,22 [0,09; 0,55], NNT = 93 [59; 223]). Jednocześnie w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem nie odnotowano zgonów z powodu zakażeń RSV, zaś w grupie kontrolnej odnotowano 1 taki przypadek (RR = 0,27 [0,01; 6,75]) (Tabela 42). Dane na temat śmiertelności raportowano także w badaniu Korbal 2003, w którym odnotowano jedno takie zdarzenie w grupie dzieci bez profilaktyki (zgon w przebiegu posocznicy bakteryjnej).

W badaniu Chi 2014 odnotowano pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych, spośród których jedynie 2 zdarzenia miały charakter poważny i były to: drażliwość występująca u jednego dziecka urodzonego ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD oraz gorączka u dziecka z populacji z BPD. Żadne z raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych nie było podstawą do zaprzestania podawania paliwizumabu (Rozdz. A.6).

Tabela 42.
Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka zgonu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Punkt końcowy	Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
				Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
Wcześnieiki z/bez BPD												
Zgony ogółem	Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3%	6/1919 (<1%) ^a	1998–2000	4,8%	22/1583 (1,4%)	0,22 [0,09; 0,55]	NNT = 93 [59; 223]	bd
	Korbal 203	1 sezon	≤32	bd	18%	0/27 (0%)	1999-2001	25%	1/27 (3,7%)	0,33 [0,01; 7,84]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd
Zgony z powodu zakażenia RSV	Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3%	0/1919 (0%)	1998–2000	4,8%	1/1583 (<1%)	0,27 [0,01; 6,75]	-0,00 [-0,002; 0,001]	bd

G: Średni

a) Żaden ze zgonów nie był związany z profilaktyką paliwizumabem.

9. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ – ANALIZA OPISOWA

Analizę efektywności rzeczywistej paliwizumabu w populacjach docelowych przeprowadzono w oparciu o wyniki 25. badań obserwacyjnych jednoramiennych lub porównawczych z których uwzględniono tylko jedno ramię (PLV), zidentyfikowanych w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. We wszystkich zidentyfikowanych pracach dokonano oceny skuteczności, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano w 12 pracach.

9.1. Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji

Częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji była oceniana w 19 badaniach zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej.

Dzieci ≤32. tyg. ciąży

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD raportowano w sześciu pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV mieścił się w zakresie od 0 do 3,9%. W największym pod względem liczebności badaniu (>800 pacjentów), czyli pracy Farber 2016, obejmującej okresem obserwacji 3 sezony zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych wynosił 3,1%.

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD raportowano w jedenastu pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV mieścił się w zakresie od 1,1% do 11,2%. W największym pod względem liczebności badaniu (>7 500 pacjentów), czyli pracy Frogel 2008, opisującej wyniki amerykańskiego rejestru *Palivizumab Outcomes Registry*, obejmującej okresem obserwacji 4 sezony zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych wynosił 1,8%.

Ponadto w 5 pracach przedstawiono dane odnośnie długości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD średnia liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV oszacowana na podstawie rejestru CARESS wynosiła 6,7 dni, natomiast mediana liczby dni hospitalizacji w badaniu PROTECT wynosiła 8,3 dnia. Łączna liczba dni hospitalizacji dla 26 hospitalizowanych pacjentów z badania Farber 2016 wynosiła 138 dni. Z kolei w populacji dzieci ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD mediana liczby dni hospitalizacji w badaniu Oncel 2013 wynosiła 12 dni, a średnia liczba dni hospitalizacji w badaniu Sorrentino 2000 wynosiła 6–14,8 w zależności od grupy wiekowej.

Dzieci ≤28. tyg. ciąży

W trzech pracach podano wyniki uwzględniające podgrupę dzieci ≤28. tyg. ciąży. W populacji bez BDP dla podgrupy dzieci urodzonych ≤28. tyg. ciąży dane pochodzą wyłącznie z pracy Lacaze-Masmonteil 2002, gdzie odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu RSV wynosił 2,6%. Z kolei dane dla populacji dzieci urodzonych ≤28. tyg. z/bez BPD, pochodzące z prac Sorrentino 2000 i Lacaze-Masmonteil 2002, wskazują na odpowiednio 3,4% i 5,8%. Średnia liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w podgrupie dzieci urodzonych ≤28. tyg. z/bez BPD w pracy Sorrentino 2000 wynosiła 6 dni.

Dzieci z BPD

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji, w populacji dzieci z BPD raportowano w szesnastu pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV mieścił się w zakresie od 0% do 28,9%. Należy jednak zauważyć, iż najwyższy, odsetek zaobserwowano w pracy Singleton 2003, która była dedykowana ocenie skuteczności profilaktyki paliwizumabem populacji dzieci zamieszkującej tereny Alaski (populacji szczególnie obciążonej ryzykiem zakażeń RSV). W największym pod względem liczebności badaniu (>4 000 pacjentów), czyli pracy Frogel 2008, obejmującej okresem obserwacji 4 sezony zakażeń RSV, odsetek hospitalizowanych pacjentów wynosił 2,4%.

W 5 pracach raportowano przedstawiono dane odnośnie długości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Średnia liczba dni hospitalizacji wynosiła 5 do 13,7 dni.

Tabela 43.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)
Wcześnieiki bez BPD					
Henckel 2004	3 sezony	≤32	1999–2002	0	2/75 (2,7)
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	0	0/42 (0) ^b
				0	0/38 (0) ^c
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤32	1999/2000	0	3/89 (3,4)
		29–32		0	2/51 (3,9)
		≤28		0	1/38 (2,6)
Oh 2002	1 sezon	≤32	1999/2000	0	4/324 (1,2)
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	0	6/285 (2,1)
Farber 2016	3 sezony	29–32	2012–2015	0	26/843 (3,1)
Wcześnieiki z/bez BPD					
Krilov 2014	6 sezonów	≤32	2003–2009	bd	51/455 (11,2)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)
Resch 2006	2 sezony	29–32	2001–2003	15,6	3/90 (3,3)
Klimek 2009	4 sezony	≤ 32	2004–2008	23,6	2/55 (3,6) ^a
				25,5	0/51 (0) ^b
Oncel 2013	1 sezon	≤ 32	2011/2012	17,9	6/252 (2,4)
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤ 32	1999/2000	79,8	34/440 (7,7)
		29–32		72,0	19/182 (10,4)
		≤ 28		85,3	15/258 (5,8)
Oh 2002	1 sezon	≤ 32	1999/2000	15,6	8/384 (2,1)
Sorrentino 2000 (Palivizumab Study Group)	1 sezon	< 32	1998/1999	31,0	27/1056 (2,6)
		28–31		17,1	12/611 (2,0)
		< 28		50,1	15/445 (3,4)
Frogel 2008(Palivizumab Outcomes Registry)	4 sezony	< 32	2000/2001	38,8 ^c	43/949 (4,5)
			2001/2002	bd	bd (1,7)
			2002/2003	bd	bd (1,6)
			2003/2004	bd	bd (1,1)
			2000–2004	bd	143/7786 (1,8)
Lacaze-Masmonteil 2004	1 sezon	≤ 32	2000/2001	bd	19/376 (5,1) ^d
Romero 2003 (Palivizumab Study Group)	1 sezon	< 32	1999/2000	bd	46/1446 (3,2)
Winchester 2002	2 sezony	< 32	2000-2002	bd	bd (3,8)

G: Niski

a) Wynik dla okresu pomiędzy dawkami leku i do 28 dni od zakończenia profilaktyki.

b) Wynik dla okresu 1 do 12 mies. od zakończenia profilaktyki.

c) Dane dla N = 986 pacjentów.

d) Z powodu zakażenia RSV hospitalizowano 23/376 (6,1%) pacjentów, przy czym 4 z nich przed rozpoczęciem profilaktyki PLV.

Tabela 44.

Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤ 41	1999/2000	36/400 (9)
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤ 35	1999/2000	1/71 (1,4)
Han 2015	1 sezon	≤ 35	2007/2008	7/90 (7,8)
Oh 2002	1 sezon	bd	1999/2000	5/95 (5,3)
		≤ 32		4/60 (6,7)
Frogel 2008 (Palivizumab Outcomes Registry)	4 sezony	bd	2000/2001	28/482 (5,8)
			2001/2002	bd (2,2)
			2002/2003	bd (1,9)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
			2003/2004	bd (1,8)
			2000–2004	104/4329 (2,4)
Turti 2012	1 sezon	bd	2009/2010	0/46 (0)
Krilov 2014	6 sezonów	bd	2003–2009	58/384 (15,1)
Henckel 2004	3 sezony	bd	1999–2000	11/151 (7,3)
Winchester 2002	2 sezony	bd	2000–2002	bd (6)
Singleton 2003	3 sezony	bd	1998–2001	24/83 (28,9)
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	2/13 (15,4) ^a 0/13 (0) ^b
Navér 2004	2 sezony	bd ^c	2000–2002	10/204 (4,9) ^d
Oncel 2013	1 sezon	≤32	2011/2012	3/45 (6,7)
Sorrentino 2000 (Palivizumab Study Group)	1 sezon	bd	1998/1999	16/403 (4,0)
Romero 2003 (Palivizumab Study Group)	1 sezon	bd	1999/2000	31/795 (3,9)
Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	3/75 (4,0) ^e

G: Niski

a) Wynik dla okresu pomiędzy dawkami leku i do 28 dni od zakończenia profilaktyki.

b) Wynik dla okresu 1 do 12 mies. od zakończenia profilaktyki.

c) Dzieci poddane hospitalizacji były urodzone w wieku ciążowym 24–30 tyg.

d) niespójny opis wyników, w ramach tej samej pracy opisywano 11 pacjentów z hospitalizacją z powodu zakażenia RSV.

Tabela 45.

Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			
			Sezon	N	% BPD	Średnia (SD)
Wcześnieiki bez BPD						
CARESS	5 sezonów	≤32	2006–2011	62	0	6,7 (5,4)
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	3	0	8,3 (9–35,5) ^a
Farber 2016	3 sezony	29–32	2012–2015	26	0	138 ^b
Wcześnieiki z/bez BPD						
Oncel 2013	1 sezon	≤32	2011/2012	1	50	12 (5–23) ^a
Sorrentino 2000 (Palivizumab Study Group)	1 sezon	28–31	1998/1999	12	bd	14,8 (22,8)
		<28		15	bd	6 (2,6)

G: Niski

a) Mediana (zakres).

b) Łączna liczba dni hospitalizacji dla 843 pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę PLV (0,16 dnia/dziecko).

Tabela 46.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	N	Średnia (SD)
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999-2000	6	5 (bd)
Han 2015	1 sezon	≤35	2007/2008	7	11 (5,5)
Singleton 2003	3 sezony	≤32	3 sezony	bd	10,9 (bd)
Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	3	13,7 (6,5)
CARESS	7 sezonów	bd	2005–2012	bd	10,1 (11,4)

G: Niski

9.2. Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAiIT

Dzieci ≤32. tyg. ciąży

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OAiIT, w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD raportowano w 4 pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OAiIT mieścił się w zakresie od 0 do 0,7%. W największym pod względem liczebności badaniu (>5 000 pacjentów), czyli pracy CARESS, obejmującej okresem obserwacji 5 sezonów zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych na OAiIT wynosił 0,3%. Długość hospitalizacji na OAiIT w populacji dzieci ≤32. tyg. ciąży bez BPD wyrażona w postaci średniej liczby dni hospitalizacji w badaniu CARESS wynosiła 1,2 dnia.

Z kolei w populacji dzieci ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OAiIT raportowany był w 2 pracach (Winchester 2002 i Klimek 2009) i wynosił od 0 do 1,8%.

Dzieci z BPD

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OAiIT w populacji dzieci z BPD raportowano w 4 pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OAiIT mieścił się w zakresie od 0 do 7,7%. W największym pod względem liczebności badaniu (>200 pacjentów), czyli pracy Naver 2004, obejmującej okresem obserwacji 2 sezony zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych na OAiIT wynosił 1,0%. Długość hospitalizacji na OAiIT w populacji dzieci z BPD wyrażona w postaci średniej liczby dni hospitalizacji w badaniu CARESS wynosiła 3,1 dnia.

Tabela 47.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiT (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)
Wcześnieiki bez BPD					
CARESS	5 sezonów	≤32	2006–2011	0	16/5183 (0,3)
Henckel 2004	3 sezony	≤32	1999–2002	0	0/75 (0)
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	0	0/42 (0) ^a
				0	0/38 (0) ^b
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	0	2/285 (0,7)
Wcześnieiki z/bez BPD					
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	23,6	1/55 (1,8) ^a
				25,5	0/51 (0) ^b
Winchester 2002	2 sezon	<32	2000–2002	bd	0/bd (0)

G: Niski

a) Wynik dla okresu pomiędzy dawkami leku i do 28 dni od zakończenia profilaktyki.

b) Wynik dla okresu 1 do 12 mies. od zakończenia profilaktyki.

Tabela 48.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiT (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	1/13 (7,7) ^a
				0/13 (0) ^b
Navér 2004	2 sezony	bd ^c	2000–2002	2/204 (1,0)
Henckel 2004	3 sezony	bd	1999–2002	2/151 (1,3)
Winchester 2002	2 sezony	bd	2000–2002	0/bd (0)

G: Niski

a) Wynik dla okresu pomiędzy dawkami leku i do 28 dni od zakończenia profilaktyki.

b) Wynik dla okresu 1 do 12 mies. od zakończenia profilaktyki.

c) Dzieci poddane hospitalizacji były urodzone w wieku ciążowym 24-30 tyg.

Tabela 49.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiT (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD i BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			
			Sezon	N	% BPD	Średnia (SD)
Wcześnieiki bez BPD						
CARESS	5 sezonów	≤32	2006–2011	16	0	1,2 (2,7)
Wcześnieiki z BPD						
CARESS	7 sezonów	bd	2005–2012	bd	100	3,1 (11,8)

G: Niski

9.3. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej

Dzieci ≤32. tyg. ciąży

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD raportowano w 3 pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV, wymagających wentylacji mechanicznej mieścił się w zakresie od 0 do 0,7%. W największym pod względem liczebności badaniu (>5 000 pacjentów), czyli pracy CARESS, obejmującej okresem obserwacji 5 sezonów zakażeń RSV, odsetek pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej wynosił 0,3%. Długość trwania wentylacji mechanicznej w populacji dzieci ≤32. tyg. ciąży bez BPD wyrażona w postaci średniej liczby dni w badaniu CARESS wynosiła 1,3 dnia.

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD raportowano w dwóch pracach. Odsetek dzieci wymagających wentylacji mechanicznej wynosił 0,5-3,6% i był raportowany w 2 pracach (Lacaze-Masmonteil 2004 i Klimek 2009).

Dzieci z BPD

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej w populacji dzieci z BPD raportowano w 5 pracach. Odsetek dzieci wymagających wentylacji mechanicznej z powodu zakażenia RSV, mieścił się w zakresie od 0,5% do 15,4%. W największym pod względem liczebności badaniu (>200 pacjentów), czyli pracy Naver 2004, obejmującej okresem obserwacji 2 sezony zakażeń RSV, odsetek ten wynosił 0,5%. Długość trwania wentylacji mechanicznej w populacji dzieci z BPD wyrażona w postaci średniej liczby dni w badaniu CARESS wynosiła 3,6 dnia.

Tabela 50.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)
Wcześnieiki bez BPD					
PROTECT	1 sezon	29-32	2000/2001	0	2/285 (0,7)
CARESS	5 sezonów	≤32	2006–2011	0	14/5183 (0,3)
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	0	0/42 (0) ^a
				0	0/38 (0) ^b

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)
Wcześnieiki z/bez BPD					
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	23,6	2/55 (3,6) ^a
				25,5	0/51 (0) ^b
Lacaze-Masmonteil 2004	1 sezon	≤32	2000/2001	bd	2/376 (0,5) ^c

G: Niski

a) Wynik dla okresu pomiędzy dawkami leku i do 28 dni od zakończenia profilaktyki.

b) Wynik dla okresu 1 do 12 mies. od zakończenia profilaktyki.

c) Wentylacja mechaniczna została przeprowadzona na dziecięcym oddziale intensywnej terapii (*Pediatric Intensive Care Unit, PICU*).

Tabela 51.

Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	2/13 (15,4) ^a
				0/13 (0) ^b
Navér 2004	2 sezony	bd ^c	2000–2002	1/204 (0,5)
Han 2015	1 sezon	≤35	2007/2008	2/90 (2,2)
Henckel 2004	3 sezony	bd	1999–2002	2/151 (1,3)
Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	1/75 (1,3%)

G: Niski

a) Wynik dla okresu pomiędzy dawkami leku i do 28 dni od zakończenia profilaktyki.

b) Wynik dla okresu 1 do 12 mies. od zakończenia profilaktyki.

c) Dzieci poddane hospitalizacji były urodzone w wieku ciążowym 24–30 tyg.

Tabela 52.

Wyniki skuteczności dla PLV w odniesieniu do liczby dni ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD i BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			
			Sezon	N	% BPD	Średnia (SD)
Wcześnieiki bez BPD						
CARESS	5 sezonów	≤32	2006–2011	14	0	1,3 (2,9)
Wcześnieiki z BPD						
CARESS	7 sezonów	bd	2005–2012	bd	100	3,6 (11,7)

G: Niski

9.4. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu

Ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu raportowano w 2 pracach. W populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD odsetek dzieci wymagających zwiększonego podawania tlenu wynosił 0,7%, a mediana liczby dni, w trakcie których

wymagane było zwiększone podawanie tlenu, wynosiła 7,5 dnia. Z kolei w populacji dzieci z BPD, odsetek dzieci wymagających zwiększonego podawania tlenu wynosił 2,2%.

Tabela 53.

Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (populacja: ≤32. tyg. ciąży bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	0	2/285 (0,7)

G: Niski

Tabela 54.

Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
Han 2015	1 sezon	≤35	2007/2008	2/90 (2,2)

G: Niski

Tabela 55.

Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (populacja: ≤32. tyg. ciąży bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			
			Sezon	N	% BPD	Mediana (zakres)
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	2	0	7,5 (6–9)

G: Niski

9.5. Hospitalizacje

Częstość hospitalizacji była oceniana w 17 badaniach zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej.

Dzieci ≤32. tyg. ciąży

Częstość hospitalizacji w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD raportowano w 6. pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych mieścił się w zakresie od 2,8% do 15,8%. W największym pod względem liczebności badaniu (>6000 pacjentów), czyli pracy CARESS, obejmującej okresem obserwacji 7 sezonów zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych z przyczyn oddechowych wynosił 4,7%. Odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych, nie związanych z zakażeniem RSV wynosił 0,6% i 3,3% odpowiednio w badaniu Oh 2002 i Farber 2016, a odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV, wymagających zwiększonego podawania tlenu wynosił 1,1%. Żadne z dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV, nie wymagało stosowania wentylacji mechanicznej oraz przyjęcia na OAiT.

Częstość hospitalizacji w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD raportowano w 7 pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych mieścił się w zakresie od 4,7% do 28,2%. W największym pod względem liczebności badaniu (>1 000 pacjentów), czyli pracy Sorrentino 2000, opisującej wyniki amerykańskiego rejestru *Palivizumab Study Group*, obejmującej okresem obserwacji 1 sezon zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych wynosił 13,1%. Z kolei odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV mieścił się w zakresie od 1,3% do 21,3%. W największym pod względem liczebności badaniu (>1 000 pacjentów), czyli pracy Sorrentino 2000, odsetek ten wynosił 10,5%. Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę raportowane w jednej pracy Lacaze-Masmonteil 2004 wynosiło 43,6%.

Szczegóły odnośnie długości czasu trwania poszczególnych rodzajów hospitalizacji zaprezentowano poniżej (Tabela 60).

Dzieci ≤28. tyg. ciąży

W 4 pracach podano wyniki uwzględniające podgrupę dzieci ≤28. tyg. ciąży. W populacji bez BDP urodzonych ≤28. tyg. ciąży dane pochodzą wyłącznie z pracy CARESS, gdzie odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych wynosił 7,4%. Z kolei dane dla populacji dzieci urodzonych ≤28. tyg. z/bez BPD, pochodzące z prac Klimek 2009 i Oncel 2012, wynoszą odpowiednio 16,0% i 4,9%. W populacji z BDP dla podgrupy dzieci urodzonych ≤28. tyg. ciąży dane pochodzą wyłącznie z pracy Oncel 2012, gdzie odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych wynosił 8,7%. Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV w podgrupie dzieci urodzonych przed 28 tyg. z/bez BPD wynosiło 13,7%.

Dzieci z BPD

Częstość hospitalizacji w populacji dzieci z BPD raportowano w dziesięciu pracach. Odsetek dzieci hospitalizowanych z przyczyn oddechowych mieścił się w zakresie od 8,5% do 42,7%. W największym pod względem liczebności badaniu (>1 000 pacjentów), czyli pracy CARESS, obejmującej okresem obserwacji 7 sezonów zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych z przyczyn oddechowych wynosił 12,2%. Odsetek pacjentów hospitalizowanych z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z zakażeniem RSV wynosił od 9,5% do 38,7%, a badania cechowały się zbliżoną liczebnością. Odsetek pacjentów hospitalizowanych z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV, wymagających wentylacji mechanicznej wynosił 1,4% do 4,0%, wymagających przyjęcia na OAiT 1,4%, a wymagających zwiększonego podawania tlenu 1,4%. W przypadku jednego badania (Rutkowska 2011) wyniki podano z podziałem liczbę przyjętych dawek paliwizumabu (Tabela 59).

Średnia liczba dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych wynosiła od 6 do 15,6 dni. Szczegółowe dane odnośnie długości czasu trwania poszczególnych rodzajów hospitalizacji zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 56.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w populacji wcześniaków (populacja: ≤32. tyg. bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	%BPD	n/N (%)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych					
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	0	6/38 (15,8) ^a
					5/38 (13,2) ^b
PROTECT	1 sezon	29-32	2000/2001	0	20/285 (7) ^c
Oh 2002 ^d	1 sezon	≤32	1999/2000	0	9/324 (2,8)
Farber 2016 ^e	3 sezony	29–32	2012–2015	0	54/843 (6,4)
		≤32		0	320/6770 (4,7)
CARESS	7 sezonów	29–32	2005–2012	0	175/4820 (3,6)
		≤28		0	145/1950 (7,4)
Fanos 2009	1 sezon	<31	2005/2006 ^f	0	8/260 (3,1)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV					
Oh 2002 ^d	1 sezon	≤32	1999/2000	0	2/324 (0,6)
Farber 2016 ^e	3 sezony	29–32	2012–2015	0	28/843 (3,3)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające wentylacji mechanicznej					
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	0	0/285 (0)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające przyjęcia na OAIIT					
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	0	0/285 (0)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu					
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	0	3/285 (1,1)

G: Niski

a) Dane dla okresu profilaktyki i do 4 tyg. po jej zakończeniu.

b) Dane dla okresu od 1–12 mies. po zakończeniu profilaktyki.

c) Łącznie hospitalizowano 20 pacjentów 23 razy. Trzech pacjentów hospitalizowano dwukrotnie, przy czym dwóch z nich uprzednio zakażonych RSV hospitalizowano po raz drugi z przyczyn niezwiązanych z zakażeniem RSV.

d) Brak informacji o liczbie pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby płuc i krup (10 hospitalizacji) – dane te nie zostały uwzględnione w tabeli powyżej.

e) W badaniu poza hospitalizacjami z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oceniano wyłącznie częstość hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzelików.

f) Pacjentów immunizowano we wcześniejszym sezonie zakażeń RSV (tj. 2004/2005).

Tabela 57.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w populacji wcześniaków (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	%BPD	n/N (%)
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę					
Lacaze-Masmonteil 2004	1 sezon	≤32	2000/2001	bd	164/376 (43,6)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych					
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	23,6	10/55 (18,2) ^a
		29–32		bd	8/51 (15,7) ^b
					4/13 (31,0) ^a

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	%BPD	n/N (%)
					3/13 (23,0) ^b
		≤28		bd	6/38 (16,0) ^a
					5/38 (13,0) ^b
Oncel 2013	1 sezon	≤32	2011/2012	17,8	18/252 (7,1)
		<32		31,0	138/1056 (13,1)
Sorrentino 2000 (Palivizumab Study Group)	1 sezon	28–31	1998/1999	17,1	62/611 (10,1)
		<28		50,1	76/445 (17,1)
Oh 2002^c	1 sezon	≤32	1999/2000	15,6	18/384 (4,7)
Lacaze-Masmonteil 2004	1 sezon	≤32	2000/2001	bd	106/376 (28,2)
Faldella 2010	4 sezony	≤32	2000–2004	bd	24/154 (15,5) ^d
		≤32		13,9	13/201 (6,5)
Oncel 2012	1 sezon	29–32	2010/2011	bd	9/120 (7,5)
		≤28		bd	4/81 (4,9)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV					
Oncel 2013	1 sezon	≤32	2011/2012	17,9	12/252 (4,8)
Oh 2002^c	1 sezon	≤32	1999/2000	15,6	5/384 (1,3)
		<32		31,0	111/1056 (10,5)
Sorrentino 2000 (Palivizumab Study Group)	1 sezon	28–31	1998/1999	17,1	50/611 (8,2)
		<28		50,1	61/445 (13,7)
Lacaze-Masmonteil 2004	1 sezon	≤32	2000/2001	bd	80/376 (21,3)

G: Niski

a) W nawiasie podano współczynnik hospitalizacji dla zakażeń, liczony na podstawie wzoru: (liczba hospitalizowanych dzieci z powodu zakażenia dróg oddechowych/całkowita liczba dzieci)

a) Dane dla okresu profilaktyki i do 4 tyg. po jej zakończeniu.

b) Dane dla okresu od 1–12 mies. po zakończeniu profilaktyki.

c) Brak informacji o liczbie pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby płuc i krup (10 hospitalizacji) – dane te nie zostały uwzględnione w tabeli powyżej.

d) Spośród hospitalizowanych pacjentów 3 dzieci było w wieku <6 mies.

Tabela 58.

Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych				
Borecka 2016	2 sezony	bd	2008–2010	131/1021 (12,8)
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	6/71 (8,5)
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤41	1999/2000	77/390 (19,7)
Han 2015	1 sezon	≤35	2007/2008	17/90 (18,9)
Oh 2002^a	1 sezon	bd	1999/2000	17/95 (17,9)
				4/13 (31,0) ^b
Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	3/13 (23,0) ^c

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	32/75 (42,7%)
Oncel 2012	1 sezon	≤28	2010/2011	bd (8,7)
CARESS	7 sezonów	bd	2005–2012	128/1048 (12,2)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, niezwiązanych z RSV				
Oh 2002 ^a	1 sezon	bd	1999/2000	9/95 (9,5)
Han 2015	1 sezon	≤35	2007/2008	10/90 (11,1)
Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	29/75 (38,7)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające wentylacji mechanicznej				
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	1/71 (1,4)
Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	3/75 (4,0)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające przyjęcia na OAIIT				
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	1/71 (1,4)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu				
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	1/71 (1,4)

G: Niski

a) Brak informacji o liczbie pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby płuc i krup (10 hospitalizacji) – dane te nie zostały uwzględnione w tabeli powyżej

b) Dane dla okresu profilaktyki i do 4 tyg. po jej zakończeniu.

c) Dane dla okresu od 1–12 mies. po zakończeniu profilaktyki.

Tabela 59.

Wyniki skuteczności PLV w zależności od liczby otrzymanych dawek raportowane w badaniu Rutkowska 2011 w sezonie 2008/2009 (populacja: 22–34 t.c. z BPD)

Punkt końcowy	Liczba dawek PLV	n/N (%)
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę	1	57/557 (10,2)
	2	57/539 (10,6)
	3	39/477 (8,2)
	4	13/335 (3,9)
	5	2/93 (2,2)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające wentylacji mechanicznej	1	1/557 (0,2)
	2	1/539 (0,2)
	3	0/477 (0)
	4	0/335 (0)
	5	0/93 (0)
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu	1	10/557 (1,8)
	2	11/539 (2,0)
	3	7/477 (1,5)
	4	1/335 (0,3)
	5	0/93 (0)

G: Niski

Tabela 60.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodów innych niż ciężkie powikłania zakażenia RSV (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			
			Sezon	N	% BPD	Mediana [zakres]
Liczba dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych						
Farber 2016 ^a	3 sezony	29–32	2012–2015	843	0	247 ^b
Liczba dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV						
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	12	0	8,1 (2,3–41,6)
Oncel 2013	1sezon	≤32	2011/2012	12	33,3	4 (2–20)
Farber 2016 ^a	3 sezony	29–32	2012–2015	843	0	109 ^c
Liczba dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanej z RSV, wymagającej zwiększonego podawania tlenu						
PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	14	0	3,0 (1,5–5,0)

G: Niski

a) W badaniu poza hospitalizacjami z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oceniano wyłącznie częstość hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzelików.

b) Łączna liczba dni hospitalizacji dla 843 pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę PLV (0,3 dnia/dziecko).

c) Łączna liczba dni hospitalizacji dla 843 pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę PLV (0,13 dnia/dziecko).

Tabela 61.
Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodów innych niż ciężkie powikłania zakażenia RSV (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	N	Średnia (SD)
Liczba dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych					
Borecka 2016	2 sezony	bd	2008–2010	131	13,2 (11,1) ^a
					15,6 (13,6) ^b
Rutkowska 2011	1 sezon	≤34	2008/2009	bd ^c	6 (2) ^c
Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	32	8,1 (5,6)
CARESS	7 sezonów	bd	2005–2012	128	9,9 (25,0)
Liczba dni hospitalizacji z powodów innych niż ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAIIT					
CARESS	7 sezonów	bd	2005–2012	bd	1,7 (6,9)
Liczba dni hospitalizacji z powodów innych niż ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej					
CARESS	7 sezonów	bd	2005–2012	bd	2,4 (7,3)

G: Niski

a) Średnia liczba dni podczas pierwszej hospitalizacji. Obliczenia własne.

b) Łączny czas hospitalizacji (141 hospitalizacji). Obliczenia własne.

c) Wynik dla pacjentów, którzy otrzymali 4 dawki PLV – liczba hospitalizacji wynosiła 6.

9.6. Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych raportowano w 13 pracach.

Dzieci ≤32. tyg. ciąży

W populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w pojedynczych pracach. W badaniu Klimek 2009 u 3 pacjentów odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (raportowane w trakcie 72 h od podania paliwizumabu), a w badaniu PROTECT 2 pacjentów zostało utraconych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej pracy nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również ciężkich związanych z leczeniem. Nie stwierdzono także ciężkich zdarzeń niepożądanych będących następstwem zakażenia RSV.

W populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD nie odnotowano żadnych zgonów. Do najczęściej (≥10%) raportowanych szczegółowych zdarzeń niepożądanych należały: nieżyt nosa (18%), nasilony kaszel (10%). Szczegóły zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.6).

Dzieci z BPD

W populacji dzieci z BPD dane nt. zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w pojedynczych pracach. Odsetek pacjentów doświadczających co najmniej jednego zdarzenia wynosił 3,6% i 32,4% odpowiednio w pracy Rutkowska 2011 i Lacaze-Masmonteil 2003. W przypadku badania Lacaze-Masmonteil 2003 ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 12,7% pacjentów, przy czym żadne z raportowanych zdarzeń nie było związane z leczeniem ani nie było przyczyną utraty pacjentów z badania. Do najczęściej (≥10%) raportowanych szczegółowych zdarzeń niepożądanych należało: zapalenie oskrzeli (11,3%). Szczegóły zamieszczono w Aneksie.

Zgony oraz zgony z powodu zakażeń RSV należały do zdarzeń rzadkich. W badaniu Rutkowska 2011 raportowano 5 zgonów, przy czym żaden z nich nie był związany z zakażeniem RSV oraz z leczeniem paliwizumabem. W dwóch pracach Han 2015 i Henckel odnotowano pojedyncze przypadki zgonów z powodu zakażenia RSV, przy czym należy zauważyć iż łączna grupa pacjentów dla której raportowano dane nt. zgonów z powodu RSV przekraczała 1 000 pacjentów.

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane ogółem (populacja: ≤32 tyg. ciąży z/bez BPD)

Punkt końcowy	Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
				Sezon	%BPD	n/N (%)
AE ogółem	Klimek 2009	4 sezony	≤32	2004–2008	23,6	3/55 (5,5) ^a
AE prowadzące do utraty z badania	PROTECT	1 sezon	29–32	2000/2001	0	2/285 (0,7) ^b
AE związane z leczeniem	Oncel 2012	1 sezon	≤32	2010/2011	13,9	0/201 (0) ^c
SAE związane z leczeniem PLV	Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤32	1999/2000	79,8	0/440 (0) ^c
SAE związane z zakażeniem RSV	Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤32	1999/2000	79,8	0/440 (0) ^c

G: Niski

a) Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w ciągu 72 h od podania PLV.

b) Powodami przerwania leczenia pierwszego pacjenta były zaburzenia żołądkowo-jelitowe z obrzękiem obwodowym i bezdechem o umiarkowanym stopniu ciężkości, które uznano za niezwiązane z leczeniem PLV, natomiast u drugiego pacjenta powodem przerwania profilaktyki PLV była wysoka gorączka po podaniu trzeciej dawki PLV (trwająca 15 h) o umiarkowanym stopniu nasilenia, którą uznano za prawdopodobnie związaną z leczeniem.

c) Dane dla najbardziej licznej z analizowanych grup. Odsetek wynoszący 0% obserwowany był również w pozostałych analizowanych populacjach (≤28 tyg. ciąży z/bez BPD, 29–32 z/bez BPD, ≤32 z/bez BPD, BPD).

Tabela 63.
Zdarzenia niepożądane ogółem (populacja: BPD)

Punkt końcowy	Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
				Sezon	n/N (%)
AE ogółem	Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	23/71 (32,4)
	Rutkowska 2011	1 sezon	≤34	2008/2009	20/557 (3,6)
AE ogółem systemowe	Chang 2010	4 sezony	≤35	2005–2009	0/75 (0)
AE prowadzące do utraty z badania	Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	0/71 (0)
	Rutkowska 2011	1 sezon	≤34	2008/2009	0/557 (0)
SAE ogółem	Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	9/71 (12,7)
SAE prowadzące do utraty z badania	Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	0/71 (0)
SAE związane z leczeniem	Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤35	1999/2000	0/71 (0)
	Turti 2012	1 sezon	bd	2009/2010	0/46 (0)

G: Niski

Tabela 64.
Wyniki dla PLV w odniesieniu do ryzyka zgonu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	% BPD	n/N (%)
Zgony ogółem					
PROTECT	1 sezon	29-32	2000/2001	0	0/285 (0)
Oncel 2012	1 sezon	≤32	2010/2011	13,9	0/201 (0) ^a

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab		
			Sezon	% BPD	n/N (%)
Zgony z powodu zakażenia RSV					
Lacaze-Masmonteil 2004	1 sezon	≤ 32	2000/2001	bd	0/376 (0)
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤ 32	1999/2000	79,8	0/440 (0)
		≤ 32		0	0/89 (0)
PROTECT	1 sezon	29-32	2000/2001	0	0/285 (0)
Navér 2004	2 sezony	<26	2000–2002	0	0/77 (0)
Oncel 2012	1 sezon	≤ 32	2010/2011	13,9	0/201 (0) ^a
Zgony z powodu leczenia PLV					
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	≤ 32	1999/2000	79,8	0/440 (0)
		≤ 32		0	0/89 (0)

G: Niski

a) W zawężonych grupach wiekowych (≤ 28 t.c. z/bez BPD, 29–32 z/bez BPD) również nie obserwowano zgonów.

Tabela 65.
Wyniki dla PLV w odniesieniu do ryzyka zgonu (populacja: BPD)

Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab	
			Sezon	n/N (%)
Zgony ogółem				
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤ 35	1999/2000	0/71 (0)
Navér 2004	2 sezony	bd ^a	2000–2002	0/204 (0)
Rutkowska 2011	1 sezon	≤ 34	2008/2009	5/557 (0,9)
Turti 2012	1 sezon	≤ 35	2009/2010	0/46 (0)
Oncel 2012	1 sezon	≤ 32	2010/2011	0/28 (0)
Zgony z powodu zakażenia RSV				
CARESS	5 sezonów	bd	2008-2013	0/978 (0)
Han 2015	1 sezon	≤ 35	2007/2008	1/90 (1,1)
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	bd	1999/2000	0/400 (0)
Lacaze-Masmonteil 2003	1 sezon	≤ 35	1999/2000	0/71 (0)
Henckel 2004	3 sezony	bd	1999–2002	1/151 (0,7) ^b
Turti 2012	1 sezon	≤ 35	2009/2010	0/46 (0)
Rutkowska 2011	1 sezon	≤ 34	2008/2009	0/557 (0)
Chang 2010	4 sezony	≤ 35	2005–2009	0/75 (0)
Oncel 2012	1 sezon	≤ 32	2010/2011	0/28 (0)
Zgony z powodu leczenia PLV				
Lacaze-Masmonteil 2002	1 sezon	bd	1999/2000	0/400 (0)
Rutkowska 2011	1 sezon	≤ 34	2008/2009	0/557 (0)

G: Niski

a) Dzieci poddane hospitalizacji były urodzone w wieku ciążowym 24-30 tyg.

b) W badaniu odnotowano 2 zgony z powodu RSV, przy czym jeden wystąpił w grupie PLV a w przypadku drugiego nie podano grupy, w której wystąpił.

10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W celu poszerzenia danych z zakresu profilu bezpieczeństwa paliwizumabu dokonano przeszukania stron agencji ds. leków, które na bieżąco monitorują bezpieczeństwo produktów leczniczych, jak również korzystano z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

10.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu na stronach internetowych URPL, EMA oraz MHRA.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono list z 2002 r., skierowany do fachowego personelu medycznego, dotyczący zaktualizowania charakterystyki produktu leczniczego o ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia, w bardzo rzadkich przypadkach, reakcji anafilaktycznej po podaniu leku. Zwrócono uwagę na fakt, iż na etapie przygotowywania charakterystyki produktu nie obserwowano przypadków reakcji anafilaktycznej u pacjentów przyjmujących paliwizumab, jednak dokument zawierał informację o teoretycznym ryzyku wystąpienia takich reakcji. Informacja została zaktualizowana po zaobserwowaniu wystąpienia anafilaksji u 2 pacjentów (spośród ponad 400 000 pacjentów, którzy przyjęli ponad 2 000 000 dawek paliwizumabu). [122]

Dodatkowo FDA na bieżąco informuje o wprowadzaniu zmian w elementach ulotki dołączonej do leku, w tym o zmianach dotyczących zdarzeń niepożądanych. Na stronach FDA dostępne są informacje z 2008 r. o dodaniu do ulotki ostrzeżeń o możliwości wystąpienia poważnej trombocytopenii (liczba płytek krwi <50 000/ μ l), reakcji w miejscu wstrzyknięcia czy ciężkich ostrych reakcji anafilaktycznych i reakcji nadwrażliwości. [123]

Ponadto FDA informuje również, iż paliwizumab może wpływać na wynik testów immunologicznych wykrywających obecność RSV, jak również testów opierających się na izolacji wirusa z hodowli komórkowych. Jednocześnie podkreślono, iż paliwizumab nie wpływa na oznaczenia oparte na reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją. Ponadto w dwóch badaniach klinicznych wykazano obecność przeciwciał przeciw paliwizumabowi, które obserwowano u 1,1% i 1,5% pacjentów. [124]

10.2. Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IV (Makari 2014), ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa paliwizumabu w postaci liofilizowanej oraz płynnej u dzieci:

- w wieku ≤6 mies. urodzonych do 35. tyg. ciąży (85% dzieci włączonych do badania),
- w wieku ≤24 mies. z CLD (15% dzieci włączonych do badania). [125, 126]

W badaniu udział wzięło łącznie 417 dzieci, z czego 204 przydzielono losowo do grupy otrzymującej paliwizumab w postaci liofilizowanej i 213 do grupy otrzymującej paliwizumab w postaci płynnej. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Średni wiek wynosił 4,0 mies. w ramieniu liofilizowanego paliwizumabu oraz 4,6 mies. w grupie paliwizumabu w postaci płynnej, a średni wiek ciążowy wynosił odpowiednio 32,7 i 32,4 tyg. CLD zdiagnozowano u 12,9% dzieci z grupy paliwizumabu w postaci liofilizowanej i 16,6% z grupy otrzymującej paliwizumab w postaci płynnej. W pracy oceniano ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przeciwciał przeciwko paliwizumabowi. Szczegółową charakterystykę badania Makari 2014 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2.2.2).

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących paliwizumab w postaci liofilizowanej i płynnej było porównywalne i wynosiło odpowiednio 5,9% i 8,5% (RR = 0,70 [0,34; 1,41]). Nie obserwowano żadnych SAEs związanych z podaniem badanej interwencji. Odnotowano jeden zgon z powodu asfiksji (stan niedoboru tlenu), który miał miejsce w grupie stosującej liofilizowany paliwizumab, jednak nie został on oceniony jako związany z podaniem badanej interwencji (Tabela 66).

Do najczęściej występujących SAEs (raportowanych u co najmniej 1% w jednej z badanych grup) należały: infekcje wirusowe, niewydolność oddechowa, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie żołądka i jelit, przy czym w żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 67).

Tabela 66.
Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania paliwizumabu w postaci liofilizowanej z paliwizumabem w postaci płynnej (Makari 2014)

Punkt końcowy	Paliwizumab liofilizowany [n/N (%)]	Paliwizumab płynny [n/N (%)]	RR [95%CI]/	RD [95%CI]	p
SAE	12/202 (5,9)	18/211 (8,5)	0,70 [0,34; 1,41]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
SAE związane z podaniem badanej interwencji	0/202 (0)	0/211 (0)	ND	ND	bd
Zgony	1/202 (0,5)	0/211 (0,0)	3,13 [0,13; 76,46]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd

OB – pacjentów monitorowano przez 150 dni lub do ustąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 67.

Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowane z częstotliwością przynajmniej 1% w jednej z grup dla porównania paliwizumabu w postaci liofilizowanej z paliwizumabem w postaci płynnej (Makari 2014)

Punkt końcowy	Paliwizumab liofilizowany [n/N (%)]	Paliwizumab płynny [n/N (%)]	RR [95%CI]/	RD [95%CI]	p
Infekcja wirusowa	0/202 (0,0)	2/211 (1,0)	0,21 [0,01; 4,32]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Niewydolność oddechowa	2/202 (1,0)	0/211 (0,0)	5,22 [0,25; 108,10]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zapalenie oskrzeli	3/202 (1,5)	6/211 (2,8)	0,52 [0,13; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Zapalenie żołądka i jelit	2/202 (1,0)	2/211 (1,0)	1,04 [0,15; 7,35]	0,0004 [-0,02; 0,02]	bd

OB – pacjentów monitorowano przez 150 dni lub do ustąpienia zdarzeń niepożądanych.

11. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych, opublikowanych w 2010 roku lub później, dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka, w tym u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 68). W tabeli zaprezentowano wyniki i wnioski dotyczące populacji dzieci urodzonych przedwcześnie i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną.

W części opracowań, zaprezentowanych poniżej, oceniano również efektywność kosztową paliwizumabu, jednakże w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie wnioski dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, natomiast wyniki opłacalności przedstawione są w ramach analizy ekonomicznej.

Tabela 68.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja dzieci urodzonych przedwcześnie / dzieci z BPD		Ocena AMSTAR
						N badań oceniających PLV	Główne wnioski	
Andabaka 2013 [127]	PS, MA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki paliwizumabem w redukcji ryzyka komplikacji wywołanych wirusem RS u niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka; ocena efektywności kosztowej (lub użyteczności) terapii	CHD, CLD, BPD, dzieci urodzone przedwcześnie	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, (sierpień 2012); NHS EED, HEED (2012); PEDE (2009),	Paliwizumab, motawizumab, PLC	3 RCT ^a	Stosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji wirusem RS oraz redukuje ryzyko ciężkiej choroby dolnego odcinka układu oddechowego, wywołanej wirusem RS u pacjentów urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z CLD.	11/11
Checchia 2011 [128]	PS, MA	Ocena wpływu profilaktyki paliwizumabem na śmiertelność i zachorowalność związaną z zakażeniem RSV, u niemowląt w grupie wysokiego ryzyka (<35. tyg. ciąży, CLD, CHD)	CHD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie	MEDLINE, EMBASE, Current Contents (maj 2007)	Paliwizumab, PLC	2 RCT, 8 nRCT ^b	W grupie stosującej profilaktycznie paliwizumab ryzyko zgonów niezależnie od przyczyny oraz ryzyko hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV było niższe w porównaniu do braku profilaktyki.	9/11
Homaira 2014 [129]	PS	Ocena skuteczności praktycznej profilaktyki paliwizumabem w prewencji hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka.	CLD, CHD, dzieci urodzone przedwcześnie	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Global Health databases, Google Scholar (styczeń 1999 – sierpień 2013)	Paliwizumab, brak profilaktyki	15 nRCT ^c	Profilaktyka paliwizumabem w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV rekomendowana jest w przypadku dzieci urodzonych <33 tyg. ciąży oraz w wybranych podgrupach dzieci z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej choroby wywołanej infekcją RSV, w tym u dzieci z CLD.	6/11

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja dzieci urodzonych przedwcześnie / dzieci z BPD		Ocena AMSTAR
						N badań oceniających PLV	Główne wnioski	
Pons 2010 [130]	PS, MA	Ocena biernej immunoprofilaktyki w prewencji zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka.	CHD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie z/bez BPD	MEDLINE (2009) Strona internetowa FDA	Paliwizumab, motawizumab, PLC, RSV-IG	2 RCT ^d	Zastosowanie biernej immunoprofilaktyki zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie z BPD. Skuteczność biernej immunoprofilaktyki w populacji wcześniaków bez BPD nie jest jasna.	6/11
Wegzyn 2014 [131]	PS, MA	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka.	CHD, BPD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie	MEDLINE (via PubMed) (styczeń 1996 – lipiec 2013) Embase, BIOSIS Previews, Derwent Drug File (styczeń 1996 – sierpień 2013)	Paliwizumab, PLC, motawizumab, brak profilaktyki	5 RCT, 6 nRCT ^e	Skuteczność paliwizumabu w porównaniu do placebo w odniesieniu do redukcji częstości hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV wynosi od 39% do 82% w zależności od poziomu ryzyka. Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa oraz rzadkim występowaniem przeciwciał przeciw paliwizumabowi u dzieci z grup wysokiego ryzyka, w tym dzieci urodzonych ≤35. tyg. ciąży oraz u dzieci z BPD.	5/11

MA – Metaanaliza; PS – przegląd systematyczny; BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *broncho-pulmonary dysplasia*); CLD – przewlekła choroba płuc (ang. *chronic lung disease*); PLC – placebo.

a) W opracowaniu uwzględniono łącznie 41 badań (7 – ocena skuteczności klinicznej, 34 – ocena efektywności kosztowej).

b) W opracowaniu uwzględniono łącznie 10 badań.

c) W opracowaniu uwzględniono łącznie 20 badań.

d) W opracowaniu uwzględniono łącznie 7 badań, z czego w 3 badaniach oceniano paliwizumab.

e) W opracowaniu uwzględniono łącznie 21 publikacji.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

Paliwizumab stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV jest skuteczną opcją terapeutyczną u dzieci urodzonych przedwcześnie, w tym również obciążonych BPD. Przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAIIT, jak również ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę, oraz hospitalizacji z przyczyn oddechowych. Ponadto, paliwizumab zmniejsza łączną liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV oraz liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu, liczbę dni hospitalizacji bez względu na przyczynę oraz liczbę dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych.

W analizie warstwowej odnośnie do I-rzędowego punktu końcowego (ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji) wykazano wysoką skuteczność profilaktyki paliwizumabem zarówno w populacji ogólnej, jak również w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wiek ciążowy, wiek dziecka w momencie rozpoczęcia profilaktyki oraz obecność BPD. W szczególności potwierdzono, że korzyści z profilaktyki odnoszą dzieci urodzone przed 32. tyg. ciąży oraz dzieci z BDP, a więc w subpopulacjach zbliżonych do populacji docelowej. Wyniki analizy efektywności w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wnioski z badań RCT, iż paliwizumab istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji zarówno w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie, tj. \leq 32. tyg. ciąży oraz dzieci z BPD.

Paliwizumab stosowany w ramach badań RCT w profilaktyce zakażeń RSV był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa można uznać za korzystny. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie różniło się pomiędzy grupami paliwizumabu i placebo. Zgony w grupach paliwizumabu i placebo występowały z porównywalną częstością, a żaden z nich nie był związany z podaniem leku. Spójne wyniki uzyskano również w analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie badań obserwacyjnych, w których raportowano pojedyncze zdarzenia niepożądane, przy czym jedynie dwa przypadki uznano za poważne, ale żaden nie stanowił przyczyny przerwania terapii. Ponadto zebrane dane wskazują, że stosowanie profilaktyki paliwizumabem przyczyniało się do redukcji ryzyka zgonu bez względu na przyczynę. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa także wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa paliwizumabu (ostatnie komunikaty agencji i organizacji monitorujących bezpieczeństwo leków pochodzą z 2008 roku).

13. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz efektywności rzeczywistej w warunkach praktyki klinicznej.

1. Brak badań ściśle odpowiadających populacji docelowej – tj. dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji, urodzonych ≤28. tyg. ciąży lub dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji z BPD oraz dzieci poniżej 6 mies. życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS urodzonych 29-32. tyg. ciąży. Z tego względu do analizy efektywności klinicznej włączano również badania, w których populację stanowiły dzieci w wieku poniżej 6 mies. życia urodzone ≤35. tyg. ciąży (z/bez BPD) oraz dzieci poniżej 2. roku życia z BPD, a tam gdzie to było możliwe, przeprowadzano analizę warstwową. Należy jednak podkreślić, że populacje uwzględnione w badaniach były zbliżone do populacji docelowej, gdyż w badaniu Tavsus 2014 włączano tylko dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży (bez BPD). Z kolei do badania IMPact-RSV kwalifikowano wprawdzie dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży, aczkolwiek zdecydowaną większość (ok. 83%) stanowiły dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży. Jednocześnie w badaniu IMPact-RSV kwalifikowano dzieci poniżej 2. roku życia z BPD, niemniej średni wiek pacjentów w chwili włączenia do badania nie przekraczał 6 mies. i wynosił 6,0 i 5,7 mies. odpowiednio w grupie otrzymującej profilaktykę i w grupie kontrolnej.
2. Predefiniowaną analizę w podgrupach przeprowadzono dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu IMPact-RSV, a poszczególne podgrupy pacjentów zostały wyodrębnione ze względu na wiek pacjentów w momencie włączenia do badania (≤6 i >6 mies.), wiek ciążowy (dzieci urodzone ≤32. lub >32. tyg. ciąży) oraz obecność lub brak dysplazji oskrzelowo-płucnej.
3. W przypadku niektórych badań (np. Preis 2016) włączonych do analizy efektywności rzeczywistej brak jest danych na temat sposobu dawkowania paliwizumabu, należy jednak podkreślić, że w większości badań był on stosowany w ramach narodowych programów profilaktycznych, a więc najpewniej zgodnie z ChPL. Z kolei w przypadku innych prac, w których nie podano tego typu informacji ewentualne różnice w zakresie dawkowania będą odzwierciedlały rzeczywisty sposób dawkowania interwencji w warunkach praktyki klinicznej, co w przypadku oceny efektywności rzeczywistej stanowi czynnik oczekiwany.
4. Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności rzeczywistej charakteryzują się dużą różnorodnością. Największe różnice pomiędzy badaniami obserwowano w zakresie kryteriów włączenia do badania oraz charakterystyki populacji, w tym w szczególności: wieku ciążowego oraz schorzeń współistniejących (np. BDP, CHD), a także w zakresie okresu obserwacji, lokalizacji badania oraz schematu dawkowania.
5. Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności rzeczywistej mogą różnić się w zakresie opieki (np. edukacja rodziców w zakresie higieny i pielęgnacji dziecka, różnice w opiece w okresach przed i po wdrożeniu profilaktyki RSV) dostarczanej dzieciom urodzonym przedwcześnie jak i dzieciom z BPD, w zależności od regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badanie.

6. W niektórych badaniach (np. IMpact-RSV) nie podano informacji dotyczących rodzaju testów diagnostycznych wykorzystywanych do wykrycia RSV lub podano informacje iż wykorzystywano testy immunoenzymatyczne, immunofluorescencyjne lub hodowle odpowiednich linii komórkowych (np. Chi 2014), co w kontekście potencjalnego wpływu paliwizumabu na wynik testów opartych na metodach immunocytochemicznych i immunofluorescencyjnych, może wpływać na rzeczywistą skuteczność kliniczną paliwizumabu (nie można wykluczyć, że część testów wskazało fałszywie negatywne wyniki testów na obecność RSV). Tym niemniej korzyści ze stosowania profilaktyki wykazywano zarówno odnośnie do hospitalizacji związanych z RSV, jak i hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn oddechowych, co oznacza, że ewentualne wyniki fałszywie ujemne, spowodowane wpływem paliwizumabu na rezultaty testów diagnostycznych, nie mają wpływu na wnioskowanie odnośnie do skuteczności profilaktyki paliwizumabem.
7. W przypadku jednego badania klinicznego (Cohen 2010) zakwalifikowanego do analizy klinicznej na etapie selekcji abstraktów nie uzyskano pełnego tekstu badania, wyniki jednak tej pracy zostały ujęte w innym badaniu, tj. Romero 2003, którą uwzględniono w ramach niniejszej analizy, nie można jednak wykluczyć, utraty danych z uwagi na brak dostępności publikacji pełnotekstowej.
8. W przypadku prac opisujących wyniki rejestrów, np. CARESS, w ramach poszczególnych sezonów nie można wykluczyć, że część pacjentów była analizowana wielokrotnie, przy czym w ramach niniejszej analizy w miarę możliwości starano się przedstawiać dane w taki sposób aby unikając tego efektu.

14. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV u dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji urodzonych ≤28. tyg. ciąży lub dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji z BPD, a także dzieci w wieku poniżej 6 mies. życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS urodzonych 29-32 tyg. ciąży. Przedmiotem oceny było podanie paliwizumabu w postaci płynnej w sezonie zakażeń RSV, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. 5 dawek (po 15 mg/kg mc.) we wstrzyknięciu domięśniowym co 30 dni. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że w docelowej populacji żadna inna opcja terapeutyczna nie jest dostępna, a zatem jedynym komparatorem jest brak profilaktyki lub placebo.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [74, 132] W analizie klinicznej wykorzystano dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych, a więc prac z najwyższego poziomu klasyfikacji badań pierwotnych (typ IIA wg AOTM). W wyniku przeszukania zidentyfikowano dwa badania RCT (IMpact-RSV oraz Tavsus 2014) porównujące profilaktykę paliwizumabem względem braku profilaktyki. Ze względu na brak badań RCT przeprowadzonych w populacji dzieci zgodnej z populacją docelową do analizy włączano badania, w których populacja docelowa była szersza. Do badania Tavsus 2014 kwalifikowano dzieci urodzone do 32. tyg. ciąży bez CLD (BPD) oraz CHD. Do badania IMpact-RSV kwalifikowano dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży i w wieku do 6. miesiąca oraz dzieci do 24. miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) wymagającej leczenia, przy czym dla I-rzędowego punktu końcowego dostępne były wyniki analizy w podgrupach, w tym w grupie dzieci urodzonych przed 32. tyg. ciąży oraz dzieci z BPD, co w dużej mierze odpowiada populacji docelowej.

W warunkach badań eksperymentalnych wykazano, że paliwizumab zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji w populacji dzieci urodzonych ≤35. tyg. ciąży (IMpact-RSV) oraz u dzieci urodzonych do 32. tyg. ciąży bez BPD (Tavsus 2014). Zastosowanie paliwizumabu w ramach profilaktyki przyczyniło się do redukcji ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV z 24,4% w kontrolnej do 0% w pracy Tavsus 2014 oraz z 10,6% do 4,8% w badaniu IMpact-RSV. Numerycznie większą redukcję ryzyka w badaniu Tavsus 2014 należy tłumaczyć niższą liczebnością próby tego badania, a tym samym większym wpływem czynników losowych. Zdecydowanie bardziej miarodajne rezultaty pochodzą z pracy IMpact-RSV, która cechuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną wynikającą z dobrej jakości metodycznej badania, obejmującej poprawną randomizację, prawidłowo przeprowadzone podwójne zaślepienie oraz kompletność obserwacji (99% uczestników ukończyło badanie). Ponadto badanie IMpact-RSV posiada również wysoką wiarygodność zewnętrzną, o czym świadczy spójność uzyskanych tam wyników z rezultatami pochodzącymi z prac mierzących efektywność rzeczywistą. W badaniu oceniającym skuteczność profilaktyki paliwizumabem w rzeczywistej praktyce klinicznej u dzieci urodzonych w 30. tyg. ciąży lub wcześniej i bez stwierdzonej

BPD, wykazano iż ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji podczas dwóch sezonów zakażeń RSV wynosiło 1,1% i było istotnie statystycznie niższe niż w poprzednich sezonach, gdy nie stosowano profilaktyki, tj. 13,5%. [87] Oznacza to, że w praktyce klinicznej korzyści ze stosowania paliwizumabu mogą być zbliżone lub nawet nieco większe niż zmierzone w warunkach eksperymentalnych.

Analiza warstwowa ze względu na wiek ciążowy wykazała, że w podgrupie dzieci urodzonych ≤ 32 . tyg. ciąży, stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, podczas gdy w podgrupie > 32 . tyg. ciąży uzyskana różnica w efektach zdrowotnych była mniejsza, aczkolwiek nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami, co oznacza, że obie grupy odnoszą korzyść z profilaktyki paliwizumabem. Uzyskane wyniki były również spójne niezależnie od innych potencjalnych czynników modyfikujących, takich jak wiek dziecka w momencie rozpoczęcia profilaktyki oraz obecność BDP. Skuteczność profilaktyki paliwizumabem potwierdzono również w subpopulacji dzieci z BPD.

Profilaktyka paliwizumabem przyczynia się również do redukcji ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiT (1,3% vs 3%, $p = 0,026$), redukcji liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV w przeliczeniu na 100 pacjentów (36,4 dni vs 62,6 dni, $p < 0,001$), redukcji liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu w przeliczeniu na 100 pacjentów (30,3 dni vs 50,6 dni, $p < 0,001$). Obserwowane dodatkowe korzyści w dużej mierze związane były z redukcją ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wyjściowe ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji jest wyższe u dzieci urodzonych < 29 . tyg. ciąży i 29. do < 32 tyg. ciąży niż u dzieci urodzonych między 32. a < 35 . tyg. ciąży [40], skuteczność paliwizumabu w populacji docelowej może być wyższa niż w populacji szerszej (≤ 35 . tyg.).

Wyniki uzyskane w ramach analizy efektywności rzeczywistej na podstawie badań nRCT z grupą kontrolną potwierdzają wnioski uzyskane w badaniach z randomizacją. W populacji docelowej, tj. w grupie dzieci urodzonych ≤ 32 . tyg. ciąży z /bez BPD w warunkach badania klinicznego obserwowano 54-procentową redukcję ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagającego hospitalizacji po zastosowaniu profilaktyki paliwizumabem, podczas gdy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej redukcja ta była jeszcze większa i wynosiła 70%. Podobne rezultaty otrzymano w populacji dzieci z BPD, gdzie obserwowano 38- i 72-procentową redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu zakażeń RSV odpowiednio dla badań RCT i badań obserwacyjnych. Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji, wynikające z zastosowania profilaktyki paliwizumabem, nie tylko odzwierciedla poprawę jakości życia dzieci oraz rodziców, ale również przyczynia się do zmniejszenia zużycia zasobów, co w aspekcie długoterminowym może przekładać się np. na poprawę dostępności do terapii dla innych pacjentów. W ramach analizy efektywności klinicznej nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka śmiertelności, natomiast w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej stwierdzono znamienne obniżenie ryzyka zgonu w grupie stosującej paliwizumab ($RR = 0,22 [0,09; 0,55]$). Należy podkreślić, iż

wynik uzyskany z badania RCT dotyczył znacznie szerszej populacji – tj. dzieci urodzonych ≤35. tyg. ciąży, natomiast wynik z badania nRCT uwzględniał populację znacznie bardziej zbliżoną do populacji docelowej, tj. ≤32. tyg. ciąży. Istotny jest również fakt, że różnica w zakresie śmiertelności została zaobserwowana, pomimo iż w grupie otrzymującej paliwizumab w porównaniu z grupą kontrolną większy był odsetek dzieci urodzonych przed 28. tyg. ciąży., niższa była średnia masa urodzeniowa oraz wyższy był odsetek dzieci z BPD.

W analizie opisowej, obejmującej 25 badań obserwacyjnych, uzyskano zróżnicowane wyniki pod względem głównego punktu końcowego, jakim jest ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, które wahało się od 0% do 28,9% w zależności od populacji. Zaobserwowane rozbieżności mogą być związane z obecnością wielu czynników zakłócających, których wpływu nie udało się jednoznacznie ustalić. Biorąc jednak pod uwagę wyniki, największych pod względem liczebności badań można stwierdzić, iż ryzyko wystąpienia powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji było zbliżone lub nawet niższe niż to zaprezentowane w głównym badaniu RCT (populacja ≤32 tyg. bez BPD: 1,8% vs 3,1%; populacja ≤32 z/bez BPD: 5,2% vs 1,8%; populacja z BPD: 7,9% vs 2,4%). [99, 111–113]

W niektórych pracach (np. Prais 2016) zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej nie podano szczegółowych informacji nt. dawkowania paliwizumabu, należy jednak podkreślić, że w większości badań paliwizumab był stosowany w ramach narodowych programów profilaktycznych, a więc prawdopodobnie zgodnie z ChPL. Poza tym ewentualne różnice w zakresie dawkowania odzwierciedlają warunki praktyki klinicznej, a zatem nie stanowi to ograniczenia analizy. W przypadku pracy Chi 2014 protokół zakładał podanie 6 dawek paliwizumabu, co wynikało z wydłużonego sezonu zakażeń RSV w rejonie, w którym realizowano badanie. Wydaje się zatem, iż ze względu na charakter analizy, który ma odzwierciedlać efektywność rzeczywistą interwencji, wskazane powyżej rozbieżności nie stanowią istotnego ograniczenia w zakresie wnioskowania.

Istnieją doniesienia, że paliwizumab może prowadzić do zmniejszenia czułości niektórych testów diagnostycznych (immunocytochemicznych i immunofluorescencyjnych), a także zaburzać wyniki testów opartych na izolacji wirusa z hodowli komórkowych, służących do wykrywania zakażeń RSV, co potencjalnie mogłoby wpływać na zaniżenie odsetka zakażeń w grupie profilaktyki, prowadząc do niedoszacowania ryzyka zdarzeń związanych z RSV w grupie otrzymującej paliwizumab. W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie podano wprawdzie informacji na temat rodzaju zastosowanych testów diagnostycznych, natomiast w kluczowym badaniu randomizowanym skuteczność paliwizumabu potwierdzono zarówno odnośnie do hospitalizacji związanych z ciężkimi powikłaniami RSV, jak również w zakresie hospitalizacji bez względu na przyczynę (24,4% vs 30,6%; $p = 0,011$) oraz hospitalizacji z przyczyn oddechowych (16,1% vs 21,8%; $p = 0,008$).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż paliwizumab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych jak również działań niepożądanych związanych z leczeniem, było porównywalne w obu grupach. Dane uzyskane w ramach analizy efektywności rzeczywistej, odnoszące się do bezpieczeństwa terapii także wskazują, że terapia jest dobrze tolerowana – raportowano pojedyncze zdarzenia niepożądane,

z których tylko 2 miały charakter poważny, a żadne ze zgłoszonych zdarzeń nie było przyczyną przerwania terapii. Również wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Po dopuszczeniu produktu do obrotu obserwowano pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej (2 przypadki spośród ponad 400 000 pacjentów, którzy przyjęli ponad 2 miliony dawek paliwizumabu). Od ponad 8 lat nie został wydany żaden komunikat odnoszący się do profilu bezpieczeństwa paliwizumabu (ostatni komunikat FDA z 2008 roku).

Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują na istotne korzyści kliniczne związane ze stosowaniem paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz dzieci z BPD, a wnioski z niniejszej analizy klinicznej są zgodne z dotychczas opublikowanymi przeglądami systematycznymi. [127, 128, 131]

15. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 69.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 5.3.1; 5.3.2; 6.1 APPENDIX A: Rozdz. A.1	AK: str. 48-50; 53 APPENDIX A: str. 137-140
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	AK: str. 16-40
2. Opis technologii opcjonalnych	ND	ND
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 6.1 APPENDIX A: Rozdz. A.1	AK: str. 53-57 APPENDIX A: str. 137-140
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 5.2	str. 46-48
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 11	str. 108
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 6.2, 6.3 APPENDIX A: Rozdz. A.2	AK: str. 57-58; 59-67 APPENDIX A: str. 140-153
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	APPENDIX A: Rozdz. A.2	APPENDIX A: str. 140-153
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 5.2.1	str. 46
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 6.1; 6.2; 6.3 APPENDIX A: Rozdz. A.2	AK: str. 53-57; 57-59-67 APPENDIX A: str. 140-153
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	APPENDIX A: Rozdz. A.1	str. 137-140
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 6.1	str. 56, Rysunek 5
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	APPENDIX A: Rodz. A.2	str. 140-184
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 7-9 APPENDIX A: Rozdz. A.6	AK: str. 67-105 APPENDIX A: str. 191-195
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 10.1	str. 105-106

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – Analiza kliniczna.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Belino-Studzińska P, Pancer K. (2008) Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny* 62:767–775.
2. Bawage SS, Tiwari PM, Pillai S, Dennis V, Singh SR. (2013) Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Adv Virol* 1–26.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, Kinney M, Lawn J, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. (2013) Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 10 Suppl 1:S2.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371(9606):75–84.
5. Steer P. (2005) The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 112 Suppl 1:1–3.
6. Medycyna Praktyczna - Wcześniactwo. Dostęp: <http://pediatria.mp.pl/choroby/novorodek/show.html?id=79079> (4.12.2015).
7. Program wyrównywania szans rozwojowych dzieci urodzonych przedwcześnie. Dokument przeznaczony dla jednostek samorządu terytorialnego, jako materiału pomocniczego w opracowaniu samodzielnego programu ww. zakresie. Dostęp: http://www.dobreprogramyздrowotne.pl/uploaded/file/MPZ_Neonatologiczny_og%C3%B3lny.pdf (8.12.2015).
8. Głowacka E, Lis G. (2008) Dysplazja oskrzelowo-płucna – wczesne i odległe następstwa w zakresie układu oddechowego. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 76(6):437–445.
9. Szczawińska-Popłonyk A. (2005) Immunopathology of RSV infection. *Nowa Pediatria* 1:6–11.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Dostęp: <http://www.cdc.gov/rsv/index.html> (23.7.2014).
11. (2000) Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neonatologii w zakresie zasad zapobiegania zakażeniom wirusa RS w grupach wysokiego ryzyka. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/zalecenia-neonatologia-kl-11.09.12.pdf>.
12. Barszewska-Kornacka M. (2015) Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. *Polskie Towarzystwo Neonatologiczne*.
13. Michael E. Speer, Amy B. Good. (2009) The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine : Therapeutics* 459–469.
14. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, Krakowczyk H. (2011) Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski* 68(1):63–67.
15. Sommer C, Resch B, Simoes EA. (2011) Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Open Microbiol J* 5:144–154.
16. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Bosco P. (2016) Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without chronic lung disease or congenital heart disease. *Infectious Diseases and Therapy*.
17. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo C, Silveyra GR, Silveyra P. (2016) Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant. *Frontiers in Pediatrics* 4:.
18. Balany J, Bhandari V. (2015) Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Medicine* 2:.
19. Polin R, Yoder M. *Workbook in Practical Neonatology*.
20. Resch B. (2012) Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World Journal of Clinical Pediatrics* 1(3):8.
21. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. Dostęp: http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archives.
22. Cardenas S, Auais A, Piedimonte G. (2005) Palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 3(5):719–726.
23. Chang R-KR, Chen AY. (2010) Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 31(1):90–95.
24. Hall CB. (2012) The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect Disord Drug Targets* 12(2):92–97.
25. Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G, Edelman L, Fleming D, Larrauri A, Meijer A, Puzelli S, Rizzo C, Simonsen L, EPIA collaborators. (2010) Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *Eur. J. Pediatr.* 169(8):997–1008.
26. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, i in. (2010) Global burden of acute

- lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375(9725):1545–1555.
27. El Kholly AA, Mostafa NA, El-Sherbini SA, Ali AA, Ismail RI, Magdy RI, Hamdy MS, Soliman MS. (2013) Morbidity and outcome of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Int* 55(3):283–288.
 28. Anderson E, Krilov L, DeVincenzo J, Checchia P, Halasa N, Simões E, Domachowske J, Forbes M, Pannaraj P, McBride S, McLaurin K, Kumar V, Ambrose C. (2016) SENTINEL1: An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *American Journal of Perinatology*.
 29. Świątły A. (2001) Ostre zapalenie oskrzelików. *Przewodnik Lekarza* 4(6):89–91.
 30. Torbicka E, Wilczyński J. (1992) Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Pediatr. Pol.* 67:235–242.
 31. Wilczyński J, Łukasik B, Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Uzarowicz A. (1995) Występowanie wirusowych zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci w sezonie 1993-1994 (z uwzględnieniem wpływu karmienia naturalnego). *Przeegl. Epid.* 49:295–300.
 32. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP - Katalog grup. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (27.5.2016).
 33. Dawson-Caswell M, Muncie HL. (2011) Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician* 83(2):141–146.
 34. Geskey JM, Cyran SE. (2012) Managing the morbidity associated with respiratory viral infections in children with congenital heart disease. *Int J Pediatr* 2012:646780.
 35. Abraha HY, Lanctôt KL, Paes B. (2015) Risk of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: reviewing the need for prevention. *Expert Rev Respir Med* 9(6):779–799.
 36. Piedimonte G. (2015) RSV infections: State of the art. *Cleve Clin J Med* 82(11 Suppl 1):S13-18.
 37. Coffman S. (2009) Late preterm infants and risk for RSV. *MCN Am J Matern Child Nurs* 34(6):378-384; quiz 385-386.
 38. Resch B, Kurath-Koller S, Eibisberger M, Zenz W. (2015) Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease. *World J Pediatr*.
 39. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. (2000) Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J. Pediatr.* 137(6):865–870.
 40. Silvestri M, Marando F, Costanzo AM, di Luzio Papparatti U, Rossi GA. (2016) Respiratory Syncytial Virus-associated hospitalization in premature infants who did not receive palivizumab prophylaxis in Italy: a retrospective analysis from the Osservatorio Study. *Ital J Pediatr* 42:40.
 41. Caring for Tomorrow. EFCNI White Paper on Maternal and Newborn Health and Aftercare Services. Dostęp: http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures_Reports_Factsheets_Position_Papers/EFCNI_White_Paper/EFCNI_WP_01-26-12FIN.pdf (21.1.2016).
 42. Główny Urząd Statystyczny. Baza demograficzna. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (3.12.2015).
 43. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, Modi N, Darlow BA, Kusuda S, San Feliciano L, Yang J, Håkansson S, Mori R, Bassler D, Figueras-Aloy J, i in. (2016) Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *The Journal of Pediatrics*.
 44. Rutkowska M. (2003) Ocena rozwoju dzieci urodzonych przedwcześnie. Dwuletnie, prospektywne badanie kohortowe. *Seminaria z Medycyny Perinatalnej* 8(27):.
 45. Woynarowska M, Rutkowska M, Szamotulska K. (2008) Czynniki ryzyka, częstość występowania I stopień ciężkości dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) rozpoznanej na podstawie nowej definicji choroby noworodków przedwcześnie urodzonych. *Medycyna Wieku Rozwojowego* XII(4, Cz. I):933–941.
 46. Kęsak M, Nowiczewski M, Kiciński P. (2012) Częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków urodzonych w 2010 roku - jest dobrze czy źle? *Postępy Neonatologii* (1 (18)):9–14.
 47. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. (2009) Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 98(1):123–126.
 48. Popow-Kraupp T, Aberle JH. (2011) Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Open Microbiol J* 5:128–134.
 49. Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, Mishra L, Shapiro AM, Suzich JA. (2013) Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32(10):1144–1146.
 50. Knudson CJ, Varga SM. (2015) The relationship between respiratory syncytial virus and asthma. *Vet. Pathol.* 52(1):97–106.
 51. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. (2005) Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 16(5):386–392.

52. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. (2005) Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young* 15(3):256–265.
53. Virazole Aerosol - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC). Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1452837867473.pdf> (24.7.2014).
54. Virazole - FDA Approved Drug Products. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#aphist (24.7.2014).
55. Roymans D, Koul A. Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection: Past, Present and Future. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24399.pdf>.
56. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. (2006) Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 118(4):1774–1793.
57. Hryniewicz W. (2010) Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program ochrony Antybiotyków. Dostęp: <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>.
58. European Medicines Agency - Human medicines - Motavizumab. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129 (24.7.2014).
59. Robinson JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. (2015) Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health* 20(6):321–333.
60. Committee C on ID and BG. (2014) Wytyczne AAP. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatricspeds*.2014-1665.
61. Goldstein M, Merritt A, Phillips R. (2014) National Perinatal Association 2015 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Guideline. *Neonatology Today* 9(11):.
62. (2014) Wytyczne PHAC. Canadian Immunization Guide, Part 3. 2014. Public Health Agency of Canada Dostęp: <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/3-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php>.
63. (2006) Wytyczne SIGN. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf>.
64. Dobrzańska A, Helwich E, Kawalec W, Gadzinowski J, Szczapa J, Wysocki J. (2005) Zalecenia. Zasady zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka. *Pediatrica Polska* 80(9):829–830.
65. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/79/akt.pdf (11.8.2016).
66. AOTM. (2008) Rekomendacja nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_55_15_2008_paliwizumab_Synagis.pdf.
67. Rekomendacja nr 4/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „profilaktyki zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis®)” jako świadczenia gwarantowanego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/synagis/rekomendacja_prezesa_A_OTM_4_2009_Synagis.pdf.
68. AOTM. (2012) Rekomendacja nr 71/2012 Prezesa Afencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 17 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w ramach programu lekowego: „profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną”. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/068/REK/RP_71_2012_Synagis.pdf.
69. AOTM. (2015) Rekomendacja nr 43/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1-Q20-Q24). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/REK/RP_43_2015_Synagis.pdf.
70. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 6 listopad 2002. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031272.pdf>.
71. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 13 października 2004. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031681.pdf>.
72. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 19 grudnia 2007. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis_ct_5014.pdf.

73. Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). Marzec 2005. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf>.
74. AOTMiT. (2009) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
75. ChPL Synagis (paliwizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf.
76. Robbie GJ, Makari D, Harris B, Losonsky GA, Jafri HS. (2014) Randomized, Double-Blind Study of the Pharmacokinetics and Safety of Palivizumab Liquid Formulation Compared with Lyophilized Formulation. *Infect Dis Ther* 3(2):203–214.
77. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf.
78. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm.
79. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 62(10):1013–1020.
80. (1998) FDA. Palivizumab - annotated clinical review of biological license application. BLA number: 97-1359. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113384.pdf>.
81. (2004) EMA. EPAR - scientific discussion for the approval of Synagis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000257/WC500056731.pdf.
82. (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 102(3 Pt 1):531–537.
83. Notario G, Vo P, Gooch K. (2014) Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMPact-RS V trial by gestational age group. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 5:43–48.
84. Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. (2014) Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol* 31(8):667–672.
85. Chi H, Hsu C-H, Chang J-H, Chiu N-C, Hung H-Y, Kao H-A, Weng L-C, Huang F-Y, Chiu Y-Y, Chang L-Y, Huang L-M. (2014) A novel six consecutive monthly doses of palivizumab prophylaxis protocol for the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk preterm infants in Taiwan. *PLoS ONE* 9(6):e100981.
86. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon J-B, Burgundy Perinatal Network. (2004) Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(12):1081–1085.
87. Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon J-B, Burgundy Perinatal Network. (2007) Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 42(3):189–192.
88. Hervas D, Reina J, Yañez A, Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. (2012) Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 31(8):1975–1981.
89. Korbal P, Mikołajczak A, Szymański W. (2003) [Effectiveness of passive immunisation against respiratory syncytium virus in a group of premature infants with birth weight below 1000 grams]. *Ginekol. Pol.* 74(10):1154–1159.
90. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. (2003) Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22(9):823–827.
91. Prais D, Kaplan E, Klinger G, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Bar-Yishay E, Stafler P, Steuer G, Sirota L, Blau H. (2016) Short- and Long-term Pulmonary Outcome of Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. *Chest* 149(3):801–808.
92. Borecka R, Lauterbach R, Helwich E. (2016) Czynniki związane z przestrzeganiem zaleceń (compliance) profilaktyki zakażeń RS (RSV) przy użyciu PLV - dane z Polski. *Developmental Period Medicine* XX(3):181–190.

93. Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL, CARESS Investigators. (2012) A comparative study of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in premature infants within the Canadian Registry of Palivizumab (CARESS). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31(10):2703–2711.
94. Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctôt KL. (2013) Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clin. Dev. Immunol.* 2013:917068.
95. Chen JJ, Chan P, Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL, CARESS investigators. (2015) Serious Adverse Events in the Canadian Registry of Children Receiving Palivizumab (CARESS) for Respiratory Syncytial Virus Prevention. *PLoS ONE* 10(8):e0134711.
96. Chang SG, Park MS, Yu JE. (2010) Outcomes of Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Children with Bronchopulmonary Dysplasia at a Single Hospital in Korea from 2005 to 2009. *Journal of Korean Medical Science* 25(2):251–256.
97. Faldella G, Alessandrini R, Aquilano G, Vandini S, Lanari M, Silvestri M, Pistorio A, Rossi GA. (2010) Hospitalization for lower respiratory tract disease in preterm infants: effects of prophylaxis with palivizumab. *J Chemother* 22(1):30–35.
98. Fanos V, Scarcella A, Puddu M, Gallini F, Tuminelli F, Bragetti P, Gallina MR, Quartulli L, Benincori N, Citro G, Via LD, Barera G, Di Luzio Papparatti U, Merolla R, Romano GV, i in. (2009) Respiratory disorders and hospitalization rates during the second RSV season in preterm infants who received palivizumab prophylaxis during their first RSV season. *J Chemother* 21(3):302–310.
99. Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, Valadez AM, Ruiz T, Alonzo J, Henry A, Cos-Okpalla N, Nguyen K, Brendel W, Small J, Glomb WB. (2016) Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants. *Pediatrics* 138(2):.
100. Han YM, Seo HJ, Choi SH, Jung YJ, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Shim JW, Lee YK, Ko SY, Shin SM, Hwang JH, Lee JH, Choi BM, Kim ES, i in. (2015) Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Korean Med. Sci.* 30(7):924–931.
101. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, Bennet R, Eriksson M. (2004) Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(1):27–31.
102. Klimek M, Kwinta P, Kruczek P, Pietrzyk JJ. (2009) [Respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants—four seasons' experience]. *Prz. Lek.* 66(1–2):34–38.
103. Krilov LR, Masaquel AS, Weiner LB, Smith DM, Wade SW, Mahadevia PJ. (2014) Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 14:261.
104. Lacaze-Masmonteil T, Rozé J-C, Fauroux B, French Pediatricians' Group of Sunagis Patients' Name-Based Programs. (2002) Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr. Pulmonol.* 34(3):181–188.
105. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, Baarsma R, Valido M, Pollack PF, Groothuis JR, Second Season Safety Study Group. (2003) Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf* 26(4):283–291.
106. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, Fauroux B. (2004) Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch. Dis. Child.* 89(6):562–567.
107. Navér L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. (2004) Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr.* 93(11):1470–1473.
108. Oh PI, Lanctôt KL, Yoon A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi P, Compass Investigators. (2002) Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21(6):512–518.
109. Oncel MY, Mutlu B, Kavurt S, Baş AY, Demirel N, Akyol M, Erdeve O, Dilmen U. (2012) Respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants: a cost-effectiveness study from Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 54(4):344–351.
110. Oncel MY, Arayici S, Simsek GK, Calisici E, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. (2013) Risk Factors for Hospitalization due to Lower Respiratory Tract Infection in Preterm Infants on Palivizumab Prophylaxis. *Iran J Pediatr* 23(6):693–700.
111. Frogel M, Nerwen C, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Boron M, Palivizumab Outcomes Registry Group. (2008) Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol* 28(7):511–517.
112. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, Fishbein J, McRae P, Goessler M, Gatti A, Calcagno JA, Eki C, Harris KA, Joyave J, McFarland K, i in. (2003) Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr. Pulmonol.* 35(6):484–489.

113. Romero JR. (2003) Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22(2 Suppl):S46-54.
114. Sorrentino M, Powers T. (2000) Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19(11):1068–1071.
115. Groothuis J. (2003) Safety of palivizumab in preterm infants 29 to 32 weeks' gestational age without chronic lung disease to prevent serious respiratory syncytial virus infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22(7):414–417.
116. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD, Haas J. (2006) Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 25(2):120–122.
117. Rutkowska M, Helwich E, Borecka R, Gadzinowski J, Polak K, Czyżewska M, Kościeszka A, Kornacka M, Klimek M. (2011) Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. *Pediatr Pol* 86(4):317–325.
118. Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. (2003) Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22(6):540–545.
119. Turti TV, Baibarina EN, Degtiareva EA, Keshishyan ES, Lobzin YV, Namazova-Baranova LS, Prodeus AP, Gudkov KM, Schulz GA, Notario GF. (2012) A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC Res Notes* 5:484.
120. Raport z Clinicaltrials.gov. Palivizumab for prevention of severe respiratory syncytial virus infection in Russian children (NCT01006629). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006629> (12.4.2017).
121. Winchester L, García L, García I, Concepción CB. (2002) Prevention of respiratory syncytial virus infection among Puerto Rican infants. *P R Health Sci J* 21(3):191–193.
122. (2002) MedImmune. Synagis important prescribing information. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm173868.pdf> (11.8.2016).
123. (2008) FDA. Synagis (palivizumab) For Intramuscular Administration. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123376.htm> (11.8.2016).
124. FDA. Synagis - Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – April 2012. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm302524.htm>.
125. *NCT00233064 Study to Assess the Immune Reactivity of the Liquid and Lyophilized Formulations of Palivizumab (MEDI-493, Synagis).*
126. Makari D, Jensen KM, Harris B, Jafri HS. (2014) Randomized, Double-Blind Study of the Safety of the Liquid Versus Lyophilized Formulation of Palivizumab in Premature Infants and Children with Chronic Lung Disease of Prematurity. *Infect Dis Ther* 3(2):339–347.
127. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. (2013) Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006602.
128. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback K, Welliver RC. (2011) Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 12(5):580–588.
129. Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. (2014) Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr* 2014:571609.
130. Pons JMV, Tebé C, Paladio N, Garcia-Altes A, Danés I, Valls-I-Soler A. (2011) Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. *Acta Paediatr.* 100(3):324–329.
131. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, Makari D, Norton M. (2014) Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review. *Infect Dis Ther.*
132. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
133. (1997) Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics* 99(1):93–99.

134. Abraha H, Li A, Paes B. (2015) Respiratory related hospitalizations in premature infants prophylaxed with palivizumab in the Canadian registry of palivizumab (CARESS). *Value in Health* 18(3):A231.
135. Abusamra R, Schofield M, Minasian C. (2012) A Four-Year Retrospective Study of the Safety and Efficacy of Palivizumab in High Risk Infants. *Archives of Disease in Childhood* 97(Suppl 2):A521–A521.
136. Al-Alaiyan S, Pollack P, Notario G. (2015) Safety and pharmacokinetics of extended use of palivizumab in Saudi Arabian infants and children. *Drugs in Context* 4:1–10.
137. Alan S, Erdeve O, Cakir U, Akduman H, Zenciroglu A, Akcakus M, Tunc T, Gokmen Z, Ates C, Atasay B, Arsan S, on behalf of TurkNICU-RSV Trial Group. (2016) Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29(13):2186–2193.
138. Ambrose C. (2014) Severe RSV disease in preterm infants born at 29 to 35 weeks' gestation in the United States. *Pediatrics* 134(6):e1781.
139. Ambrose CS, Chen X, Kumar VR. (2014) A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother* 10(10):2785–2788.
140. Andabaka T, Rojas-Reyes MX. (2013) Cochrane in context: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children: Cochrane in context: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 8(6):2377–2379.
141. Ashkenazi-Hoffnung L, Dotan M, Livni G, Amir J, Bilavsky E. (2014) Nosocomial respiratory syncytial virus infections in the palivizumab-prophylaxis era with implications regarding high-risk infants. *Am J Infect Control* 42(9):991–995.
142. Athiraman N, Agarwal R. (2012) Palivizumab immunoprophylaxis (PIP) for infants with chronic lung disease (CLD) of prematurity—a prospective observational study. *Archives of disease in childhood* 97:A28.
143. Aydiner E, Akman I, Kalaca S, Unver T, Bilgen H, Ozek E. (2005) Rehospitalization rates of infants of less than 32 weeks gestation in the first year of life. *Marmara Medical Journal* 18(2):71–75.
144. Banerji A, Panzov V, Young M, Lee BE, Mamdani M, Giles BL, Dennis M, Morel J, Bisson D, Paes BA, Hui C, Mahony J. (2014) The real-life effectiveness of palivizumab for reducing hospital admissions for respiratory syncytial virus in infants residing in Nunavut. *Can. Respir. J.* 21(3):185–189.
145. Battisti O, Vandenbosch K, Nyaamugabo K, Carvelli T. (2009) [Practical pediatric aspects of palivizumab]. *Rev Med Liege* 64(5–6):318–322.
146. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Buesch K. (2011) A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the UK. *Thorax* 66(Suppl 4):A136–A137.
147. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. (2013) A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review* 3(1):18.
148. Berger TM, Aebi C, Duppenhaler A, Stocker M, Swiss Pediatric Surveillance Unit. (2009) Prospective population-based study of RSV-related intermediate care and intensive care unit admissions in Switzerland over a 4-year period (2001-2005). *Infection* 37(2):109–116.
149. Bernard L, Lecomte B, Pereira B, Proux A, Boyer A, Sautou V. (2015) Optimisation de la prévention de la bronchiolite à VRS chez les nouveaux-nés à risque et les prématurés : mesure de l'impact d'une intervention éducative ciblée. *Archives de Pédiatrie* 22(2):146–153.
150. Bonillo P. (2002) Immunoprophylaxis with palivizumab in Andalusia (Spain). Results of the 2000-2001 respiratory syncytial virus epidemic. *Anales Espanoles de Pediatria* 56(4):293–297.
151. Bont L, Vught A, Kimpen J. (1999) Prophylaxis against respiratory syncytial virus in premature infants. *Lancet* 354(9183):1003–1004.
152. Borse RH, Singleton RJ, Bruden DT, Fry AM, Hennessy TW, Meltzer MI. (2014) The Economics of Strategies to Reduce Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Alaska. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 3(3):201–212.
153. Bowen K, Jay M. (2009) Respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis, denials, and hospitalizations in a commercially insured population. *Value Health* 12(3):A118.
154. Broughton S, Roberts A, Fox G. (2005) Prospective study of healthcare utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 60(12):1039–1044.
155. Carbonell-Estrany X. (2003) Palivizumab Outcomes Registry Data from Spain: Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial (IRIS) Study Group. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 22(Supplement):S55–S57.
156. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Guzmán Cabañas JM, Bòria EV, Atienza BB, IRIS (Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial) Study Group. (2015) Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants—The SPRING Study. *PLOS ONE* 10(5):e0125422.

157. Carroll KN, Griffin MR, Edwards KM, Ali A, Zhu Y, Iwane MK, Szilagyi PG, Staat MA, Stevens TP, Hall CB, Williams JV, Hartert TV. (2012) Adherence to guidelines for respiratory syncytial virus immunoprophylaxis among infants with prematurity or chronic lung disease in three United States counties: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 31(11):e229–e231.
158. Carroll KN, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Li SX, Walsh EM, Mitchel E, Sloan CD, Dupont WD, Hartert TV. (2016) Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
159. Champ A, Klepser D, Huether J. (2011) Impact of palivizumab coverage status and use on RSV-related health care utilization. *Journal of Managed Care Pharmacy* 17(3):257.
160. Chan P, Chen J, Paes B. (2015) Serious adverse events in Canadian children receiving palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Value in Health* 18(3):A228–A229.
161. Chu HY, Englund JA. Respiratory Syncytial Virus Disease: Prevention and Treatment Larry J. Anderson, Barney S. Graham (red). *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines* Tom 372. Berlin, Heidelberg 2013.
162. Danes I, Arnau J. (2000) Palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Catalana* 60(5):254–250.
163. DeVincenzo JP, Aitken J, Harrison L. (2003) Respiratory syncytial virus (RSV) loads in premature infants with and without prophylactic RSV fusion protein monoclonal antibody. *J. Pediatr.* 143(1):123–126.
164. DeVincenzo JP, Ambrose CS, Makari D, Weiner LB. (2016) Evaluation of recent New Vaccine Surveillance Network data regarding respiratory syncytial virus hospitalization rates in US preterm infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 12(4):971–975.
165. Dizdar EA, Aydemir C, Erdeve O, Sari FN, Oguz S, Uras N, Dilmen U. (2010) Respiratory syncytial virus outbreak defined by rapid screening in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 75(4):292–294.
166. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky B. (2006) The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks' gestational age. *Pediatric infectious disease journal* 25(12):1188–1190.
167. Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS. (2016) Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High-Risk Infants in a United States Nationally Representative Database, 1997–2012. *PLOS ONE* 11(4):e0152208.
168. Escobar GJ, Gebretsadik T, Carroll K, Li SX, Walsh EM, Wu P, Mitchel E, Sloan C, Hartert T. (2013) Adherence to Immunoprophylaxis Regimens for Respiratory Syncytial Virus Infection in Insured and Medicaid Populations. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2(3):205–214.
169. Estrada L, Martinez Y, Gutierrez H. (2011) Palivizumab and reduction in hospitalizations associated with respiratory syncytial virus infection in newborn babies. *Vitae*S39–S40.
170. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X. (2008) Utilidad del palivizumab en el recién nacido pretérmino. *An Pediatr Continuada* 6(5):288–291.
171. Flores S, Fernandez P, Lozada A. (2012) Effectiveness of a protocol for respiratory syncytial virus (RSV) immunoprophylaxis in pre-term infants born at <34 weeks gestation age. *Value in Health* 15(7):A543.
172. Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, Wu X, Robbie GJ, Ambrose CS. (2014) Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 10(10):2789–2794.
173. Friedman DM, Domachowske JB, Wong PC, Parimi PS, Garcia DF, Marcus MG, La Via WV, Syed IA, Szabo SM, McLaurin KK, Kumar VR. (2016) Perceived Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease and Immunoprophylaxis Use Among US Pediatric Specialists. *Clinical Pediatrics* 55(8):724–737.
174. Frogel M, Nerwen C, Boron M, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Groothuis J, Palivizumab Outcomes Registry Group. (2008) Improved outcomes with home-based administration of palivizumab: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27(10):870–873.
175. Garcia E, Navarro P, Bautista P. (2014) Effectiveness, safety and efficiency of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in premature infants (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*.
176. Geskey JM, Ceneviva GD, Brummel GL, Graff GR, Javier M-C. (2004) Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before hospital discharge: What is the evidence for its benefit? *Clinical Therapeutics* 26(12):2130–2137.
177. Gijtenbeek RGP, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJLE. (2015) RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. *European Journal of Pediatrics* 174(4):435–442.
178. Greenough A. (2014) Respiratory syncytial virus prophylaxis reduces chronic respiratory morbidity in prematurely born infants. *Evidence Based Medicine* 19(2):65–65.
179. Grimaldi M, Cornet B, Milou C, Gouyon J. (2002) Étude prospective régionale d'une épidémie de bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS). *Archives de Pédiatrie* 9(6):572–580.

180. Groothuis J. (2001) Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. *Pediatric infectious disease journal* 20(6):628–630.
181. Groothuis J, Bauman J, Malinoski F, Eggleston M. (2008) Strategies for prevention of RSV nosocomial infection. *Journal of Perinatology* 28(5):319–323.
182. Groothuis, Fryzek J, Makari D, Steffey D, Martone W. (2011) Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998–2008. *Clinical Epidemiology* 3:245–250.
183. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. (2015) Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr* 169(4):341–348.
184. Hampp C, Saidi AS, Winterstein AG. (2010) Palivizumab utilization and compliance: trends in respiratory syncytial virus prophylaxis in Florida. *J. Pediatr.* 156(6):953–959, 959.e1.
185. Harkensee C, Brodli M, Embleton ND, Mckean M. (2006) Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J. Infect.* 52(1):2–8.
186. Hernanz R, Nogales M, Camaron I, Goitia V, Garcia JJ, Minguez A. (2012) Use and effectiveness of palivizumab on preventing bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus. *European Journal of Hospital Pharmacy* 19(2):177.
187. Hervas D, Carrion T, Fiol M. (2010) Impact of palivizumab prophylaxis in non RSV bronchiolitis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 23:477.
188. Hoopes JM, Makari D, Groothuis J. (2012) Palivizumab and emerging therapies for respiratory syncytial virus. *Expert Opinion on Biological Therapy* 12(5):547–548.
189. Houweling LMA, Penning-Van Beest FJA, Bezemer ID, Van Lingen RA, Herings RMC. (2012) Characteristics and determinants of palivizumab use in the Netherlands. *Value in Health* 15(7):A566–A567.
190. Houweling L, Penning-Van Beest F, Bezemer I, van Lingen R, Herings R. (2013) Characteristics and determinants of palivizumab use in the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22:339.
191. Hsu C-H, Lin C-Y, Chi H, Chang J-H, Hung H-Y, Kao H-A, Peng C-C, Jim W-T. (2014) Prolonged Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Infection among Preterm Infants in a Subtropical Climate. *PLoS ONE* 9(10):e110166.
192. Hu J, Robinson JL. (2010) Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review. *World J Pediatr* 6(4):296–300.
193. Hu J, Robinson J. (2010) Systematic review of the literature: Therapy of respiratory syncytial virus with palivizumab. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 21(20A):
194. Ignacio L, Alfaleh K. (2013) Does RSV prophylaxis prevents future recurrent wheeze in preterm infants? *Journal of Clinical Neonatology* 2(3):116.
195. Ignatyeva V, Avksentyeva M, Rebrova O, Gerasimova K, Soldatova I, Asmolova G, Pankratyeva L, Degtyareva E, Ovsyannikov D. (2014) Cost-effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk infants for the 2012/2013 epidemic season in Moscow. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 27(sup1):164–165.
196. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. (1999) Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 104(3 Pt 1):419–427.
197. Kingston S, Murphy BP. (2010) Palivizumab use in preterm neonates. *Ir Med J* 103(5):141–144.
198. Kool-Houweling LMA, Penning-van Beest FJA, Bezemer ID, van Lingen RA, Herings RMC. (2015) Infants born before 32 weeks of gestation or with respiratory disease are most likely to receive palivizumab in the Netherlands. *Acta Paediatr.* 104(9):927–932.
199. Krilov LR, Weiner LB, Wade SW, Smith DM, Masaquel A. (2012) Non-Compliance with Palivizumab and Increased Risk of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization among a Medicaid Population. *Value in Health* 15(4):A53.
200. Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. (2006) Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002–2003. *Pediatr Int* 48(4):362–368.
201. Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, Terai M, Kaneda H, Kato Y, Ohashi A, Watabe S, Joh-o K, Hirai K. (2011) Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high-risk infants in Japan. *Pediatr Int* 53(3):368–373.
202. La Gamma EF, Kumar VR, Wadhawan R, Ye S, Sifakis F, Ycas J, Ambrose CS. (2015) Receipt of palivizumab before birth hospitalization discharge among preterm infants in the United States. *Am J Perinatol* 32(11):1017–1023.
203. Lee H, Graw-Panzer K. (2010) Incidence of wheezing in premature infants who received synagis (palivizumab) prophylaxis: Eleven-year follow-up. *American journal of respiratory and critical care medicine* 181(1):.
204. Lee JH, Kim CS, Chang YS, Choi J-H, Committee on Data Collection and Statistical Analysis of the Korean Society of Neonatology. (2015) Respiratory Syncytial Virus Related Readmission in Preterm Infants Less than 34 weeks' Gestation Following Discharge from a Neonatal Intensive Care Unit in Korea. *Journal of Korean Medical Science* 30(Suppl 1):S104–S110.

205. Liese JG, Grill E, Fischer B, Roeckl-Wiedmann I, Carr D, Belohradsky BH, Munich RSV Study Group. (2003) Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur. J. Pediatr.* 162(4):230–236.
206. Linder M, Byström C, Kieler H, Bergman G, Haerskjold A. (2015) Use of palivizumab is underestimated in the Swedish Prescribed Drug Register - implications for register-based drug studies. *Clin Epidemiol* 7:45–51.
207. Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, Desai SA. (2000) Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 22(11):1357–1369.
208. Martel C, Gerout A, Langlet C, Gourieux B. (2013) Evaluation of the bronchiolitis medicinal prophylaxis. *Int J Clin Pharm* 35(5):930–931.
209. Martell R. (2005) Respiratory syncytial virus in preemies. *Can J Resp Ther* 41(5):21.
210. Meissner HC, Groothuis JR, Rodriguez WJ, Welliver RC, Hogg G, Gray PH, Loh R, Simoes EA, Sly P, Miller AK, Nichols AI, Jorkasky DK, Everitt DE, Thompson KA. (1999) 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. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43(5):1183–1188.
211. Meissner HC, Rennels MB, Pickering LK, Hall CB. (2004) Risk of severe respiratory syncytial virus disease, identification of high risk infants and recommendations for prophylaxis with palivizumab. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(3):284–285.
212. Milczewska J, Zydak J, Kasur-Siemenska B. (2008) Incidence and the hospitalization frequency for respiratory tract infections in premature infants receiving the RSV infection prophylaxis. *Pediatrics Polska* 83(3):264–269.
213. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. (2006) Beyond randomized controlled trials: a „real life” experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr. Pulmonol.* 41(12):1167–1174.
214. Mitchell I, Reim E, Lanctot K, Paes B. (2010) CARESS: The Canadian registry of synagis. *Canadian Respiratory Journal* 17(55A):
215. Mitchell I, Paes B, Li A. (2010) Caress: The canadian registry of synagis (2006-2009). *Canadian Respiratory Journal* 17(12B):
216. Mitchell I, Paes BA, Li A, Lanctôt KL, CARESS investigators. (2011) CARESS: the Canadian registry of palivizumab. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30(8):651–655.
217. Mitchell I, Paes B, Li A, Lanctot K. (2011) The Canadian registry of palivizumab (2005-2010). *Eur Respir J* 38:.
218. Mitchell I, Paes B, Lanctot K. (2012) Risk factors that determine time to first RSV hospitalization in CARESS: The Canadian registry of palivizumab (2005-2011). *European Respiratory Journal* 40:.
219. Mitchell I, Paes B, Li A. (2014) Respiratory illness and respiratory syncytial virus hospitalizations in the canadian registry for synagis (CARESS) over eight seasons (2005-2013). *Paediatrics and Child Health (Canada)* 19(6):e49.
220. Mitchell I, Paes B, Li A. (2014) Factors associated with compliance with palivizumab prophylaxis in the canadian RSV evaluation study for synagis (CARESS) registry (2005-2013). *Paediatrics and Child Health (Canada)* 19(6):e76.
221. Mitchell I, Abraha H, Li A, Paes B, Lanctot K. (2015) Respiratory related hospitalizations in premature infants prophylaxed with palivizumab In the Canadian registry of palivizumab (CARESS). *European Respiratory Journal* 46:.
222. Mitchell I, Paes B, Lanctot K, Chawla R, Chiu A, Mitchell M, Ojah C, Price A, Seigel S, Symington A. (2015) Letters to the Editor. *Paediatr Child Health* 20(8):463–464.
223. Mohan AK, Braun MM, Ellenberg S, Hedje J, Coté TR. (2004) Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(4):342–345.
224. Mori M, Onodera M, Morimoto A, Kosaka Y, Morio T, Notario GF, Sharma S, Saji T. (2014) Palivizumab use in Japanese infants and children with immunocompromised conditions. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 33(11):1183–1185.
225. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. (2009) A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect. Dis.* 9:106.
226. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. (2007) Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 25(1):55–71.
227. Ohler KH, Pham JT. (2013) Comparison of the timing of initial prophylactic palivizumab dosing on hospitalization of neonates for respiratory syncytial virus. *Am J Health Syst Pharm* 70(15):1342–1346.
228. Olicker A, Li H, Tatsuoka C, Ross K, Trembath A, Hibbs AM. (2016) Have Changing Palivizumab Administration Policies Led to More Respiratory Morbidity in Infants Born at 32-35 Weeks? *J. Pediatr.* 171:31–37.
229. Oncel MY, Alyamaç-Dizdar E, Erdeve O, Oğuz S, Dilmen U. (2013) Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants less than 32 weeks gestational age in Turkey: author's reply. *Turk. J. Pediatr.* 55(5):568.

230. Ovsyannikov. (2012) Prevention of RSV infection in infants from the high-risk groups in Moscow: The first season's results. *Eur Respir J* 2012; 40.
231. Paes B, Steele S, Janes M, Pinelli J. (2009) Risk-Scoring Tool for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants born at 33-35 completed weeks' gestational age in Canada. *Curr Med Res Opin* 25(7):1585–1591.
232. Paes B, Reim E, Lanctot K. (2009) Caress: The Canadian registry of Synagis summary of 2006-2008 RSV seasons. *Value in Health* 12(3):A172.
233. Paes B, Li A, Lanctot K. (2010) Caress: The Canadian registry of synagis (2006-2009). *Value in Health* 13(7):A318.
234. Paes B, Li A, Lanctot K. (2010) Respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *Value in Health* 13(7):A318.
235. Paes B, Li A, Lanctor K. (2010) Respirator y syncytial virus prophylaxis in special populations. *Paediatrics and Child Health (Canada)* 15:36A–37A.
236. Paes B, Li A, Lanctot K. (2010) Cares: The canadian registry of synagis (2006-2009). *Paediatrics and Child Health* 15:36A.
237. Paes B, Li A, Lanctot K. (2011) A comparative study of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in premature infants. *Value in Health* 14(7):A398.
238. Paes BA, Mitchell I, Banerji A, Lanctôt KL, Langley JM. (2011) A decade of respiratory syncytial virus epidemiology and prophylaxis: translating evidence into everyday clinical practice. *Can. Respir. J.* 18(2):e10-19.
239. Paes B, Li A, Lanctot K. (2011) Respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *Paediatr Child Health (CAN)* (16):24A.
240. Paes B, Li A, Lanctot K. (2011) Respiratory syncytial virus hospitalizations in the Canadian registry for synagis (CARESS). *Value in Health* 14(7):A398.
241. Paes B, Li A, Lanctot K. (2011) Respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in special populations. *Value in Health* 14(7):A398–A399.
242. Paes B, Mitchell I, Li A. (2011) Caress: The Canadian registry of synagis (2005-2010). *Value in Health* 14(7):A398.
243. Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. (2012) Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *Eur. J. Pediatr.* 171(5):833–841.
244. Paes B, Mitchell I, Li A. (2013) Respiratory syncytial virus hospitalizations in the canadian registry for synagis (CARESS). *Value in Health* 16(7):A366.
245. Paes B, Li A, Yi H. (2013) Factors associated with compliance with palivizumab prophylaxis in the canadian rsv evaluation study for synagis (CARESS) registry (2005-2012). *Value in Health* 16(7):A368.
246. Paes B, Li A, Mitchell I. (2014) Respiratory illness and respiratory syncytial virus hospitalizations in infants with congenital airway anomalies in the Canadian registry of Synagis following prophylaxis (2005-2013). *Paediatrics and Child Health (Canada)* 19(6):e83.
247. Paes B, Chen J, Mitchell I, Chan P, Li A, Lanctot K. (2015) Serious adverse events in canadian children receiving palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health* 20(5):e34–e35.
248. Park HW, Lee BS, Kim A-R, Yoon HS, Kim BI, Song ES, Kim WT, Lim J, Kim S, Jin H-S, Byun S, Chee DH, Kim K-S. (2012) Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in infants born at less than thirty-five weeks of gestational age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31(8):e99-104.
249. Parmigiani S, Ubaldi A, Capuano C, Magini G, Bianchi M. (2001) Palivizumab in infants with gestational age < or = 28 weeks and bronchopulmonary dysplasia. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 72(5–6):109–113.
250. Parmigiani S, Pezzoni S, Solari E, Arena V, De MA, Alessandrini C, Moretti S, Bevilacqua G. (2009) Palivizumab for prophylaxis of RSV infection: Five epidemic seasons' experience on adverse effects (2002-2007). *Journal of Perinatal Medicine* 37(3):304–305.
251. Pérez Pérez G, Navarro Merino M, Romero Pérez MM, Sáenz Reguera C, Pons Tubío A, Polo Padillo J. (2004) [Respiratory morbidity after hospital discharge in premature infants born at < or = 32 weeks gestation with bronchopulmonary dysplasia]. *An Pediatr (Barc)* 60(2):117–124.
252. Pérez Pérez G, Navarro Merino M. (2010) [Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short-and long-term respiratory changes]. *An Pediatr (Barc)* 72(1):79.e1-16.
253. Pezzotti P, Mantovani J, Benincori N, Mucchino E, Di Lallo D. (2009) Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy. *BMC Pediatr* 9:56.
254. Pinquier D, Gouyon J-B, Fauroux B, Mons F, Vicaut E, Bendjenana H, Rouffiac E, Marret S, Aujard Y. (2009) [Palivizumab immunoprophylaxis: use in clinical practice, safety and beneficial effects in France]. *Arch Pediatr* 16(11):1443–1452.
255. Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J. (2005) Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey. *Chest* 128(4):2765–2771.

256. Prais D, Kaplan E, Klinger G. (2013) Long term effect of palivizumab immunization on children born <29w gestation. *European Respiratory Journal* 42:.
257. Quek B, Khoo P, Tan P. (2015) Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia in a country with no seasonal RSV peaks. *J Perinat Med* 43:.
258. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. (2002) The impact of respiratory syncytial virus infection: a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection* 30(4):193–197.
259. Resch B. (2008) Palivizumab for the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. *Pediatric Health* 2(3):265–278.
260. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. (2008) Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* 30(4):749–760.
261. Resch B. (2014) Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. *Open Microbiol J* 8:71–77.
262. Resch B, Kurath-Koller S, Eibisberger M, Zenz W. (2016) Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease. *World J Pediatr* 12(1):8–18.
263. Robinson JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. (2015) Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health* 20(6):321–333.
264. Rogovik AL, Carleton B, Solimano A, Goldman RD. (2010) Palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Can Fam Physician* 56(8):769–772.
265. Sáez-Llorens X, Castaño E, Null D, Steichen J, Sánchez PJ, Ramilo O, Top FH, Connor E. (1998) Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17(9):787–791.
266. Schauer U, Rieger CHL. (2002) [Treatment of infants with RSV infection: a retrospective analysis of the season 1998/99]. *Klin Padiatr* 214(1):37–40.
267. Shireman TI, Braman KS. (2002) Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156(12):1251–1255.
268. Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JLL, Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. (2007) Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J. Pediatr.* 151(1):34–42, 42.e1.
269. Simões EAF, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. (2010) The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126(2):256–262.
270. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, Peltner HU, Seiffert P, Süß-Grafeo A, Groothuis JR, Liese J, Pallacks R, Müller A, DSM RSV Paed Study Group. (2007) Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur. J. Pediatr.* 166(12):1273–1283.
271. Simon A, Nowak H, Sterz R. (2011) Use of palivizumab in Germany: data from 2002-2007. *Klin Padiatr* 223(5):292–298.
272. Simpson S, Burls A. (2001) A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 33:.
273. Singleton RJ, Bruden D, Bulkow LR, Varney G, Butler JC. (2006) Decline in respiratory syncytial virus hospitalizations in a region with high hospitalization rates and prolonged season. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 25(12):1116–1122.
274. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. (2000) Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154(1):55–61.
275. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, Givner LB, Jennings TL, Top FH, Carlin D, Connor E. (1998) Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17(2):110–115.
276. Svensson C, Berg K, Sigurs N, Trollfors B. (2015) Incidence, risk factors and hospital burden in children under five years of age hospitalised with respiratory syncytial virus infections. *Acta Paediatr.* 104(9):922–926.
277. Takeuchi Y, Cho H, Yamashita Y, Mishiku Y, Nakao A, Aso T, Nishida H, Takahashi N. (2002) Safety and pharmacokinetics of palivizumab, administered in infants with a history of prematurity or chronic lung disease. *Jpn J Chemother* 50(4):215–222.
278. Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelov A, Gudkov K, Campbell A, Schulz G, Prah R, Notario G. (2010) Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤2 years of age hospitalized with lower

- respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical Epidemiology* 2(1):221–227.
279. Taylor R. (2012) CARESS: The Canadian registry of palivizumab. *Pediatric Infectious Disease Journal* 31(2):212–213.
280. Tinnion R, Spencer J, Moss S, Fenton A. (2015) RSV: Immunoprophylaxis and non-invasive respiratory support in ex-preterms: A northern UK perspective. *Pediatr. Pulmonol.* 50(11):1119–1127.
281. Vendetti N, Gerber JS, Sammons JS, Fisher BT, Zaoutis TE, Coffin SE. (2016) Administration of Palivizumab in the NICU. *Hosp Pediatr* 6(6):354–358.
282. Vogel AM, Lennon DR, Broadbent R, Byrnes CA, Grimwood K, Mildenhall L, Richardson V, Rowley S. (2002) Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Paediatr Child Health* 38(6):550–554.
283. Wang EE, Tang NK. (2000) Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001725.
284. Wang EEL, Tang NK. (2006) WITHDRAWN: Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD001725.
285. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. (2007) The clinical and cost-effectiveness of immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus with palivizumab in children. *Health Technology Assessment Database* 1:.
286. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. (2008) Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 12(36):iii, ix–x, 1-86.
287. Wang D, Bayliss S, Meads C. (2011) 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 Technol Assess* 15(5):iii–iv, 1-124.
288. Weiner L, Polak M, Masaquel A, Mahadevia P. (2011) Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab among preterm infants covered by medicaid in the United States. *Value Health* 14(3):A118.
289. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. (2012) Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *J Med Econ* 15(5):997–1018.
290. Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. (2010) Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin* 26(9):2175–2181.
291. Wu S-Y, Bonaparte J, Pyati S. (2004) Palivizumab use in very premature infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 114(5):e554-556.
292. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EAF, C-CREW Investigators. (2013) Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 132(5):811–818.

17. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Podział wcześniactwa w zależności od wieku płodowego noworodka	16
Rysunek 2. Schemat budowy RSV.....	17
Rysunek 3. Fazy prawidłowego płodowego rozwoju układu oddechowego [17]	19
Rysunek 4. Patofizjologia BPD [19].....	20
Rysunek 5. ██████████	56

18. SPIS TABEL

Tabela 1.	Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2014 i 2015 wg statystyk JGP.....	22
Tabela 2.	Urodzenia w Polsce w latach 2010–2014 wg okresu trwania ciąży [42].....	25
Tabela 3.	Rozpowszechnienie BPD w wybranych krajach w latach 2007 – 2010 [43].....	26
Tabela 4.	Rozpowszechnienie BPD w Polsce w latach 1998–1999 [44].....	26
Tabela 5.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [20].....	29
Tabela 6.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem RS u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną.....	31
Tabela 7.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki zakażeń RSV u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną.....	35
Tabela 8.	Rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS.....	37
Tabela 9.	Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA odnośnie stosowania paliwizumabu..	39
Tabela 10.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	41
Tabela 11.	Częstość działań niepożądanych paliwizumabu.....	44
Tabela 12.	Słowa kluczowe użyte do przeszukania baz informacji medycznej.....	49
Tabela 13.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej.....	54
Tabela 14.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	59
Tabela 15.	Podsumowanie oceny błędu systematycznego wg Cochrane.....	59
Tabela 16.	Metodyka badań opisujących efektywność rzeczywistą dla porównania PLV vs BPP.....	61
Tabela 17.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych dla porównania PLV vs BPP.....	62
Tabela 18.	Metodyka badań opisujących efektywność rzeczywistą badań zakwalifikowanych do analizy opisowej.....	64
Tabela 19.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach jednoramiennych.....	65
Tabela 20.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs grupa kontrolna w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji.....	67
Tabela 21.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo dotyczące czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV w badaniu IMpact-RSV.....	68
Tabela 22.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji na podstawie badania IMpact-RSV.....	68
Tabela 23.	Wyniki analizy w podgrupach (<i>post-hoc</i>) dla porównania paliwizumabu vs placebo u wcześniaków bez BPD w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji na podstawie badania IMpact-RSV.....	69
Tabela 24.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu w badaniu IMpact-RSV.....	70
Tabela 25.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiIT na podstawie badania IMpact-RSV..	70
Tabela 26.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do łącznej liczby dni pobytu na OAiIT z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV na podstawie badania IMpact-RSV.....	70
Tabela 27.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej w badaniu IMpact-RSV.....	71
Tabela 28.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do liczby dni zakażenia RSV wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej w badaniu IMpact-RSV.....	71
Tabela 29.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs grupa kontrolna w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji.....	72
Tabela 30.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji w badaniu IMpact-RSV.....	73
Tabela 31.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych w badaniu IMpact-RSV.....	74
Tabela 32.	Wyniki dla porównania paliwizumabu z grupą kontrolną w odniesieniu do ryzyka zgonu..	74

Tabela 33.	Wyniki dla porównania paliwizumabu z grupą kontrolną w odniesieniu do utraty pacjentów z badania.....	75
Tabela 34.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	78
Tabela 35.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: BPD).....	79
Tabela 36.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	79
Tabela 37.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAIIT (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	81
Tabela 38.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	81
Tabela 39.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	84
Tabela 40.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w populacji wcześniaków (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	84
Tabela 41.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z przyczyn oddechowych (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	85
Tabela 42.	Wyniki analizy dla porównania PLV vs BPP w odniesieniu do ryzyka zgonu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	87
Tabela 43.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	89
Tabela 44.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (populacja: BPD).....	90
Tabela 45.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	91
Tabela 46.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (populacja: BPD).....	92
Tabela 47.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAIIT (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	93
Tabela 48.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAIIT (populacja: BPD).....	93
Tabela 49.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAIIT (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD i BPD).....	93
Tabela 50.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	94
Tabela 51.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej (populacja: BPD).....	95
Tabela 52.	Wyniki skuteczności dla PLV w odniesieniu do liczby dni ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD i BPD).....	95
Tabela 53.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (populacja: ≤32. tyg. ciąży bez BPD).....	96
Tabela 54.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (populacja: BPD).....	96
Tabela 55.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (populacja: ≤32. tyg. ciąży bez BPD).....	96
Tabela 56.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w populacji wcześniaków (populacja: ≤32. tyg. bez BPD).....	98
Tabela 57.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w populacji wcześniaków (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	98
Tabela 58.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych (populacja: BPD).....	99
Tabela 59.	Wyniki skuteczności PLV w zależności od liczby otrzymanych dawek raportowane w badaniu Rutkowska 2011 w sezonie 2008/2009 (populacja: 22–34 t.c. z BPD).....	100

Tabela 60.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodów innych niż ciężkie powikłania zakażenia RSV (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD).....	101
Tabela 61.	Wyniki skuteczności PLV w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodów innych niż ciężkie powikłania zakażenia RSV (populacja: BPD).....	101
Tabela 62.	Zdarzenia niepożądane ogółem (populacja: ≤32 tyg. ciąży z/bez BPD).....	103
Tabela 63.	Zdarzenia niepożądane ogółem (populacja: BPD).....	103
Tabela 64.	Wyniki dla PLV w odniesieniu do ryzyka zgonu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD) .	103
Tabela 65.	Wyniki dla PLV w odniesieniu do ryzyka zgonu (populacja: BPD).....	104
Tabela 66.	Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania paliwizumabu w postaci liofilizowanej z paliwizumabem w postaci płynnej (Makari 2014).....	106
Tabela 67.	Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowane z częstotliwością przynajmniej 1% w jednej z grup dla porównania paliwizumabu w postaci liofilizowanej z paliwizumabem w postaci płynnej (Makari 2014).....	107
Tabela 68.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	109
Tabela 69.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	118
	137
	138
	138
	139
	140
Tabela 75.	Charakterystyka badania Makari 2014.....	184
Tabela 76.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook.....	186
Tabela 77.	Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań nRCT z grupa kontrolną włączonych do analizy efektywności rzeczywistej.....	187
Tabela 78.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych dla PLV wg skali NICE (cz. 1).....	188
Tabela 79.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych dla PLV (cz. 2).....	189
Tabela 80.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.....	190
Tabela 81.	Najczęstsze zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, raportowane w badaniu IMpact-RSV.....	191
Tabela 82.	Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane w badaniu IMpact-RSV.....	191
Tabela 83.	Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane z częstotliwością przynajmniej 1% w jednej z badanych grup w badaniu IMpact-RSV.....	192
Tabela 84.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Chi 2014 (OB: 12 mies.)	193
Tabela 85.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Klimek 2009 i PROTECT (populacja: ≤32 z/bez BPD).....	193
Tabela 86.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Chang 2010, Lacaze-Masmonteil 2003 i CARESS (populacja: BPD).....	194
Tabela 87.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	195
Tabela 88.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	196
Tabela 89.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE.....	201
Tabela 90.	Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych (AMSTAR) – tłumaczenie własne.....	202
Tabela 91.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	203
Tabela 92.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	203
Tabela 93.	Skala LRI służąca do oceny stanu wydolności oddechowej pacjenta [82, 133].....	204
Tabela 94.	Randomizowane badania kliniczne w toku.....	204
Tabela 95.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	204

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■
■ [REDACTED]	[REDACTED]	■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

A.2.1. Badania włączone do analizy klinicznej

IMPact-RSV [80–83]
Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu u dzieci z grup wysokiego ryzyka
Kryteria włączenia
1) dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży i w wieku ≤6 mies.; 2) dzieci w wieku >24 mies. z kliniczną diagnozą BPD wymagającą leczenia (tlenoterapia, steroidy, leki rozszerzające oskrzela lub diuretyki w ciągu 6 mies. poprzedzających klasyfikację do badania)

Impact-RSV [80–83]			
Kryteria wykluczenia			
1) hospitalizacja podczas włączenia pacjenta do badania, której przewidziany czas wynosił >30 dni; 2) mechaniczna wentylacja podczas włączenia pacjenta do badania; 3) oczekiwana długość życia <6 mies.; 4) aktywne lub niedawne zakażenie wirusem RS; 5) zaburzenia czynności wątroby / nerek, zaburzenia napadowe, niedobór odporności, nadwrażliwość na IgG; 6) przyjmowanie immunoglobuliny RSV w ciągu ostatnich 3 mies.; 7) stosowanie paliwizumabu lub innych przeciwciał monoklonalnych, szczepionki przeciw wirusowi RSV lub innych badanych leków; 8) CHD z wyjątkiem pacjentów z przetrwałym przewodem tętniczym lub niepow klanej i hemodynamicznie nieistotnej wady przegrody międzyprzedsionkowej			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Paliwizumab	Placebo	
Liczebność grup	1002	500	
Płeć żeńska [n (%)]	432 (43,1)	216 (43,2)	
Średni wiek pacjentów w mies. (SE)	5,7 (0,15)	6,0 (0,21)	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SE)	29 (0,10)	29 (0,14)	
Odsetek dzieci [%]	urodzonych ≤32. t.c	83,8	83,4
	urodzonych >32. t.c	16,2	16,6
Masa urodzeniowa ciała w kg (SE)	1,3 (0,02)	1,3 (0,02)	
Masa ciała w kg (SE)	4,8 (0,1)	4,9 (0,1)	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)	3,5 (0,05)	3,5 (0,07)
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	55 (5,5)	28 (5,6)
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	67 (6,7)	34 (6,8)
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	370 (37)	157 (31,4)
	Astma w rodzinie (n [%])	362 (36,1)	176 (35,2)
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	496 (49,5)	266 (53,2)
Schemat badania			
Schemat leczenia w grupie badanej	Paliwizumab (w postaci liofilizowanej): 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni, 5 dawek		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Placebo: tak samo wyglądające i taka sama objętość jak paliwizumabu podawane domięśniowo co 30 dni, 5 dawek		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	150 dni (30 dni od ostatniej iniekcji)		
Ocena wiarygodności			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>		
Randomizacja	TAK, przy użyciu systemu IVRS (2:1)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Analiza wyników	<u>Skuteczność</u> : ITT <u>Bezpieczeństwo</u> : ITT		
Utrata z badania	Paliwizumab: 1% ^a		

Impact-RSV [80–83]	
	Placebo: 1% ^a
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Rozdz. A.4
Sponsor badania	MedImmune Inc.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>I-rzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie powikłania zakażeń RSV wymagających hospitalizacji. <p>II-rzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, ryzyko hospitalizacji na OAiIT, z powodu powikłań zakażenia RSV, długość pobytu na OAiIT, ryzyko stosowania wentylacji mechanicznej z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej, łączna liczba dni hospitalizacji z nasileniem objawów wg skali LRI≥ 3, stężenie paliwizumabu w surowicy, częstość występowania zapalenia ucha środkowego. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>

LRI – Lower Respiratory Tract Illness / Infection Score.

a) Zaplanowane 5 dawek otrzymało 92% dzieci z grupy paliwizumabu oraz 94% z grupy placebo.

Tavsu 2014 [84]			
Randomizowane, jednoośrodkowe badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające częstość ponownych hospitalizacji u dzieci urodzonych przed 32. tyg. ciąży, które otrzymały profilaktykę przeciw zakażeniu wirusem RS (paliwizumab) oraz jej wpływ na wzrost i rozwój noworodków.			
Kryteria włączenia			
1) dzieci urodzone <32. tyg. ciąży (w 28 tyg. ciąży i w wieku <12 mies. oraz dzieci urodzone pomiędzy 29. a 32. tyg. ciąży i w wieku <6 mies. na początku sezonu wystąpienia zakażeń wirusa RS); 2) hospitalizacja na OAiIT			
Kryteria wykluczenia			
1) CLD; 2) CHD; 3) inny poważny problem (krwawienie dokomorowe, retinopatia, problemy ze słuchem itp.)			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	Paliwizumab	Brak profilaktyki	
Liczebność grup	41 ^a	42 ^a	
Płeć żeńska [n (%)]	19 (48,7)	24 (58,5)	
Średni wiek pacjentów w mies. (SE)	bd	bd	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	29,4 (1,8)	29,7 (1,6)	
Odsetek dzieci [%]	urodzonych <32. t.c.	100%	100%
	urodzonych ≥ 32 . t.c.	0	0
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	1,32 (0,25)	1,40 (0,27)	
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV $\geq 1:200$ baseline (n [%])	bd	bd

Tavsu 2014 [84]	
Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
Osoby palące w domu (n [%])	bd
Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	0
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	Paliwizumab: 15 mg/kg mc. domięśniowo, co miesiąc, 5 dawek (jeden sezon, między październikiem a marcem)
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	Dwa sezony zakażeń wirusem RS
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	bd
Randomizacja	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne
Zaślepienie	Tak (dotyczyło lekarzy, którzy byli odpowiedzialni za ocenę rozwoju dzieci)
Analiza wyników	mITT: Analiza wyników dotyczyła pacjentów, którzy ukończyli badanie
Utrata z badania	Paliwizumab: 4,9% Brak profilaktyki: 2,4%
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Rozdz. A.4
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Turcja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, w drugim sezonie zakażeń; • hospitalizacja; • zakażenie dolnych dróg oddechowych; • zgony; • wskaźniki antropometryczne (masa ciała, długość i obwód głowy); • testy mające na celu monitorowanie rozwoju dziecka (GMCD)

GMCD – poradnik do monitorowania rozwoju dziecka (*Guide for Monitoring Child Development*)

a) W charakterystyce populacji uwzględniono 39 pacjentów z grupy paliwizumabu oraz 41 z grupy niestosującej profilaktyki.

A.2.2. Badania włączone do analizy efektywności rzeczywistej

A.2.2.1 Analiza porównawcza

Chi 2014 [85]
Prospektywne, jednośrodkowe badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną, oceniające efektywność kliniczną i bezpieczeństwo profilaktyki PLV.

Chi 2014 [85]		
Kryteria włączenia		
1) dzieci urodzone ≤28. tyg. ciąży; 2) dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży z BPD (definiowane jako zapotrzebowanie na tlenoterapię w 36 tyg. wieku postkonceptualnego).		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	PLV	BPP ^a
	2011–2013	2000–2008
Liczebność grup	127	127
Płeć żeńska [n (%)]	68 (53,5)	67 (52,8)
Mediana wieku pacjentów w dniach (IQR) ^b	80 (64,5–102,5)	78 (62,0–98,5)
Mediana wieku ciążowego w tyg. (IQR)	27 (25–28)	27 (26–28)
Mediana masy urodzeniowej w kg (IQR)	0,95 (0,79–1,12)	0,97 (0,79–1,17)
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	100 (78,7)
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD	bd	bd
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg mc. domięśniowo co miesiąc w 6 kolejnych dawkach	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	12 miesięcy	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIC	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
Analiza wyników w populacji	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci urodzone ≤28. tyg. ciąży • dzieci z BPD urodzone ≤35. tyg. ciąży 	
Utrata z badania [n (%)]	bd	
Ocena w skali NOS	8/9 pkt	
Sponsor badania	Granty z Mackay Memorial Hospital (MMH 9944 i MMH 10038) i Taiwan Foundation of Prematurity	
Lokalizacja badania	jednośrodkowe (Tajwan)	

Chi 2014 [85]

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji (I-rzędowy punkt końcowy),
- profil bezpieczeństwa

Komentarz

- Ze względu na brak sezonowości występowania zakażenia RSV na Tajwanie u wcześniaków szczyt zakażeń RSV przypada na pierwsze 6 miesięcy po wypisie ze szpitala, podczas których stosuje się PLV.
- Zakażenie RSV potwierdzono przy użyciu bezpośredniego testu immunofluorescencyjnego lub hodowli wirusa z wymazu z nosogardzieli.

IQR – rozstęp międzykwartyłowy

a) Charakterystyka BPP z dostosowaniem do grupy z profilaktyką PLV.

b) W momencie wypisu ze szpitala.

Grimaldi 2004 [86]

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną, oceniające skuteczność PLV u dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z BPD w wywiadzie oraz u dzieci w wieku poniżej 6 mies. w momencie rozpoczęcia się sezonu zakażeń RSV.

Kryteria włączenia

- 1) dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży z BPD w wywiadzie, hospitalizowane z powodu zapalenia oskrzeli ków wywołanego wirusem RS w 12 szpitalach w Burgundii w okresie od 1 grudnia do 30 kwietnia podczas 3 sezonów (1999–2000, 2000–2001, 2001–2002); 2) dzieci w wieku <6 miesięcy w momencie rozpoczęcia się sezonu zakażeń RSV

Kryteria wykluczenia

bd

Charakterystyka populacji

Cecha populacji ^a	PLV		BPP
	2000–2001	2001–2002	1999–2000
Liczebność grup	17	26	26
Płeć żeńska [n (%)]	bd	bd	bd
Średni wiek pacjentów w dniach (SD) ^b	100,4 (80,3)	99,5 (83,6)	95,3 (77,6)
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	27,4 (1,9)	27,7 (1,9)	27,9 (1,6)
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	1,01 (0,38)	1,01 (0,31)	1,07 (0,31)
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd	bd
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	17 (100)	26 (100)	26 (100)

Grimaldi 2004 [86]	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	Paliwizumab: 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni, 5 dawek
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	Trzy sezony zakażeń RSV (PLV: 2 sezony, BPP: 1 sezon)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIC
Zaprojektowane celem wykazania	bd
Analiza wyników w populacji	dzieci z BPD urodzone ≤32. tyg. ciąży, w wieku poniżej 6 mies. w momencie rozpoczęcia się sezonu zakażeń RSV
Utrata z badania	bd
Ocena w skali NOS	6/9 pkt
Sponsor badania	Burgundy Regional Hospitalization Agency
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie dzieci hospitalizowane z powodu zapalenia oskrzelików w Burgundii przebadano na obecność antygeny RSV przy użyciu różnych zatwierdzonych testów immunoenzymatycznych lub immunofluorescencyjnych. • W 1 sezonie zakażeń RSV PLV otrzymało 16 pacjentów, a w 2 sezonie PLV otrzymało 23 pacjentów. 	

a) Charakterystyka populacji odnosi się do dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z BPD i w wieku <6 mies. na początku sezonu zakażeń RSV.
b) W odniesieniu do wieku na 1 grudnia danego roku (ang. 1 Dec+).

Grimaldi 2007 [87]					
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną oceniające skuteczność paliwizumabu u dzieci urodzonych do 30. tyg. ciąży bez BPD.					
Kryteria włączenia					
1) dzieci urodzone ≤30. tyg. ciąży, hospitalizowane w 12 szpitalach Burgundii w okresie od 1 grudnia do 30 kwietnia podczas 5 kolejnych sezonów (1999–2000 do 2003–2005).					
Kryteria wykluczenia					
bd					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji ^a	PLV			BPP	
	2002–2003	2003–2004	1990–2000	2000–2001	2001–2002
Liczebność grup	75	81	47	64	72
M/K	56,0%	59,7%	59,6%	48,4%	56,9%
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd	bd	bd	bd	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	28,8 (1,4)	28,5 (1,4)	28,4 (1,6)	28,5 (1,4)	28,2 (1,5)

Grimaldi 2007 [87]					
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	1,16 (0,26)	1,13 (0,28)	1,15 (0,29)	1,16 (0,28)	1,13 (0,29)
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd	bd	bd	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd	bd	bd	bd
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	bd	bd	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd	bd	bd	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd	bd	bd	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd	bd	bd	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd	bd	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	37 (49,3)	32 (38,9)	27 (57,4)	16 (25,0)	28 (38,9)
Liczba dzieci urodzonych ≤30. t.c. bez BPD	38	50	21	48	49

Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	Dawka paliwizumabu była zgodna z badaniem Impact-RSV, czyli: 15 mg/kg mc. <i>im</i> co 30 dni, 5 dawek
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	Pięć sezonów zakażeń RSV (PLV: 2 sezony, BPP: 3 sezony)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIIC
Zaprojektowane celem wykazania	bd
Analiza wyników w populacjach	Dzieci urodzone do 30 tyg. ciąży bez BPD.
Utrata z badania	bd
Ocena w skali NOS	6/9 pkt.
Sponsor badania	Burgundy Regional Hospitalization Agency
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji

- Komentarz**
- Wszystkie dzieci hospitalizowane z powodu zapalenia oskrzelików w Burgundii przebadano na obecność antygenu RSV przy użyciu różnych zatwierdzonych testów immunoenzymatycznych lub immunofluorescencyjnych.
 - W 1 sezonie zakażeń RSV PLV otrzymało 29 pacjentów, a w 2 sezonie PLV otrzymało 41 pacjentów.

a) Charakterystyka populacji odnosi się do dzieci urodzonych w ≤30. tyg. ciąży, urodzonych między 15 kwietnia a 31 stycznia i w wieku <6 mies. na początek sezonu wystąpienia zakażeń wirusa RS.

Hervas 2012 [88]
Retrospektywne jednośrodkowe badanie obserwacyjne, oceniające epidemiologię i przebieg zapalenia oskrzeli u dzieci, wywołanego lub niewywołanego RSV
Kryteria włączenia
1) dzieci ≤2 roku życia hospitalizowane z powodu obturacyjnej infekcji dolnych dróg oddechowych pomiędzy 1 stycznia 1995 a 31 grudnia 2006 roku

Hervas 2012 [88]		
Kryteria wykluczenia		
1) dzieci, u których wcześniej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji	PLV	BPP
Liczebność grup	581	193
Płeć żeńska [n (%)]	bd	bd
Średni wiek pacjentów w mies. (zakres)	3,9 [0–23] ^b	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd	bd
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	bd	bd
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)	bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
	Odsetek dzieci z CLD/BPD [%]	bd
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD	bd	bd
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIIE	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
Analiza wyników w populacji	• dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży	
Utrata z badania [n (%)]	bd	
Ocena w skali NOS	6/9 pkt	
Sponsor badania	bd	
Lokalizacja badania	jednośrodkowe (Hiszpania)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAIIT, • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających mechanicznej wentylacji, • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających podawania tlenu, 	

Hervas 2012 [88]

- liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV,
- hospitalizacje;

Komentarz

- Łącznie w badaniu wzięło udział 2384 pacjentów.
- Wszystkie dzieci hospitalizowane z powodu ostrego zapalenia oskrzeli przebadano na obecność antygenu RSV przy pomocy testów immunoenzymatycznych i/lub hodowli linii komórkowych Hep-2.

a) Dotyczy dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży, dla których dostępne są dane dot. profilaktyki PLV lub jej braku.
b) W odniesieniu do wszystkich pacjentów.

Korbal 2003 [89]

Prospektywne jednoośrodkowe badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, oceniające skuteczność profilaktyki paliwizumabem u dzieci z grup wysokiego ryzyka.

Kryteria włączenia

1) dzieci urodzone <32. tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1000 g; 2) wiek <12 mies.

Kryteria wykluczenia

bd

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	PLV	BPP
	bd ^a	1999–2001
Liczebność grup	27	27
Płeć żeńska [n (%)]	13 (50,0) ^b	8 (70,4)
Średni wiek pacjentów w dniach (SD)	bd	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	27,54 (1,79)	28,15 (1,69)
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	0,92 (0,18)	0,93 (0,94)
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	5 (18)	7 (25)
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD	22	20
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV:15 mg/kg mc. domięśniowo co miesiąc (jeden sezon, od listopada do marca)	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP	
Kointerwencje	bd	

Korbal 2003 [89]	
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń wirusem RS
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIE
Zaprojektowane celem wykazania	bd
Analiza wyników w populacji	• dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NOS	6/9 pkt
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	jednoośrodkowe (Polska)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• hospitalizacje
Komentarz	

• nd

a) Opis badania wskazuje, iż grupa poddana profilaktyce PLV była obserwowana prospektywnie, przy czym nie podano informacji, w którym sezonie zakażeń RSV.

b) W badaniu podano, że w grupie PLV odsetek mężczyzn i kobiet wynosił po 50%, jednakże biorąc pod uwagę nieparzystą liczbę pacjentów z grupy PLV, przedstawiając opis charakterystyki wyjściowej w odniesieniu do płci zastosowano podejście konserwatywne.

Pedraz 2003 [90]		
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem było ustalenie czynników ryzyka i częstość hospitalizacji u dzieci z profilaktyką i bez profilaktyki PLV.		
Kryteria włączenia		
1) dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży z lub bez BPD		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
	PLV	BPP
Cecha populacji	2000–2002	1998–2000
Liczebność grup	1919	1583
Płeć żeńska [n (%)]	841 (43,8)	776 (49,0)
Wiek pacjentów w mies.	≤6	≤6
Mediana wieku ciążowego w tyg. (rozstęp międzykwartyłowy)	29 (28–31)	31 (29–32)
Średnia masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	1,26 (0,38)	1,43 (0,36)
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	bd
Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd	bd
Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd	bd
Osoby palące w domu (n [%])	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV		

Pedraz 2003 [90]		
Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	217 (11,3)	76 (4,8)
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez CLD/BPD	1702	1507
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd (zgodnie z wytycznymi SEN)	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	cztery sezony zakażeń RSV (PLV: 2 sezony, BPP: 2 sezony)	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIC	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
Analiza wyników w populacjach	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD • Dzieci urodzone 29–32. tyg. ciąży z/bez BPD • Dzieci urodzone ≤28. tyg. ciąży z/bez BPD • Dzieci z BPD 	
Utrata z badania [n (%)]	bd	
Ocena w skali NOS	6/9 pkt	
Sponsor badania	Abbott Laboratories SA	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (Hiszpania)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, • łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, • zgony. 	
Komentarz		
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z obu kohort, które przyjęto do szpitala z objawami dolnych dróg oddechowych przebadano na obecność zakażenia RSV przy użyciu zatwierdzonych testów opartych na metodach immunoenzymatycznych (73%) lub immunofluorescencyjnych (23%). 		

Prais 2016 [91]		
Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, oceniające krótko- i długoterminowe skutki stosowania profilaktyki PLV w kontekście funkcjonowania płuc i chorobowości oddechowej w wieku szkolnym u dzieci urodzonych przed 29. tygodniem ciąży		
Kryteria włączenia		
1) dzieci w wieku 7–10 lat urodzone w latach 2000–2003, wiek urodzeniowy <29. tyg. ciąży		
Kryteria wykluczenia		
1) dzieci, u których niemożliwe było wykonanie badania wydolności oddechowej (w tym dzieci z poważnym opóźnieniem rozwojowym); 2) obecność poważnej choroby układowej (w tym choroby serca)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	PLV	BPP
	2001–2003	2000–2001

Prais 2016 [91]		
	Liczebność grup	30 33
	Płeć żeńska [n (%)]	43,3 51,5
	Średni wiek pacjentów w latach (SD)	8,87 (0,6) 8,84 (0,8)
	Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	26,5 (1,2) 26,7 (1,2)
	Średnia masa urodzeniowa ciała w kg (SD) ^a	0,89 (0,17) 0,94 (0,21)
	Masa ciała w kg (SD)	26,7 (5,7) 26,6 (6,1)
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)	bd bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd bd
	Osoby palące w domu (n [%]) ^b	11 (37) 10 (30)
	Astma (n [%])	bd bd
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	16 (53) 13 (39)
	Liczba dzieci urodzonych ≤29. t.c. bez BPD	14 20
Schemat badania		
	Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd (zgodnie z programem narodowym w Izraelu)
	Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BPP
	Kointerwencje	bd
	Okres obserwacji	bd
Ocena wiarygodności		
	Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	Badanie przekrojowe (nie określono typu i podtypu w wytycznych AOTMiT dla tego rodzaju badań)
	Zaprojektowane celem wykazania	bd
	Analiza wyników	• Dzieci urodzone <29. tyg. ciąży
	Utrata z badania [n (%)]	bd
	Ocena w zmodyfikowanej skali NOS	7/7 pkt
	Sponsor badania	Abbott International
	Lokalizacja badania	jednośrodkowe (Izrael)
	Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV, hospitalizacje.
Komentarz		
	• nd	

a) W czasie włączenia do badania funkcji płuc.
b) W momencie włączenia do badania.

A.2.2.2 Analiza opisowa

Borecka 2016 [92]				
Wieloośrodkowe, retrospektywne, nieinterwencyjne badanie przeprowadzone wśród dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę PLV podczas sezonów 2008/2009–2009/2010 w ramach Ogólnopolskiego Programu Zapobiegania RSV (OPZRSV) w celu oceny stanu zdrowia dzieci i oceny przestrzegania zaleceń immunoprophylaktycznych oraz identyfikacji czynników mogących mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń przez rodziców.				
Kryteria włączenia				
<u>Sezon 2008/2009:</u>		<u>Sezon 2009/2010:</u>		
1. obecność BPD:		1. obecność BPD:		
<ul style="list-style-type: none"> dzieci urodzone w 2008 r. w ≤30 tyg. ciąży lub dzieci urodzone w 2007 r. w ≤26 tyg. ciąży lub dzieci z ciężką postacią BPD wymagająca leczenia. 		<ul style="list-style-type: none"> wiek ciążowy <30 tyg. i wiek podczas rozpoczęcia sezonu RSV <3 mies. (data urodzenia po 01.08.2009); wiek ciążowy <28 tyg. i wiek podczas rozpoczęcia sezonu RSV <6 mies. (data urodzenia po 01.05.2009) 		
Kryteria wykluczenia				
1) nadwrażliwość na PLV; 2) przeciwwskazania do biernej immunizacji; 3) brak zgody rodziców lub opiekunów prawnych na uczestnictwo w badaniu				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji (sezon)	2008–2010	2008/2009	2009/2010	
Liczebność grup	1021	557	464	
Płeć żeńska [n (%)]	516 (50,6)	302 (54,2)	214 (46,1)	
Średnia wieku pacjentów w mies. (SD)	bd	bd	bd	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	26,6 (1,8)	27,0 (2)	26,6 (1,4)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	0,94 (0,26)	0,94 (0,28)	0,93 (0,24)	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	bd	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	bd	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	bd	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	4 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,4)
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd	bd	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	292 (28,8)	161 (28,9)	131 (28,2)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	100	100	100	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	nd	nd	nd	
Schemat badania				
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd			
Kointerwencje	bd			
Okres obserwacji	2 sezony zakażeń RSV (2008–2010): do 35 dni po ostatniej dawce PLV			
Ocena wiarygodności				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC			
Zaprojektowane celem wykazania	nd			
Analiza wyników w populacji	BPD			
Utrata z badania [n (%)]	bd			

Borecka 2016 [92]	
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	AbbVie Polska Sp. z o.o.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Polska)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• hospitalizacje
Komentarz	
• W badaniu nie przeprowadzono rutynowo testów potwierdzających obecność RSV.	

CARESS [93–95]

Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie obserwacyjne na podstawie danych z *Canadian Registry of Palivizumab* (CARESS), w ramach którego zbierane są dane demograficzne pacjentów poddanych profilaktyce z wykorzystaniem PLV (czynniki ryzyka zakażenia RSV, zużycie PLV, charakterystyka hospitalizacji z powodu zakażenia dróg oddechowych oraz hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, stopień stosowania się do zaleceń lekarskich).

Kryteria włączenia

<p><u>Sezon 2006–2011 (Paes 2012):</u> 1) dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę PLV w sezonie 2006–2011</p>	<p><u>Sezon 2005–2012 (Paes 2013):</u> 1) dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę PLV w sezonach 2005–2012; 2) dzieci urodzone w wieku ciążowym ≤35 tyg. bez dodatkowych schorzeń 3) dzieci z w wieku ciążowym 33–35 tyg. tylko w przypadku średniego lub wysokiego ryzyka zakażenia RSV w oparciu o <i>Canadian risk-scoring model</i>; 4) BPD; 5) hemodynamicznie istotne CHD oraz inne schorzenia takie jak: zespół Downa, wrodzone zaburzenia przepływu powietrza, niedobór odporności, choroby nerwowo-mięśniowe – w obrębie których PLV stosowano <i>off-label</i>, zgodnie ze wskazaniami przyjętymi lokalnie</p>	<p><u>Sezon 2008–2013 (Chen 2015):</u> 1) dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę PLV w sezonie 2008–2013 2) zgoda rodziców lub opiekunów na udział w badaniu</p>
--	---	--

Kryteria wykluczenia

<p><u>Sezon 2006–2011:</u> 1) brak komunikacji rodzica lub opiekuna prawnego pacjenta w języku angielskim lub francuskim; 2) PLV w ramach badania klinicznego w okresie badania; 3) obecność chorób takich jak BPD, CHD, zaburzenia nerwowo-mięśniowe, mukowiscydoza, objawy dysmorfologiczne, anomalie chromosomowe, choroby dziedziczne</p>	<p><u>Sezon 2005–2012:</u> 1) brak komunikacji rodzica lub opiekuna prawnego pacjenta w języku angielskim lub francuskim</p>	<p><u>Sezon 2008–2013:</u> bd</p>
---	--	---------------------------------------

Charakterystyka populacji

Cecha populacji (sezon)	2006–2011 ^a	2005–2012 ^b	2008–2013 ^c
Liczebność grup	5183	9799	978
Płeć żeńska [n (%)]	2346 (45,3)	4202 (42,9)	bd
Średnia wieku pacjentów w mies. (SD)	3,7 (2,9)	4,0 (4,4) ^d	bd
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	29,9 (2,9)	30,9 (3,7) ^d	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	1,43 (0,57)	1,59 (0,7) ^d	bd
Masa ciała w kg (SD)	bd	4,34 (2,4) ^d	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd	bd

CARESS [93–95]			
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	48 (0,9)	165 (1,7)
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd	1741 (17,8)
	Osoby palące w domu (n [%])	1378 (26,6)	2747 (28,0)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	0	10,7
	Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	100	69,1
Schemat badania			
	Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd, co 30 ± 5 dni przez 5 mies. ^f	
	Kointerwencje	bd	
	Okres obserwacji	W zależności od publikacji: 5 sezonów zakażeń RSV (2006–2011); 5 sezonów zakażeń RSV (2008–2013); 7 sezonów zakażeń RSV (2005–2012)	
Ocena wiarygodności			
	Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
	Zaprojektowane celem wykazania	nd	
	Analiza wyników w populacji	≤28 t. c z/bez BPD., 29–32 t.c. z/bez BPD; BPD	
	Utrata z badania [n (%)]	0	bd
	Ocena w skali NICE	7/8	
	Sponsor badania	Abbott Laboratories Inc.	
	Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)	
	Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAIIT • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających wentylacji mechanicznej • liczba dni wymagających wentylacji mechanicznej z powodu zakażenia RSV • liczba dni wymagających przyjęcia na OAIIT z powodu zakażenia RSV • hospitalizacje • bezpieczeństwo, w tym zgony 	
Komentarz			
	<ul style="list-style-type: none"> • W sezonie 2005–2012 test na obecność zakażenia RSV przeprowadzono 847 razy u 733 pacjentów, z czego 30,6% przypadków stanowiły wymazy z nosa, 61,4% aspiraty z nosa. Metody pobrania materiały nie zaraportowano w 3,3% przypadków. Nie opisano rodzaju metody wykorzystanej do potwierdzenia zakażenia RSV. 		

a) Charakterystyka dla pacjentów urodzonych ≤32 tyg.

b) Charakterystykę przedstawiono dla analizowanej populacji pacjentów z BPD oraz pacjentów przedwcześnie urodzonych ≤35 t.c.

c) Charakterystykę przedstawiono dla analizowanej populacji pacjentów z BPD.

d) Obliczenia własne.

e) Dotyczy obecności ≥2 palaczy w domu.

f) Dane dla sezonu 2005–2012 (Paes 2013). W przypadku okresu pomiędzy pierwszą a drugą dawką odstęp 16–35 dni uznawano za zgodny z zaleceniami (*compliant*).

Chang 2010 [96]

Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki z wykorzystaniem PLV u wcześniaków z CLD oraz analiza danych odnośnie użyteczności i oraz stosowanie się do założeń profilaktyki z wykorzystaniem PLV.

Ze względu na zakres niniejszej analizy uwzględniono grupę pacjentów, którą poddano profilaktyce z wykorzystaniem PLV.

Kryteria włączenia

1) dzieci urodzone ≤35 tyg. ciąży i w wieku <2 lat w czasie rozpoczęcia sezonu zakażeń RSV; 2) stosowanie określonego leczenia (suplementacja tlenem, leki rozszerzające oskrzela, leki moczopędne lub kortykosteroidy) w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem sezonu zakażeń wirusem RS

Kryteria wykluczenia

1) niewydolność nerek; 2) zaburzenia czynności wątroby; 3) niedobór odporności; 4) upośledzenie nerwowo-mięśniowe; 5) aberracje chromosomowe; 6) wrodzone choroby metaboliczne; 7) poważne wady wrodzone; 8) sinicza wrodzona wada serca lub niewydolność serca z wyjątkiem przetrwałego przewodu tętniczego lub ubytku przegrody, który był nieskompl kowany i nieistotny hemodynamicznie

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	2005–2009	
Liczebność grup	75	
Płeć żeńska [n (%)]	36 (48,0)	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	3,5 (3) ^a	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	28,1 (1,7)	
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	1,07 (0,22)	
Masa ciała w kg (SD)	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)	bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z rodzeństwem uczęszczającym do żłobka (n [%])	35 (46,7)
	Osoby palące w domu (n [%])	24 (32,0)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	75 (100) (łagodne = 36%; umiarkowane = 37%; ciężkie = 27%)	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	0	

Schemat badania

Schemat leczenia w grupie badanej	PLV (postać liofilizowana): 15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni (profilaktyka od września do marca)
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	4 sezony zakażeń RSV (2005–2009): średnio 16,9 (10,9) mies.

Ocena wiarygodności

Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIID/IVC ^b
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>
Analiza wyników w populacji	BPD

Chang 2010 [96]	
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	4/8
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Korea)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji • liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich pow. kłań zakażeń RSV • hospitalizacje • bezpieczeństwo, w tym AE i zgony
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu rozpoznanie RSV wykonano na podstawie techniki immunofluorescencyjnej wykrywającej antygeny wirusa (<i>Respiratory Panel Viral Screening & Identification Kit</i>®; Chemicon, Temecula, CA, USA) lub RT-PCR. 	

a) W momencie stosowania profilaktyki.

b) W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramię badania w którym pacjenci stosowali PLV, w związku z czym badanie oceniono jako badanie jednoramienne, tj. wg skali NICE.

Faldella 2010 [97]		
<p>Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne z równoczesną grupą kontrolną, przeprowadzone w celu oceny częstości hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych wśród dzieci urodzonych ≤32 t.c. poddanych lub niepoddanych leczeniu PLV w sezonach 2000–2004.</p> <p>Ze względu na zakres niniejszej analizy uwzględniono grupę pacjentów, którą poddano profilaktyce z wykorzystaniem PLV.</p>		
Kryteria włączenia		
1) wiek ciążowy ≤32 tyg.; 2) wiek <2 lat w okresie możliwej hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	2000–2004	
Liczebność grup	154	
Płeć żeńska [n (%)]	71 (46,1)	
Średnia wieku pacjentów w tyg. (SD)	bd	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	28,9 (2,1)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	1,14 (0,35)	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	bd	

Faldella 2010 [97]	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	bd
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg im co 30 dni, 5 dawek
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	4 sezony zakażeń RSV (2000–2004): okres obserwacji obejmował 30 mies. po wypisie ze szpitala
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIB/IVC ^a
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	<32 t.c. z/bez BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Włochy)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• hospitalizacje
Komentarz	
• W badaniu nie podano rodzaju testu potwierdzającego zakażenie RSV.	

a) Ze względu na fakt iż w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono jedynie ramię badania, w którym stosowano PLV badanie zostało ocenione wg skali NICE.

Fanos 2009 [98]	
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, oceniające częstość epizodów zakażeń oddechowych oraz hospitalizacji w sezonie zakażeń RSV 2005/2006 wśród dzieci., które otrzymały profilaktykę z wykorzystaniem PLV, zgodnie z zaleceniami <i>Italian Neonatology Society</i> w sezonie 2004/2005 i nie były wcześniej hospitalizowane z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV.	
Kryteria włączenia	
1) dzieci urodzone ≤35 t.c. w okresie 1 V 2004 – 28 II 2005, które otrzymały profilaktykę z wykorzystaniem PLV w sezonie 2004/2005; 2) brak wcześniejszej hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w sezonie w którym dziecko otrzymało PLV; 3) włączenie do programu zapobiegania zakażeniom oddechowych	
Kryteria wykluczenia	
1) leczenie w zakresie BPD lub CLD w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) mechaniczna wentylacja w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania (w tym stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych); 3) CHD (za wyjątkiem nieskomplikowanych postaci niesiniaczych oraz małym ubytkiem przegrody lub z anatomicznie i hemodynamicznie prawidłowym CHD; 4) niedobór odporności; 5) poważne wrodzone lub chromosomalne wady; 6) przewidywana długość życia ≤6 mies.; 7) uczestnictwo w innym badaniu klinicznym	
Charakterystyka populacji ^a	
Cecha populacji (sezon)	2005–2006
Liczebność grup	300 ^b
Płeć żeńska [n (%)]	122 (46,9)
Średni wiek pacjentów w mies. (zakres)	11,1 (2,9)
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	30,3 (2,3)
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	1,40 (0,40)

Fanos 2009 [98]	
Masa ciała w kg (SE)	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	
Uczęszczanie do żłobka (n [%])	3 (1,2)
Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
Osoby palące w domu (n [%])	89 (34,2)
Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	0
Liczba dzieci urodzonych ≤32 t. c. bez BPD [%]	88,8
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd
Kointerwencje	układowe i/lub wziewne kortykosteroidy i/lub bronchodylatory i/lub antybiotyki
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (V 2005 – IV 2006)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	<31 t.c. bez BPD
Utrata z badania [n (%)]	40 (13,3)
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Abbot Laboratories
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Włochy)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• hospitalizacje
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu nie przeprowadzono rutynowo testów potwierdzających zakażenie RSV. 	

a) Charakterystyka dla 260 pacjentów wśród których 231 urodziło się ≤32 t.c., natomiast 29 pacjentów >32 t.c.

b) Do badania zakwalifikowano 300 pacjentów, z czego 39 wykluczono z analizy ze względu na otrzymanie profilaktyki z wykorzystaniem PLV w kolejnym sezonie (2005/2006), a 1pacjenta utracono. Charakterystyka dotyczy 260 pacjentów.

Farber 2016 [99]
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające wpływ profilaktyki z wykorzystaniem PLV na częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV oraz częstość zapalenia oskrzelików bez zakażenia RSV wśród dzieci urodzonych między 29 a 36 tyg. ciąży bez dodatkowych chorób przewlekłych na podstawie danych programu <i>Medicaid</i> . Ze względu na zakres niniejszej analizy uwzględniono grupę pacjentów, którą poddano profilaktyce z wykorzystaniem PLV.
Kryteria włączenia
1) dzieci urodzone między 29 a 36 t.c., urodzone przed 31 XII w pierwszym w ich życiu sezonie zakażeń RSV w roku 2012–2014; 2) w wieku ≤6 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusa RS (1 IV lub później)

Farber 2016 [99]	
Kryteria wykluczenia	
1) CLD; 2) hemodynamicznie istotna CHD; 3) nadciśnienie płucne; 4) przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych lub inne transplantacje; 5) ciężkie wady genetyczne; 6) mukowiscydoza; 7) poważne stany neurologiczne; 8) niedobór odporności immunologicznej; 9) wiek <3 mies. w chwili rozpoczęcia pierwszego w życiu sezonu zakażeń RSV	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji (sezon)	2012–2015
Liczebność grup	843 ^a
Płeć żeńska [n (%)]	bd
Średni wiek pacjentów w mies. (zakres)	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	bd
Masa ciała w kg (SE)	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])
	Osoby palące w domu (n [%])
	Astma w rodzinie (n [%])
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	0
Liczba dzieci urodzonych <32 t. c. bez BPD [%]	100
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	3 sezony zakażeń RSV (2012–2015)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIID/IVC ^b
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	29–32 t.c. bez BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	Badanie niezależne
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji • liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV • hospitalizacje

Farber 2016 [99]

Komentarz

- W badaniu nie podano rodzaju testu potwierdzającego zakażenie RSV (ze względu na brak dostępu autorów pracy do danych laboratoryjnych).
- Badanie dokumentowało realizację recept PLV, a nie jego faktyczne podanie.

a) Odnosi się do dzieci urodzonych między 29 a 32 t.c.

b) W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramię badania w którym pacjenci stosowali PLV, w związku z czym badanie oceniono jako badanie jednoramienne, tj. wg skali NICE.

Han 2015 [100]

Wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie, którego celem było oszacowanie częstości ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u dzieci z niską masą urodzeniową i BPD, poddanych profilaktyce z wykorzystaniem PLV.

Kryteria włączenia

1) dzieci urodzone ≤35 tyg. ciąży; 2) waga urodzeniowa ≤1,5 kg; 3) leczenie BPD w ciągu ostatnich 6 mies. przed rozpoczęciem sezonu RSV; 4) wiek ≤24 mies. w momencie przystąpienia do badania

Kryteria wykluczenia

1) konieczność wspomagania oddychania w momencie rozpoczęcia badania; 2) oczekiwana długość życia ≤6 mies.; 3) aktywne zakażenie RSV lub niedawne przybycie zakażenia RSV; 4) zaburzenia pracy wątroby lub nerek; 5) zaburzenia napadowe w wywiadzie; 6) upośledzenie odporności; 7) alergia na preparaty zawierające IgG; 8) otrzymanie RSV immunoglobulin w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania, 9) wcześniejsze stosowanie PLV lub innych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw RSV

Charakterystyka populacji

Cecha populacji (sezon)	2007/2008	
Liczebność grup	90	
Płeć żeńska [n (%)]	46 (51)	
Średnia wieku pacjentów w tyg. (SD)	46,9 (6,9)	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	26,1 (1,7)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	0,89 (0,22)	
Masa ciała w kg (zakres)	3,78 (2,32)	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	14 (15,6)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	100
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	0	

Schemat badania

Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg <i>im</i> co mies. od IX 2007 przez maks. 5 mies.
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (2007–2008): obserwacja 30 dni po ostatniej dawce PLV

Han 2015 [100]	
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	AbbVie
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Korea)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań z powodu zakażenia RSV wymagające hospitalizacji • liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających wentylacji mechanicznej • ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających zwiększonego podawania tlenu • zgony
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenie RSV oceniano za pomocą testu na obecność RSV (<i>RSV rapid antigen test</i>) 	

Henckel 2004 [101]		
<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z równoczesną grupą kontrolną przeprowadzone w celu oceny wpływu PLV na ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w trakcie 3 sezonów 1999–2002. Z uwagi na zakres niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów stosującą leczenie PLV.</p>		
Kryteria włączenia		
1) dzieci z obszaru Sztokholmu		
Kryteria wykluczenia		
–		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	1999–2002	
Liczebność grup	235	
Płeć żeńska [n (%)]	bd	
Mediana wieku pacjentów w tyg. (zakres)	bd	
Mediana wieku ciążowego w tyg. (zakres)	bd	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	bd	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV $\geq 1:200$ <i>baseline</i> (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd

Henckel 2004 [101]	
Osoby palące w domu (n [%])	bd
Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	64,3
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	31,9
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	3 sezony zakażeń RSV (1999–2002)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIB/IVC ^a
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. z/bez BPD, BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	5/8 ^a
Sponsor badania	Swedish Research Council
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Szwecja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie pow. kłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji • ciężkie pow. kłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAiT • ciężkie pow. kłania zakażenia RSV wymagające wentylacji mechanicznej • zgony
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu nie podano informacji nt. rodzaju testu, potwierdzającego zakażenie RSV. 	
<p>a) Ze względu na fakt iż w ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono jedynie ramię badania, w którym stosowano PLV badanie zostało ocenione wg skali NICE.</p>	
Klimek 2009 [102]	
<p>Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki zakażeń RSV z wykorzystaniem PLV w sezonach od 2004/2005 do 2007/2008 wśród noworodków urodzonych przedwcześnie.</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) wiek płodowy ≤32 tyg.; 2) stosowanie profilaktyki RSV w sezonach 2004/2005–2007/2008; 3) wiek w momencie leczenia ≤12 mies.</p>	
Kryteria wykluczenia	
<p>1) stosowanie profilaktyki RSV ze wskazań innych niż wcześniactwo (np. wrodzona wada serca)</p>	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji (sezon)	2004–2008
Liczebność grup	55
Płeć żeńska [n (%)]	29 (53)
Mediana wieku pacjentów w mies. (zakres)	4 (1–9)
Średnia wieku ciążowego w tyg. (zakres)	27 (24–32)
Średnia masy urodzeniowej w kg (zakres)	0,97 (0,5–1,65)

Klimek 2009 [102]		
Masa ciała w kg (SD)	bd	
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	23,6	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	76,4	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg <i>im</i> co 4 tyg. w okresie od listopada do marca	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	4 sezony RSV (2004–2008): dzieci obserwowano przez 12 mies. od zakończenia stosowania profilaktyki zakażenia RSV	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>	
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. z/bez BPD	
Utrata z badania [n (%)]	4 (7,3)	
Ocena w skali NICE	6/8	
Sponsor badania	bd	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Polska)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających wentylacji mechanicznej ryzyko ciężkich zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAiT hospitalizacje bezpieczeństwo 	
Komentarz		
<ul style="list-style-type: none"> U dzieci hospitalizowanych z powodów oddechowych wykonywano test na obecność RSV (nie opisano metody). 		

Krilov 2014 [103]	
<p>Retrospektywne badanie kohortowe oceniające wpływ profilaktyki częściowej z wykorzystaniem PLV w porównaniu z profilaktyką całkowitą na ryzyko hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV na podstawie danych uzyskanych z <i>Market Scan Medicaid Multi-State Database</i> z lat 2003–2009.</p> <p>Z uwagi na zakres niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów stosującą profilaktykę całkowitą.</p>	
Kryteria włączenia	
<p>1) wypis dziecka ze szpitala po narodzinach przed 1 X w roku urodzenia i kontynuacja ubezpieczenia od narodzin do 30 IV w ciągu pierwszego roku życia; 2) otrzymanie ≥1 dawki PLV w okresie od 1 VIII do końca sezonu; 3) dzieci z grupy wysokiego ryzyka zakażenia RSV (wiek ciążowy ≤34 tyg. lub obecność BPD lub hemodynamicznie istotnej CHD bez względu na wiek)</p>	

Krilov 2014 [103]	
Kryteria wykluczenia	
1) dzieci narodzone podczas sezonu RSV, ze względu na brak możliwości oceny dawkowania PLV	
Charakterystyka populacji^a	
Cecha populacji (sezon)	2003–2009
Liczebność grup	2828
Płeć żeńska [n (%)]	1360 (48,1)
Średnia wieku pacjentów w mies. (zakres)	3,6 (bd)
Średnia wieku ciążowego w tyg. (zakres)	bd
Średnia masy urodzeniowej w kg (zakres)	bd
Masa ciała w kg (SD)	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])
	Osoby palące w domu (n [%])
	Astma w rodzinie (n [%])
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	13,6
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	bd
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	pierwsza dawka podana przed 30 XI z odstępem ≤35 dni pomiędzy kolejnymi dawkami
Kointerwencje	leczenie stosowane w zakresie CHD oraz BPD, wyszczególnione w opisie badania
Okres obserwacji	6 sezonów (2003-2009)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. z/bez BPD; BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	MedImmune
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji
Komentarz	

• W badaniu nie podano informacji nt. rodzaju testu, potwierdzającego zakażenie RSV.

a) Charakterystykę podano dla pacjentów poddanych całkowitej profilaktyce z wykorzystaniem PLV.

Lacaze-Masmonteil 2002 [104]		
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, którego celem była ocena częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV oraz bezpieczeństwo u dzieci poddanych leczeniu PLV w sezonie 1999/2000 w ramach programu wczesnej dostępności (<i>Autorisation temporaire d' utilisation</i>)		
Kryteria włączenia		
bd		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	1999/2000	
Liczebność grup	516	
Płeć żeńska [n (%)]	212 (42) ^a	
Mediana wieku pacjentów w dniach (zakres)	138 (11–821) ^b	
Mediana wieku ciążowego w tyg. (zakres)	28 (24–41) ^c	
Mediana masy urodzeniowej w kg (zakres)	0,99 (0,42–4,3) ^d	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	81 ^e
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	bd	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV:bd ^f	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (1999–2000): obserwacja do 30 dni po ostatnim podaniu PLV	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>	
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. z/bez BPD; BPD	
Utrata z badania [n (%)]	214 (41,5)	
Ocena w skali NICE	6/8	
Sponsor badania	Abbott France	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań z powodu zakażenia RSV wymagające hospitalizacji • hospitalizacje 	

Lacaze-Masmonteil 2002 [104]

- bezpieczeństwo: zgony, SAEs

Komentarz

- W badaniu nie podano informacji nt. rodzaju testu potwierdzającego zakażenie RSV.

- a) Dane dostępne dla N = 504 pacjentów.
 b) Dane dla N = 486 pacjentów.
 c) Dane dla N = 499 pacjentów.
 d) Dane dla N = 506 pacjentów.
 e) Dane dla N = 493 pacjentów.
 f) Lek stosowany w ramach programu wczesnej dostępności, którego sponsorem był producent leku – dawkowanie najpewniej zgodne z ChPL.

Lacaze-Masmonteil 2003 [105]

Prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie obserwacyjne zaprojektowane do oceny częstości występowania przeciwciał anti-PLV, częstości i nasilenia zakażeń RSV oraz zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących PLV w trakcie jednego lub dwóch sezonów zakażeń RSV. Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej uwzględniono wyniki dla grupy otrzymującej PLV w trakcie jednego sezonu

Kryteria włączenia

- 1) wiek pacjentów ≤2 lat w momencie immunizacji; 2) wiek ciążowy ≤35 t.c.; 3) obecność BPD wymagająca interwencji w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem sezonu RSV (rozpoczęciem badania) lub wysokie ryzyko ciężkiego zakażenia RSV w ocenie badacza.

Kryteria wykluczenia

- 1) hospitalizacja, konieczność mechanicznej wentylacji lub obecność aktywnej infekcji (w tym zakażenie RSV) w momencie rozpoczęcia badania; 2) zaburzenia pracy nerek; 3) zaburzenia pracy wątroby; 4) obecność CHD; 5) przewlekłe napady drgawkowe; 6) upośledzenie odporności; 7) alergia na PLV; 8) leczenie RSV-IGIV w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 9) wcześniejsza terapia innymi niż PLV przeciwciałami monoklonalnymi

Charakterystyka populacji

Cecha populacji (sezon)	1999/2000	
Liczebność grup	71	
Płeć żeńska [n (%)]	31 (44)	
Średnia wieku pacjentów w mies. (zakres)	7,7 (1–18)	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (zakres)	29,3 (24–37)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (zakres)	1,3 (0,5–3,0)	
Masa ciała w kg (zakres)	5,7 (2,2–10,5)	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	100	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	0	

Schemat badania

Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg <i>im</i> co 25–30 dni
Kointerwencje	bd

Lacaze-Masmonteil 2003 [105]	
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (1999–2000): obserwacja do 180 dni po podaniu ostatniej dawki PLV
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>
Analiza wyników w populacji	BPD
Utrata z badania [n (%)]	1 (1)
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	Abbott Laboratories
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada i Europa)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji • liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV • hospitalizacje • bezpieczeństwo, w tym AEs, SAEs, zgony
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • Test na obecność antygenu RSV przeprowadzony przy użyciu Abbot TESTPAK® RSV kit (Abbot Laboratories, Abbot Park, IL, USA) lub standardowymi metodami antygenowymi. 	

Lacaze-Masmonteil 2004 [106]		
<p>Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe przeprowadzone w celu oceny częstości oraz czynników ryzyka hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych oraz z powodu zakażeń RSV wśród dzieci urodzonych przedwcześnie poddanych lub niepoddanych profilaktyce przeciw RSV.</p> <p>Ze względu na zakres niniejszej analizy uwzględniono grupę dzieci poddaną profilaktyce z wykorzystaniem PLV.</p>		
Kryteria włączenia		
1) dzieci urodzone <33 tyg. w okresie 1 IV 2000–31 XII 2000		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	2000/2001	
Liczebność grup	376	
Płeć żeńska [n (%)]	163 (43,4)	
Mediana wieku pacjentów w tyg. (zakres)	13,3 (0,3–31)	
Mediana wieku ciążowego w tyg. (zakres)	28 (24–32)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	1,07 (0,33)	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd

Lacaze-Masmonteil 2004 [106]	
Osoby palące w domu (n [%])	bd
Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	bd
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	bd
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (od momentu narodzin dziecka do 1 IV 2001 r.)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIIB / IVC ^a
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. z/bez BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Abbott France
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji • ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających mechanicznej wentylacji • ryzyko hospitalizacji • zgony
Komentarz	

- Zakażenie RSV potwierdzone za pomocą metody immunofluorescencyjnej.

a) W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramię badania w którym pacjenci stosowali PLV, w związku z czym badanie oceniono jako badanie jednoramienne, tj. wg skali NICE.

Navér 2004 [107]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, zaprojektowane do oceny profilaktyki wykorzystaniem PLV w trakcie 2 sezonów zakażeń RSV (2000–2002)	
Kryteria włączenia	
1) wiek ciążowy <36 tyg. ciąży; 2) dzieci w wieku <2 lat hospitalizowane z powodu zakażenia RSV	
Kryteria wykluczenia	
bd	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji (sezon)	2000–2002
Liczebność grup	390 ^a
Płeć żeńska [n (%)]	bd
Średnia wieku pacjentów w mies. (zakres)	bd
Średnia wieku ciążowego w tyg. (zakres)	bd
Średnia masy urodzeniowej w kg (zakres)	bd

Navér 2004 [107]		
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	52 ^b	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	bd ^c	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	2 sezony zakażeń RSV (2000–2002)	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	nd	
Analiza wyników w populacji	≤26 tyg. bez BPD, BPD	
Utrata z badania [n (%)]	bd	
Ocena w skali NICE	7/8	
Sponsor badania	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Szwecja)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie powikłania z powodu zakażenia RSV wymagające hospitalizacji • ciężkie powikłania z powodu zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OliAT • ciężkie powikłania z powodu zakażenia RSV wymagające mechanicznej wentylacji • zgony 	
Komentarz		

- Test na obecność antygeny RSV przeprowadzony metodami immunofluorescencji lub immunoenzymatycznie (test ELISA).

a) Spośród 390 pacjentów 296 (76%) otrzymało profilaktykę z wykorzystaniem PLV zgodnie ze szwedzkimi zaleceniami, w tym 204 (52%) dzieci z powodu obecności BPD, 77 (20%) z powodu narodzin w wieku ciążowym <26 t.c. oraz 15 (4%) z powodu obecności BPD lub narodzin <26 t.c. Powyższe grupy zostały uwzględnione w ramach analizy klinicznej. Pozostali pacjenci otrzymali PLV z innych powodów: w tym dzieci z ciąży bliźniaczej, spośród których tylko jedno spełnia kryteria objęcia profilaktyką z wykorzystaniem PLV wg szwedzkich rekomendacji, obecność chorób neurologicznych lub CHD.

b) Dodatkowo 15 pacjentów zostało zakwalifikowanych do badania na podstawie wskazania CLD i/lub narodziny w ≤26 tyg. ciąży.

c) W badaniu uczestniczyło 77 pacjentów (20%) urodzonych <26 tyg. bez BPD spośród 390 poddanych terapii PLV.

Oh 2002 [108]

Wieloośrodkowe, prospektywne, długookresowe, obserwacyjne badanie, którego celem było zgromadzenie danych dotyczących profilaktyki z wykorzystaniem PLV wśród dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia wirusem RSV oraz ocena czynników ryzyka hospitalizacji u tych pacjentów.

Kryteria włączenia

1) dzieci urodzone w ≤32 tyg. ciąży; 2) wiek <6 mies. w momencie rozpoczęcia sezonu RSV; 3) dzieci z BPD w wieku <2 lat w momencie rozpoczęcia sezonu RSV, u których wymagana była terapia tlenowa w ciągu 6 mies. poprzedzających sezon RSV; 4) inne dzieci, które objęto programem SAP (*Therapeutic Products Programme's Special Access Programme*)

Kryteria wykluczenia

1) brak komunikacji w jęz. angielskim lub francuskim z rodzicami lub opiekunami; 2) profilaktyka z wykorzystaniem PLV w ramach badania klinicznego w trakcie trwania niniejszego badania

Charakterystyka populacji

Cecha populacji (sezon) ^a	1999/2000			
	≤32	BPD	≤32 i BPD	
Liczebność grup	345	40	68	
Płeć żeńska [n (%)]	145 (42,0)	8 (20,0)	26 (38,2)	
Średnia wieku pacjentów w mies. (SD)	4,54 (3,42)	12,55 (6,02)	7,42 (4,44)	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	29,4 (2,4)	30,1 (4,8)	27,5 (2,8)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	1,37 (0,55)	1,60 (1,37)	1,02 (0,42)	
Masa ciała w kg (zakres)	4,35 (4,69)	7,40 (2,32)	4,99 (2,32)	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	bd	
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	bd	
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd	bd	
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	29 (21)	6 (31,6)	4 (13,3)
	Osoby palące w domu (n [%])	82 (24,6)	6 (15,4)	12 (18,2)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	0	100	100	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	100	0	0	

Schemat badania

Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	8 mies. (IX 1999 – V 2000)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. bez BPD; BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Abbott Laboratories

Oh 2002 [108]		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagające hospitalizacji hospitalizacje 	
Komentarz		
<ul style="list-style-type: none"> Brak wystandaryzowanej metody pobierania próbek do badania na obecność RSV 		
<p>a) Charakterystykę pacjentów w zakresie: wieku w chwili włączenia do badania, masy ciała, średniej masy urodzinowej, osobach palących w domu oraz kontakcie z dziećmi uczęszczającymi do żłobka przedstawiono odpowiednio dla N = 478, N = 455, N = 479, N = 461 i N = 196 pacjentów. W żadnym z przypadków nie podano tej informacji w podziale na subpopulacje.</p> <p>b) W badaniu utracono 48 pacjentów spośród 480 zakwalifikowanych do badania. Brak szczegółowych informacji nt. utraty pacjentów z poszczególnych podgrup badania.</p>		
Oncel 2012 [109]		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny efektywności kosztowej profilaktyki z wykorzystaniem PLV wśród dzieci urodzonych ≤32 t.c. w sezonach 2010–2011.		
Kryteria włączenia		
1) dzieci urodzone w ≤32 t.c. w sezonie 2010–2011 w dwóch ośrodkach na terenie Turcji.		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji ^a		
Cecha populacji (sezon)	2010–2011	
Liczebność grup	201	
Płeć żeńska [n (%)]	92 (45,8)	
Średni wiek pacjentów w mies. (zakres)	bd	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	28,7 (1,9)	
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	1,22 (0,31)	
Masa ciała w kg (SE)	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)	bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	13,9 ^a	
Liczba dzieci urodzonych <32 t. c. bez BPD [%]	86,1	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (V 2010 – IV 2011)	

Oncel 2012 [109]	
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIID/IVC ^b
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	≤32 t.c. z/bez BPD, 29–32 z/bez BPD, ≤28 t.c. z/bez BPD; BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	5/8
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Turcja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacje • bezpieczeństwo, w tym zgony
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu nie przeprowadzono testów potwierdzających zakażenie RSV. 	

a) Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią BPD.

b) W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie ramię badania w którym pacjenci stosowali PLV, w związku z czym badanie oceniono jako badanie jednoramienne, tj. wg skali NICE.

Oncel 2013 [110]		
<p>Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne, którego celem była identyfikacja czynników ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych wśród dzieci urodzonych przedwcześnie, otrzymujących PLV podczas sezonu zakażeń RSV.</p>		
Kryteria włączenia		
1) dzieci urodzone przedwcześnie, u których rozpoczęto profilaktykę RSV w okresie pomiędzy X 2011 i III 2012		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	2011/20012	
Liczebność grup	275 ^a	
Płeć żeńska [n (%)]	110 (43,7)	
Średnia wieku pacjentów w mies. (zakres)	bd	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD) ^b	28,3 (1,8)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD) ^b	1,19 (0,34)	
Masa ciała w kg (SD)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd (3–9)	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	161 (63,9)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd

Oncel 2013 [110]	
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	17,9 ^c
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	82,1
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni, zgodnie z ChPL
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (2011–2012)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. z/bez BPD;
Utrata z badania [n (%)]	23 (8,4)
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Turcja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV hospitalizacje
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> Obecność zakażenia RSV potwierdzano przy użyciu testu paskowego (RSV Respi-Strip kit, Coris Bioconcept, Belgia) 	

- a) Do badania zakwalifikowano 275 pacjentów, natomiast charakterystyka populacji uwzględnia 252 pacjentów.
 b) Obliczenia własne na podstawie danych podanych dla grupy poddanej i niepoddanej hospitalizacji.
 c) Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią BPD.

Palivizumab Outcomes Registry [111–113]					
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu scharakteryzowania populacji stosującej profilaktykę z wykorzystaniem PLV oraz oceny skuteczności tej profilaktyki w sezonach 2000–2004. Wyniki podano w ramach rejestru: <i>Palivizumab Outcomes Registry Study Group</i>					
Kryteria włączenia					
1) dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę PLV w którymkolwiek z sezonów RSV w latach 2000–2004; 2) zgoda na udział dziecka w badaniu					
Kryteria wykluczenia					
bd					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji (sezon)	2000–2004				
	2000/2001	2001/2002	2002/2003	2003/2004	2000–2004
Liczebność grup	2116	5091	6291	6050	19548
Płeć żeńska [n (%)]	969 (45,8)	2 368 (46,5)	2 879 (45,8)	2 815 (46,5)	9 031 (46,2)
Średnia wieku pacjentów w mies. (SD)	bd	bd	bd	bd	bd
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	bd	bd	bd	bd	bd
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	1,71 (0,71) ^a	bd	bd	bd	bd

Palivizumab Outcomes Registry [111–113]						
	Masa ciała w kg (zakres)	bd	bd	bd	bd	bd
	Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	bd	bd	bd	bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	bd	bd	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])					
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	476 (22,5) ^b	2396 (47,1) ^b	3236 (51,4) ^b	3109 (51,4) ^b	9217 (47,2) ^b
	Osoby palące w domu (n [%])	334 (15,8)	1021 (20,1)	1256 (20)	1152 (19)	3763 (19,3)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd	bd	bd	bd
	Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	23,6	24,0	23,4	19,2	22,2
	Liczba dzieci urodzonych <32. t.c. bez BPD [%]	61,2	bd	bd	bd	61,4
Schemat badania						
Schemat leczenia w grupie badanej			PLV: bd, co 35 dni			
Kointerwencje			bd			
Okres obserwacji			4 sezony zakażeń RSV (2000–2004): do 31 V dla każdego sezonu			
Ocena wiarygodności						
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)			IVC			
Zaprojektowane celem wykazania			nd			
Analiza wyników w populacji			<32 t. c. z/bez BPD; BPD			
Utrata z badania [n (%)]		67/2116 (3,2)		74/19548 (0,4)		
Ocena w skali NICE			7/8			
Sponsor badania			MedImmune;			
Lokalizacja badania			Wieloośrodkowe (USA)			
Parametry podlegające ocenie w badaniu		• ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji				
Komentarz						
• Obecność zakażenia RSV potwierdzano za pomocą testu do wykrywania antygenu RSV lub metody polegającej na hodowli wirusa (<i>viral culture</i>)						
a) Dane dla N = 2 108 pacjentów. b) Uczęszczanie do żłobka przez pacjenta lub jego rodzeństwo.						
Palivizumab Study Group [113, 114]						
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności profilaktyki z wykorzystaniem PLV w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. Wyniki podano w ramach rejestru: <i>The Palivizumab Outcomes Study Group</i> .						
Kryteria włączenia						
1) dzieci, które otrzymały ≥1 dawkę PLV w sezonach 1998/1999 lub 1999/2000						

Palivizumab Study Group [113, 114]		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	1998/1999	1999/2000^{ab}
Liczebność grup	1839	1446
Płeć żeńska [n (%)]	826 (44,9)	bd
Średnia wieku pacjentów w mies. (SD)	5,3 (5,2)	3,6 (6,3)
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	bd	bd
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	bd	bd
Masa ciała w kg (zakres)	bd	bd
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	bd
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	21,9	bd
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	69	bd
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	2 sezony zakażeń RSV (1998–2000)	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>	
Analiza wyników w populacji	<28 t. c. z/bez BPD; 28–31 t. c. z/bez BPD, BPD	
Utrata z badania [n (%)]	bd	
Ocena w skali NICE	5/8	
Sponsor badania	MedImmune;	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji • liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich zakażeń RSV • hospitalizacje 	
Komentarz		
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność zakażenia RSV potwierdzano za pomocą testu do wykrywania antygenu RSV lub metody polegającej na hodowli wirusa (<i>viral culture</i>) 		

a) Podana charakterystyka dotyczy wyłącznie populacji pacjentów urodzonych <32 t.c.

b) Dane pochodzą z pracy Romero 2003, w której zawarto wyniki pracy Cohen 2000 (publikacja pełnotekstowa niedostępna).

PROTECT [115]		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie fazy IV, którego celem była ocena bezpieczeństwa PLV w populacji dzieci w wieku <6 mies., urodzonych w 29–32 tyg. ciąży, bez BPD.		
Kryteria włączenia		
1) dzieci urodzone pomiędzy 29 a 32 tyg. ciąży; 2) wiek w momencie rozpoczęcia sezonu RSV <6 mies.; 3) brak obecności przewlekłej choroby płuc w momencie rozpoczęcia sezonu RSV		
Kryteria wykluczenia		
1) hospitalizacja lub konieczność mechanicznej wentylacji (w tym dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) w momencie kwalifikacji do badania (z wyjątkiem hospitalizacji po narodzinach); 2) BPD; 3) aktywna choroba/zakażenie (w tym zakażenie RSV) w momencie włączenia do badania; 4) zaburzenia pracy wątroby lub nerek; 5) przewlekłe zaburzenia napadowe; 6) CHD; 7) upośledzenie odporności; 8) wcześniejsze leczenie/profilaktyka innymi niż PLV przeciwciałami monoklonalnymi; 9) oczekiwana długość życia <6 mies.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	2000/2001	
Liczebność grup	285	
Płeć żeńska [n (%)]	134 (47)	
Średnia wieku pacjentów w tyg. (SD)	12,1 (7,3)	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	30,8 (1,1)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	1,51 (0,37)	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	48 (17)
	Osoby palące w domu (n [%])	103 (36)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	0	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	100	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg <i>im</i> co 30 dni w trakcie trwania sezonu RSV (od zimy do wczesnej wiosny)	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (2000–2001)	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>	
Analiza wyników w populacji	29-32 t. c. bez BPD	
Utrata z badania [n (%)]	24 (8)	
Ocena w skali NICE	6/8	
Sponsor badania	Abbott Laboratories	

PROTECT [115]	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań z powodu zakażenia RSV wymagające hospitalizacji • ryzyko ciężkich powikłań z powodu zakażenia RSV wymagające wentylacji mechanicznej • ryzyko ciężkich powikłań z powodu zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OIAT • ryzyko ciężkich powikłań z powodu zakażenia RSV wymagające zwiększenia podawania tlenu • liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wymagająca zwiększonego podawania tlenu • hospitalizacje • bezpieczeństwo, w tym zgony
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność zakażenia RSV potwierdzona przy użyciu Abbot TESTPACK® RSV kit. 	

Resch 2006 [116]	
<p>Wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie obserwacyjne, którego celem była ocena ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV oraz oceny dodatkowych czynników ryzyka wśród wcześniaków urodzonych między 29–32 tyg. ciąży w sezonach 2001–2003 poddanych profilaktyce z wykorzystaniem PLV.</p> <p>W ramach niniejszej analizy uwzględniono podgrupę otrzymującą całkowitą profilaktykę z wykorzystaniem PLV.</p>	
Kryteria włączenia	
1) wiek ciążowy 29–32 tyg.; 2) narodziny pomiędzy 1 VI 2001 i 31 XII 2002 r.	
Kryteria wykluczenia	
bd	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji (sezon)	2001–2003
Liczebność grup	90
Płeć żeńska [n (%)]	bd
Średnia wieku pacjentów w mies. (SD)	bd
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	bd
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	bd
Masa ciała w kg (SD)	bd
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd
Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
Osoby palące w domu (n [%])	bd
Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	15,6
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	84,4

Resch 2006 [116]	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: <i>im</i> co mies., zgodnie z lokalną praktyką kliniczną
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	2 sezony (2001-2003)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>
Analiza wyników w populacji	≤32 t. c. z/bez BPD;
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	6/8
Sponsor badania	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • Dane dla 1 sezonu RSV (2001/2002) były zebrane w sposób retrospektywny, natomiast dla 2 sezonu (2002/2003) w sposób prospektywny. • Zakażenie RSV potwierdzano w oparciu o test immunoenzymatyczny lub immunofluorescencyjny. 	

Rutkowska 2011 [117]	
Wieloośrodkowe, retrospektywne, nieinterwencyjne badanie obserwacyjne oceniające częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z BPD poddanych profilaktyce z wykorzystaniem PLV w sezonie 2008–2009 w ramach Ogólnopolskiego Programu Zapobiegania RSV.	
Kryteria włączenia	
1) obecność BPD: • dzieci urodzone w 2008 r. w wieku ciążowym ≤30 tyg.; • dzieci urodzone w 2007 r. w wieku ciążowym ≤26 tyg.; • obecność ciężkiej postaci BPD, wymagającej ciągłego leczenia; 2) otrzymanie co najmniej 1 dawki PLV finansowanych ze środków NFZ	
Kryteria wykluczenia	
1) nadwrażliwość na PLV lub którykolwiek ze składników preparatu; 2) przeciwwskazania do biernej immunizacji	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji (sezon)	2008/2009
Liczebność grup	557 ^a
Płeć żeńska [n (%)]	302 (54,2)
Średnia wieku pacjentów w tyg. (SD)	39 (21)
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	27 (2)
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	0,94 (0,28)
Masa ciała w kg (SD)	bd
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd

Rutkowska 2011 [117]		
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	2 (0,4)
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	161 (28,9)
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]		100
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]		0
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd	
Kointerwencje	Kortykosteroidy (59,1%), bronchodylatory (50%) podczas hospitalizacji	
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (2007/2008), do 35 dni po ostatnim podaniu PLV	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>	
Analiza wyników w populacji	BPD	
Utrata z badania [n (%)]	bd	
Ocena w skali NICE	5/8	
Sponsor badania	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Polska)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacje • bezpieczeństwo, w tym zgony 	
Komentarz		
<ul style="list-style-type: none"> • W trakcie badania nie zbierano danych odnośnie zakażenia RSV, ze względu na brak możliwości wykonania testów potwierdzających w większości szpitali. 		
<p>a) Ze względu na brak w badaniu podanej charakterystyki dla pacjentów, którzy otrzymali ≥3 dawki PLV, niniejsza charakterystyka odnosi się do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę PLV.</p>		
Singleton 2003 [118]		
<p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, oceniające częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w sezonach przed oraz po wprowadzeniu profilaktyki z wykorzystaniem PLV (1993–1996;1998–2001). Ze względu na przedmiot analizy klinicznej w charakterystyce uwzględniono wyłącznie grupę dzieci poddanych leczeniu PLV w sezonie 1998–2001.</p>		
Kryteria włączenia		
1) dzieci urodzone pomiędzy 1 VI 1998 r. a 31 V 2001 r.; 2) dzieci spełniające kryteria włączenia do objęcia profilaktyką z wykorzystaniem PLV		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	1998–2001	

Singleton 2003 [118]		
Liczebność grup	335	
Płeć żeńska [n (%)]	bd	
Średnia wieku pacjentów w tyg. (SD)	bd	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	bd	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	bd	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	25	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	26	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	3 sezony zakażeń RSV (1998–2001): 1000 dni obserwacji	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>	
Analiza wyników w populacji	BPD	
Utrata z badania [n (%)]	bd	
Ocena w skali NICE	6/8	
Sponsor badania	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA – Alaska)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV 	
Komentarz		
<ul style="list-style-type: none"> Zakażenie RSV potwierdzono przy użyciu metod immunoenzymatycznych (<i>TestPack RSV; Abbott Laboratories, North Chicago, IL; Directogen RSV, Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD</i>) lub fluorescencyjnych (<i>Bartels direct fluorescent antibody; Bartels Diagnostic Division, Issaquah, WA</i>). 		

Turti 2012 [119, 120]

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PLV w grupie wysokiego ryzyka hospitalizacji na skutek zakażenia RSV w sezonie 2009–2010.

Kryteria włączenia

- 1) wiek ≤6 mies. w momencie włączenia do badania i wiek ciążowy ≤35 tyg.
- 2) dzieci w wieku ≤24 mies. z kliniczną diagnozą BPD, wymagające leczenia (np. podanie tlenu, diuretyków, leków rozszerzających oskrzela lub kortykosteroidów) w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania;
- 3) dzieci w wieku ≤24 mies. z nieoperowaną lub częściowo skorygowaną HSCHD;
- 4) nadciśnienie płucne u dzieci z niesiniaczymi wadami serca (≥40 mmHg mierzone w tętnicy płucnej) lub konieczność codziennego leczenia u dzieci z wrodzonymi wadami serca.

Kryteria wykluczenia

- 1) konieczność hospitalizacji lub mechanicznej wentylacji w momencie rozpoczęcia badania;
- 2) oczekiwany czas przeżycia <6 mies.
- 3) aktywna choroba układu oddechowego lub inne zakażenia;
- 4) zaburzenia funkcji wątroby lub nerek;
- 5) zaburzenia napadowe w wywiadzie (za wyjątkiem tego typu zaburzeń u noworodków);
- 6) niestabilne zaburzenia neurologiczne;
- 7) wcześniejsza profilaktyka przeciw RSV

Charakterystyka populacji^a

Cecha populacji (sezon)	2009/2010	
Liczebność grup	46	
Płeć żeńska [n (%)]	bd	
Średnia wieku pacjentów w mies. (SD)	bd	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	bd	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	bd	
Masa ciała w kg (SD)	bd	
Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	100	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	0	

Schemat badania

Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: 15 mg/kg <i>im</i> co 30 (±5 dni) w 3–5 dawkach w jednym sezonie. W przypadku rozwinięcia infekcji RSV pacjenci otrzymywali PLV zgodnie z harmonogramem. Pacjenci, u których wykonano zabieg kardiochirurgiczny z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego otrzymywali dodatkowo dawkę PLV po operacji.
Kointerwencje	Witaminy, leczenie choroby obturacyjnej, antybiotykoterapia systemowa, diuretyki leki nasercowe.
Okres obserwacji	1 sezon zakażeń RSV (2009–2010): obserwacja do 30 dni po ostatniej dawce (skuteczność) i do 100 dni po ostatniej dawce (bezpieczeństwo)

Ocena wiarygodności

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	<i>nd</i>
Analiza wyników w populacji	BPD

Turti 2012 [119, 120]	
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	7/8
Sponsor badania	Abbott Laboratories
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Rosja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji • zgony
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenie RSV potwierdzone na podstawie 48 h hospitalizacji, w trakcie której przeprowadzono test immunochromatograficzny (QuickStripe RSV, Savyon Diagnostics Limited Ashdod, Israel) 	

HSCHD – hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (*hemodynamically significant congenital heart disease*)

a) Charakterystykę podano dla uwzględnionej w analizie klinicznej populacji 46 pacjentów z BPD.

Winchester 2002 [121]		
Prospektywne badanie obserwacyjne, zaprojektowane celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa PLV w grupie dzieci poddanych leczeniu PLV w sezonach zakażenia RSV 2000–2002.		
Kryteria włączenia		
1) dzieci, które otrzymały profilaktykę z wykorzystaniem PLV w sezonach 2000–2002		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji (sezon)	2000–2002	
Liczebność grup	230	
Płeć żeńska [n (%)]	129 (56,1)	
Mediana wieku pacjentów w tyg. (zakres)	bd	
Średnia wieku ciążowego w tyg. (SD)	30 (bd)	
Średnia masy urodzeniowej w kg (SD)	1,42 (bd)	
Masa ciała w kg (zakres)	bd	
Mediana liczby osób w domu (zakres)	bd	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd
Liczba dzieci z CLD/BPD [%]	CLD:21; BPD:29 ^a	
Liczba dzieci urodzonych ≤32. t.c. bez BPD [%]	bd	
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej	PLV: bd, <i>im</i> co mies.	
Kointerwencje	bd	

Winchester 2002 [121]	
Okres obserwacji	2 sezony (2000–2002)
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVC
Zaprojektowane celem wykazania	nd
Analiza wyników w populacji	<32 t.c. z/bez BPD; BPD
Utrata z badania [n (%)]	bd
Ocena w skali NICE	4/8
Sponsor badania	MedImmune, RCMI <i>Clinical Research Infrastructure Initiative</i>
Lokalizacja badania	bd (Portoryko)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAiT
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu nie podano rodzaju testu potwierdzającego zakażenie RSV. 	

a) Wśród 290 zakwalifikowanych do badania pacjentów u 29% stwierdzono obecność BPD, definiowane jako konieczność podania w 28 dniu życia oraz u 21% pacjentów CLD, definiowane jako konieczność podania tlenu w 36 tyg. od porodu.

A.3. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Tabela 75.
Charakterystyka badania Makari 2014

Makari 2014 [125, 126]		
Randomizowane, wieloośrodkowe podwójnie zaślepienie badania fazy IV, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające bezpieczeństwo i immunogenność dwóch różnych postaci paliwizumabu (płynnej i liofilizowanej) u dzieci z wysokim ryzykiem rozwoju ciężkiego zakażenia wirusem RS.		
Kryteria włączenia		
1) dzieci stabilne medycznie z CLD w wieku ≤ 24 mies.; 2) dzieci urodzone przedwcześnie – tj. ≤ 35 . t. c. w wieku ≤ 6 mies. w momencie randomizacji		
Kryteria wykluczenia		
1) stosowanie liofilizowanej postaci paliwizumabu, IGIV lub innych przeciwciał monoklonalnych anti-RSV w ciągu ostatnich 3 mies.; 2) mechaniczna wentylacja podczas włączenia pacjenta do badania; 3) CHD; 4) oczekiwana długość życia <6 mies. 5) ostra niewydolność oddechowa lub inne ostre zakażenie lub choroba; 5) matka ze zdiagnozowanym zakażeniem HIV, aczkolwiek wyjątek stanowią dzieci, które nie zostały zakażone tym wirusem.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Paliwizumab postać liofilizowana	Paliwizumab postać płynna
Liczebność grup	202	211
Płeć żeńska [n (%)]	99 (49)	104 (49,3)
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	4,0 (4,2)	4,6 (4,5)
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	32,7 (2,5)	32,4 (2,7)
Odsetek dzieci [%]	urodzonych <32. t.c.	bd
	urodzonych ≥ 32 . t.c.	bd

Makari 2014 [125, 126]			
Masa urodzeniowa ciała w kg (SD)	bd	bd	
Masa ciała w kg (SD)	5,1 (2,3)	5,3 (2,3)	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Średnia liczba osób w domu (SE)	bd	bd
	Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 baseline (n [%])	bd	bd
	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd	bd
	Osoby palące w domu (n [%])	bd	bd
	Astma w rodzinie (n [%])	bd	bd
Odsetek dzieci z CLD/BPD [%]	12,9	16,6	
Schemat badania			
Schemat leczenia	Paliwizumab (w postaci liofilizowanej lub płynnej): 15 mg/kg mc. <i>im</i> co 30 dni podczas trwania sezonu zakażeń RSV, 5 dawek		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	150 dni lub do momentu rozstrzygnięcia wszelkich SAE		
Ocena wiarygodności			
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	bd		
Randomizacja	TAK, (1:1)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Analiza wyników	mITT (z uwzględnieniem pacjentów, dla których dostępne były wyniki)		
Utrata z badania	Paliwizumab postać liofilizowana: 6,9% Paliwizumab postać płynna: 7,5%		
Ocena ryzyka błędów systematycznego wg Cochrane	Rozdz. A.4		
Sponsor badania	MedImmune		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • SAEs (zdefiniowano jako te, które doprowadziły do śmierci, zagrażały życiu, doprowadziły do hospitalizacji lub do przedłużenia hospitalizacji); • ocena reaktywności immunologicznej (poziom ADA). 		

ADA – przeciwciała przeciwko lekowi (*Anti-drug antibodies*).

A.4. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 76.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	NJ	N	N	NJ	N	W	N
IMpact-RSV [80–83]	Uzasadnienie	Brak opisu metody randomizacji	Centralny system IVRS ^a	Identyczny wygląd PLC i PLV przygotowywanych przez farmaceutę.	Zaślepienie badacza oceniającego AE	Analiza wyników ITT, poprawnie opisana utrata z badania (PLV = 1%, PLC = 1%)	Podano wyniki dla wszystkich ocenianych PK. Brak podania CI dla II-rz. PK	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	NJ	N
Tavsu 2014 [84]	Uzasadnienie	Brak opisu metody randomizacji.	Brak opisu ukrycia kodu alokacji	Brak opisu metody zaślepienia lekarzy, oceniających neurorozwoj pacjentów	Zaślepienie lekarzy oceniających neurorozwoj pacjentów. Brak informacji o zaślepieniu pozostałych PK (wpływ braku zaślepienia niejasny)	Analiza wyników mITT (uwzględniająca pacjentów, którzy ukończyli badanie). Brak podania przyczyn utraty z badania (utrata ogółem: PLV = 4,9%, BPP = 2,4%)	Podano kompletne wyniki dla wszystkich ocenianych PK	Nie stwierdzono
	Ryzyko	NJ	N	N	N	N	N	N
Makari 2014 [125, 126]	Uzasadnienie	Brak opisu metody randomizacji.	Niezależny monitor i osoba dysponująca lekami jedynymi osobami posiadającymi dostęp do kodów alokacji	Zaślepienie monitora klinicznego, statystyka, analityków danych, kierownika projektu, pacjentów, rodziców, personelu medycznego. Identyczny wygląd strzykawek, przygotowanych przez osobę dysponującą lekami.	Zaślepienie statystyka oraz zespołu zbierającego dane	Analiza wyników mITT, (z uwzględnieniem pacjentów dla których dostępne były wyniki), poprawnie opisana utrata z badania (PLV postać liofilizowana = 6,9%, PLV postać płynna = 7,5%)	Podano wyniki dla wszystkich ocenianych PK	Nie stwierdzono

W – wysokie ryzyko, N – niskie ryzyko, NJ – niejasne
a) Interactive Voice Response System

Tabela 77.

Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań nRCT z grupa kontrolną włączonych do analizy efektywności rzeczywistej

NOS: badania kohortowe	Chi 2014	Grimaldi 2004	Grimaldi 2007	Korbal 2003	Pedraz 2003	Prais 2016	NOS: badania kliniczno-kontrolne	Hervas 2012
DOBÓR PRÓBY								
Reprezentatywność kohorty narażonej	1	1	1	1	1	1	Właściwa definicja przypadku	1
Dobór kohorty bez narażenia	1	1	1	1	1	1	Reprezentatywność przypadków	1
Stwierdzenie narażenia	1	1	1	1	1	1	Dobór grupy kontrolnej	1
Czy wykazano, że dany pkt nie występował na początku badania?	1	1	1	1	1	1	Definicja grupy kontrolnej	1
PORÓWNYWALNOŚĆ								
W badaniu uwzględniono czynnik	1	0	0	0	0	0	W badaniu uwzględniono czynnik	0
Uwzględniono dodatkowy czynnik	1	0	0	0	0	0	Uwzględniono dodatkowy czynnik	0
NARAŻENIE								
Ocena wystąpienia pkt. końcowego	1	1	1	1	1	1	Stwierdzenie narażenia	1
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpił pkt końcowy?	1	1	1	1	1	1	Ta sama metoda stwierdzania narażenia w grupie badanej i grupie kontrolnej	1
Poprawność obserwacji kohort	0	0	0	0	0	0	Brak odpowiedzi	1
Suma	8/9	6/9	6/9	6/9	6/9	6/9	Suma	6/9

Tabela 78.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych dla PLV wg skali NICE (cz.1)

Pytanie	Borecka 2016	CARESS	Chang 2010	Faldella 2010	Fanos 2009	Farber 2016	Han 2015	Henckel 2004	Klimek 2009	Krilov 2014	Lacaze-Masmonteil 2002	Lacaze-Masmonteil 2003
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Czy badanie miało charakter prospektywny?	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)	6	7	4	6	7	6	7	5	6	6	6	6

Tabela 79.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych dla PLV (cz. 2)

Pytanie	Lacaze-Masmonteil 2004	Navér 2004	Oh 2002	Oncel 2012	Oncel 2013	PLV Outcomes Registry	PLV Study Group	PROTECT	Resch 2006	Rutkowska 2011	Singleton 2003	Turti 2012	Winchester 2002
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)	7	7	7	5	6	7	5	6	6	5	6	7	4

A.5. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie klinicznej

Tabela 80.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg skali AMSTAR

Lp.	Pytanie	Wegzyn 2014	Checchia 2011	Homaira 2014	Pons 2011	Andabaka 2013
1.	Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2.	Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?	Tak	Tak	Trudno powiedzieć	Tak	Tak
3.	Czy przeprowadzono obszerne przeszukanie literatury?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
4.	Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?	Trudno powiedzieć	Tak	Tak	Trudno powiedzieć	Tak
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Nie (brak ref. wykluczonych)	Nie (brak ref. wykluczonych)	Nie (brak ref. wykluczonych)	Tak	Tak
6.	Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?	Tak (suplement)	Tak	Tak	Tak	Tak
7.	Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
8.	Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
9.	Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Tak	Tak
10.	Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
11.	Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
SUMA:		5/11	9/11	6/11	6/11	11/11

A.6. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 81.
Najczęstsze zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, raportowane w badaniu IMPact-RSV

Punkt końcowy ^a	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	RD [95%CI]	P	G
Biegunka	10/1002 (1,0)	2/500 (0,4)	2,50 [0,55; 11,34]	0,01 [-0,002; 0,01]	0,357	Ś
Gorączka	28/1002 (2,8)	15/500 (3)	0,93 [0,50; 1,73]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,87	Ś
Infekcje górnych dróg oddechowych	5/1002 (0,5)	2/500 (0,4)	1,25 [0,24; 6,41]	0,00 [-0,01; 0,01]	1	Ś
Kaszel	3/1002 (0,3)	1/500 (0,2)	1,50 [0,16; 14,35]	0,001 [-0,004; 0,01]	1	Ś
Katar	3/1002 (0,3)	3/500 (0,6)	0,50 [0,10; 2,46]	-0,003 [-0,01; 0,005]	0,406	Ś
Nerwowość	25/1002 (2,5)	13/500 (2,6)	0,96 [0,50; 1,86]	-0,001 [-0,02; 0,02]	0,865	Ś
Nieprawidłowości funkcjonowania wątroby	3/1002 (0,3)	1/500 (0,2)	1,50 [0,16; 14,35]	0,00 [-0,004; 0,01]	1	Ś
Podniesiony poziom AIAT	3/1002 (0,3)	2/500 (0,4)	0,75 [0,13; 4,47]	0,001 [-0,01; 0,01]	0,67	Ś
Podniesiony poziom AspAT	5/1002 (0,5)	3/500 (0,6)	0,83 [0,20; 3,47]	0,001 [-0,01; 0,01]	0,726	Ś
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	23/1002 (2,3)	8/500 (1,6)	1,43 [0,65; 3,18]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,444	Ś
Wymioty	3/1002 (0,3)	2/500 (0,4)	0,75 [0,13; 4,47]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,67	Ś
Wysypka	9/1002 (0,9)	1/500 (0,2)	4,49 [0,57; 35,35]	0,01 [-0,0001; 0,01]	0,179	Ś

OB – 150 dni.

a) W badaniu przedstawiono zdarzenia raportowane u co najmniej 3 dzieci z grupy otrzymującej paliwizumab wraz z odpowiednią częstością występowania w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 82.
Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane w badaniu IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	NNT/NNH/RD [95%CI]	P	G
AEs związane z miejscem podania badanej interwencji	27/1002 (2,7)	9/500 (1,8)	1,50 [0,71; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Anemia	13/1002 (1,3)	6/500 (1,2)	1,08 [0,41; 2,83]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Ból	85/1002 (8,5)	34/500 (6,8)	1,25 [0,85; 1,83]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Duszność	12/1002 (1,2)	8/500 (1,6)	0,75 [0,31; 1,82]	0,004 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Gorączka	272/1002 (27,1)	134/500 (26,8)	1,01 [0,85; 1,21]	0,003 [-0,04; 0,05]	bd	Ś
Infekcje górnych dróg oddechowych	527/1002 (52,6)	245/500 (49)	1,07 [0,96; 1,19]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd	Ś
Kaszel	186/1002 (18,6)	90/500 (18)	1,03 [0,82; 1,29]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	Ś
Katar	288/1002 (28,7)	117/500 (23,4)	1,23 [1,02; 1,48]	NNH = 18 [10; 144]	bd	W
Łagodny lub umiarkowany wzrost poziomu AspAT	23/1002 (2,3)	10/500 (2)	1,15 [0,55; 2,39]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd	Ś

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	NNT/NNH/RD [95%CI]	P	G
Łagodny lub umiarkowany wzrost poziomu AIAT	36/1002 (3,6)	8/500 (1,6)	2,25 [1,05; 4,79]	NNH = 50 [27; 250]	bd	W
Miano przeciwciał wiążących paliwizumab wyższe niż 1:40	12/1002 (1,2)	14/500 (2,8)	0,43 [0,20; 0,92]	NNT = 63 [32; 13 873]	bd	W
Nieprawidłowości funkcjonowania wątroby	13/1002 (1,3)	4/500 (0,8)	1,62 [0,53; 4,95]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Podniesiony poziom AIAT	29/1002 (2,9)	14/500 (2,8)	1,03 [0,55; 1,94]	0,001 [-0,02; 0,02]	bd	Ś
Podniesiony poziom AspAT	49/1002 (4,9)	19/500 (3,8)	1,29 [0,77; 2,16]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	Ś
Przepuklina	63/1002 (6,3)	25/500 (5)	1,26 [0,80; 1,97]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd	Ś
Reakcja w miejscu podania (inna niż związana z podaniem badanej interwencji)	28/1002 (2,8)	11/500 (2,2)	1,27 [0,64; 2,53]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Reakcja w miejscu podania związana z podaniem badanej interwencji	27/1002 (2,7)	9/500 (1,8)	1,50 [0,71; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Rumień w miejscu podania	14/1002 (1,4)	6/500 (1,2)	1,16 [0,45; 3,01]	0,006 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Świszczący oddech	138/1002 (13,8)	67/500 (13,4)	1,03 [0,78; 1,35]	0,004 [-0,03; 0,04]	bd	Ś
Wysypka	257/1002 (25,6)	112/500 (22,4)	1,15 [0,94; 1,39]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd	Ś
Zaburzenia rozwoju	15/1002 (1,5)	5/500 (1)	1,50 [0,55; 4,10]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Zapalenie gardła	26/1002 (2,6)	7/500 (1,4)	1,85 [0,81; 4,24]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd	Ś
Zapalenie ucha środkowego	420/1002 (41,9)	200/500 (40)	1,05 [0,92; 1,19]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,5 05	Ś

OB – 150 dni.

Tabela 83. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane z częstotliwością przynajmniej 1% w jednej z badanych grup w badaniu IMPact-RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	RD [95%CI]	P	G
Duszność	10/1002 (1,0)	4/500 (0,8)	1,25 [0,39; 3,96]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
Gorączka	21/1002 (2,1)	9/500 (1,8)	1,16 [0,54; 2,52]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd	Ś
Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	11/1002 (1,1)	2/500 (0,4)	2,74 [0,61; 12,33]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd	Ś
Przepuklina	37/1002 (3,7)	17/500 (3,4)	1,09 [0,62; 1,91]	0,003 [-0,02; 0,02]	bd	Ś
Zapalenie oskrzeli	50/1002 (5)	24/500 (4,8)	1,04 [0,65; 1,67]	0,002 [-0,0,21; 0,025]	bd	Ś

OB – 150 dni.

Tabela 84.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Chi 2014 (OB: 12 mies.)

Punkt końcowy	Podgrupa	
	≤28 t. c. z/bez BPD n/N (%) [n poważnych AE]	BPD n/N (%) [n poważnych AE]
Jakiegokolwiek AE ogółem	bd [1]	bd [1]
Działania niepożądane miejscowe		
Rumień	1/108 (<1%) [0]	0/19 (0%) [0]
Opuchlizna	0/108 (0%) [0]	0/19 (0%) [0]
Miejscowe ciepło	0/108 (0%) [0]	0/19 (0%) [0]
Ból	1/108 (<1%) [0]	0/19 (0%) [0]
Działania niepożądane systemowe		
Gorączka	bd [0]	0/19 (0%) [1] ^a
Kaszel	bd [0]	bd [0]
Wodnisty wyciek z nosa	bd [0]	bd [0]
Wymioty	bd [0]	bd [0]
Biegunka	bd [0]	0/19 (0%) [0]
Drażliwość	bd [1]	bd [0]

a) W badaniu gorączki nie raportowano jako jakiegokolwiek AE, ale raportowana była jako poważne AE.

Tabela 85.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Klimek 2009 i PROTECT (populacja: ≤32 z/bez BPD)

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
AE szczegółowe		
Klimek 2009 ^a	Biegunka	1/55 (1,8)
	Gorączka	1/55 (1,8)
	Katar	1/55 (1,8)
	Kaszel	1/55 (1,8)
	Duszność	1/55 (1,8)
PROTECT	Biegunka	14/285 (5)
	Gorączka	20/285 (7)
	Nieżyt nosa	51/285 (18)
	Nasilony kaszel	29/285 (10)
	Zapalenie gardła	14/285 (5)
	Zapalenie oskrzelików	14/285 (5)
AE (prawdopodobnie) związane z leczeniem		
PROTECT ^b	Gorączka	1/285 (0,4)
AE (możliwie) związane z leczeniem		
PROTECT ^c	Nasilony kaszel	1/285 (0,4)
	Nieżyt nosa	1/285 (0,4)

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
	Zakażenia	1/285 (0,4)
	Zapalenie jelit	1/285 (0,4)
	Zapalenie oskrzeli	1/285 (0,4)
	Zapalenie oskrzelików	1/285 (0,4)
	Zapalenie płuc	1/285 (0,4)
	Zapalenie spojówek	1/285 (0,4)
	Szczegółowe SAE	
PROTECT	Zakażenia	1/285 (0,4) ^d
	Zapalenie oskrzelików	1/285 (0,4) ^d
	Zapalenie płuc	1/285 (0,4) ^d
	Zapalenie spojówek	1/285 (0,4) ^d

Większość raportowanych zdarzeń w badaniu PROTECT miała charakter łagodny do umiarkowanego.

- a) Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w ciągu 72 h od podania PLV.
 b) Zdarzenia niepożądane uznane za mające prawdopodobny związek z leczeniem.
 c) Zdarzenia niepożądane uznane za mające możliwy związek z leczeniem.
 d) Nasilenie uznano za poważne.

Tabela 86.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Chang 2010, Lacaze-Masmonteil 2003 i CARESS (populacja: BPD)

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)	
AE szczegółowe			
Chang 2010^a	Rumień	2/75 (2,7%)	
	Opuchlizna	1/75 (1,3%)	
	Astma	1/71 (1,4)	
Lacaze-Masmonteil 2003^b	Infekcje	3/71 (4,2)	
	Kaszel	3/71 (4,2)	
	Nieżyt nosa	4/71 (5,6)	
	Zaburzenia układu oddechowego	2/71 (2,8)	
	Zapalenie gardła	3/71 (4,2)	
	Zapalenie oskrzeli	8/71 (11,3)	
	Zapalenie oskrzelików	5/71 (7)	
	Zapalenie ucha środkowego	7/71 (9,9)	
	AE związane z leczeniem		
	Lacaze-Masmonteil 2003^c	Biegunka	1/71 (1,4)
Reakcje w miejscu podania		1/71 (1,4)	
Zakażenia		1/71 (1,4)	
Szczegółowe SAE			
Lacaze-Masmonteil 2003	Astma	1/71 (1,4)	
	Biegunka	1/71 (1,4)	
	Kaszel szczekający (<i>barking cough</i>)	1/71 (1,4)	

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
	Niewydolność krążeniowa	1/71 (1,4)
	Pogorszenie BPD	2/71 (2,8)
	Ospałość	1/71 (1,4)
	Świst krtaniowy (<i>stridor</i>)	1/71 (1,4)
	Tętnicze nadciśnienie płucne	1/71 (1,4)
	Wymioty	2/71 (2,8)
	Zaburzenia układu oddechowego	1/71 (1,4)
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1/71 (1,4)
	Zakażenie szpitalne	2/81 (2,8)
	Zapalenie oskrzeli	1/71 (1,4)
	Zapalenie oskrzelików	4/71 (5,6)
	Zapalenie przełyku	1/71 (1,4)
	Obustronne zapalenie ucha środkowego	1/71 (1,4)
	Zapalenie żołądka i jelit	1/71 (1,4)
	Zmiana nawyków żywieniowych	1/71 (1,4)
	Zmniejszone łaknienie	1/71 (1,4)
Szczegółowe SAE prawdopodobnie związane z leczeniem		
CARESS^d	Uogólniona pokrzywka	1/978 (0,1)

a) Nie odnotowano innych AE ocenianych w badaniu takich jak: anafilaksja, gorączka, wysypka, wzrost poziomu ALT i AST, kaszel, wymioty, biegunka, świszczący oddech.

b) Raportowane z częstością ≥5%. Większość raportowanych w badaniu Lacaze-Masmonteil 2003 zdarzeń związanych z układem oddechowym miała charakter od łagodnego do umiarkowanego oraz były niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z PLV.

c) Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za mające możliwy lub prawdopodobny związek z leczeniem.

d) Pacjenta hospitalizowano po podaniu trzeciej dawki PLV z powodu uogólnionej pokrzywki o umiarkowanym stopniu nasilenia oraz wymiotów następujących po karmieniu. Profilaktykę przerwano ze względu na wystąpienie możliwej reakcji alergicznej na PLV.

A.7. Formularz oceny wiarygodności badań

A.7.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Tabela 87.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (ang. *Risk of Bias*, RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszystkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 88.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (random number table); • System komputerowy (computer random number generator); • Rzut monetą (coin tossing); • Tasowanie kart lub kopert (shuffling cards or envelopes); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (drawing of lots); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.

- centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);
- Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;
- Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zapieczętowanych kopert.

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.

- Otwarty system alokacji (np. listy kodów);
- Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przeźroczyste);
- System oparty na dacie urodzenia;
- System oparty na numerze kartoteki;
- Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zapieczętowania).

ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
Kryteria określające niskie ryzyko błędów.	Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.
Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.	Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.: <ul style="list-style-type: none">• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;• Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;• Inne.
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.	Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak: <ul style="list-style-type: none">• Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;• Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

A.7.2. Skala NOS – badania kliniczno-kontrolne

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Narażenie”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Czy definicja „przypadku” jest właściwa?
 - a. tak, z niezależną walidacją *
 - b. tak, np. z odwołaniem do dokumentacji lub raportowane przez pacjenta
 - c. nie określono
2. Reprezentatywność przypadków
 - a. kolejni pacjenci lub inna seria przypadków, której reprezentatywność nie budzi wątpliwości *
 - b. możliwość błędu systematycznego doboru próby lub brak odpowiednich informacji
3. Dobór grupy kontrolnej
 - a. z tej samej społeczności *
 - b. pacjenci hospitalizowani
 - c. nie określono
4. Definicja grupy kontrolnej
 - a. brak określonej choroby (punktu końcowego) w wywiadzie *
 - b. nie określono

Porównywalność

5. Porównywalność pacjentów w grupie badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.)*

Narażenie

6. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad z zatajeniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna)*
 - c. wywiad z ujawnieniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna)
 - d. pisemne oświadczenie lub tylko wzmianka w dokumentacji medycznej
 - e. nie określono
7. Ta sama metoda stwierdzania stosowana w grupie badanej i kontrolnej
 - a. tak *
 - b. nie
8. Braku odpowiedzi
 - a. taki sam odsetek w obu grupach *
 - b. opisano osoby nie odpowiadające
 - c. różne odsetki w grupach, bez wyjaśnienia

A.7.3. Skala NOS – badania kohortowe

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
 - d. nie określono metody doboru kohorty
2. 2) Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta *
 - b. z innego środowiska (z innej populacji)
 - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
 - d. nie określono

4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a. tak *
- b. nie

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
- b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a. niezależna ocena z zaślepieniem *
- b. odwołanie do dokumentacji *
- c. raportowane przez pacjenta
- d. nie określono

7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b. nie

8. Poprawność obserwacji kohort

- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *
- b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
- c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d. nie określono

A.7.4. Skala NICE

Tabela 89.
Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie	Wynik
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie było miało charakter prospektywny?	

Lp.	Pytanie	Wynik
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)		

A.7.5. Skala AMSTAR

Tabela 90.
Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych (AMSTAR) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?</p> <p>Pytanie badawcze i kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu. <i>Ważne: Aby zaznaczyć „tak” w dokumencie musi znaleźć się odwołanie do protokołu, zatwierdzenie poprawności etycznej lub wcześniej opisane/opublikowane cele badania.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>2. Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?</p> <p>Wyniki badań powinny być ekstrahowane przez co najmniej 2 niezależnych analityków, a wszystkie niezgodności powinny być ustalone za pomocą konsensusu. <i>Ważne: 2 osoby powinny przeprowadzać selekcję badań, 2 osoby powinny przeprowadzać ekstrakcję wyników, ostateczny wynik powinien być ustalony na drodze konsensusu lub na zasadzie sprawdzenia poprawności przez drugiego analityka</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>3. Czy przeprowadzono obszerne przeszukanie literatury?</p> <p>Przeszukanie co najmniej dwóch elektronicznych źródeł danych. W treści przeglądu powinny być zawarte nazwy użytych baz danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) oraz daty przeszukiwania (rok). Należy też podać słowa kluczowe / definicje MESH oraz, jeśli to możliwe, pełną strategię wyszukiwania. Przeszukanie powinno być uzupełnione o aktualne dane, przeglądy, podręczniki, specjalistyczne rejestry, stanowiska ekspertów w danej dziedzinie, oraz poprzez przegląd referencji w odnalezionych badaniach. <i>Ważne: Jeśli co najmniej 2 bazy danych zostały użyte do wyszukiwania, plus jedno źródło dodatkowe, zaznacz „tak” (Cochrane register/Central liczą się jako 2 bazy, „szara literatura” liczy się jako źródło dodatkowe).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>4. Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni określić, czy przeszukanie było przeprowadzone niezależnie od statusu publikacji i czy jakiegokolwiek prace były wykluczane z powodu statusu lub języka w jakim była pisana. <i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie podkreślono, że przeszukiwano także „szarą” lub niepublikowaną literaturę, zaznacz „tak”</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>5. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</p> <p>Autorzy powinni przedstawić listę wszystkich badań włączonych i wykluczonych. <i>Ważne: Akceptowalne jest umieszczenie badań wykluczonych w referencjach. Jeżeli dostęp do listy badań przedstawiono w formie linku do strony internetowej, ale odnośnik nie działa – zaznacz „nie”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>6. Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?</p> <p>Charakterystyki powinny być przedstawione w formie zbiorczej (np. w tabeli) i zawierać informacje na temat uczestników badania, interwencji i wyników. Charakterystyki wszystkich włączonych badań powinny zawierać zakres istotnych informacji np. wiek pacjenta, rasę, płeć, istotne dane społeczno-ekonomiczne, stan choroby, jej czas trwania i nasilenie, a także informacje o chorobach współistniejących. <i>Ważne: Format charakterystyk inny niż tabela jest akceptowalny, o ile wszystkie istotne informacje są zawarte.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>7. Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?</p> <p>Metody oceny badań powinny być przedstawione „a priori”.</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p><i>Ważne: Do oceny badań można użyć narzędzi oceny jakości takich jak skala Jadad, oszacowanie ryzyka błędu, analiza wrażliwości itd. lub opisu jakości poszczególnych elementów badania. Rezultat należy podać dla każdego badania osobno (opisanie jako „wysoka” lub „niska” jakość jest akceptowalne).</i></p>	<input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>8. Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?</p> <p>We wnioskach należy wziąć pod uwagę jakość metodologiczną badań; ocena jakości powinna też być wyraźnie podkreślona przy formułowaniu zaleceń.</p> <p><i>Ważne: Akceptowalne jest zdanie „Należy ostrożnie interpretować uzyskanie wyniki w związku z niską jakością włączonych badań”. Nie można zaznaczyć „tak”, jeżeli w pytaniu 7 zaznaczono „nie”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>9. Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?</p> <p>Dla wyników skumulowanych należy wykonać test, w celu oszacowania homogeniczności badań (np. test zgodności Chi-kwadrat dla homogeniczności, I²). Jeżeli istnieje heterogeniczność, należy użyć modelu z efektem zmiennym (random-effect model) i/lub rozważyć kliniczną stosowność kumulacji wyników.</p> <p><i>Ważne: Zaznacz „tak” jeśli heterogeniczność jest wspomniana lub opisana (np. jeśli znajduje się informacja że, wyniki nie mogą być kumulowane ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>10. Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna być przedstawiona zarówno w formie graficznej (np. wykres lejkowy; funnel plot) i/lub wynik testu statystycznego (np. test regresji Eggera, Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie nie zawarto testu statystycznego lub wykresu lejkowego, zaznacz „nie”. Jeśli autorzy podkreślili, że błąd publikacji nie może być oceniony z powodu małej liczby włączonych badań (<10), zaznacz „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p>11. Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?</p> <p>Autorzy powinni jasno określić potencjalne źródła finansowania, zarówno odnoszące się do ocenianego przeglądu jak i do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</p> <p><i>Ważne: Jeżeli autorzy wskazują źródło finansowania / wsparcia dla przeglądu systematycznego oraz dla wszystkich włączonych badań, zaznacz „tak”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Interpretacja wyników: <5 pkt. – niska wiarygodność; ≥5 pkt. – umiarkowana wiarygodność; ≥9 pkt. wysoka wiarygodność

A.8. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 91.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 92.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

A.9. Skale użyte w badaniach

Tabela 93.
Skala LRI służąca do oceny stanu wydolności oddechowej pacjenta [82, 133]

Wynik	Stan pacjenta
0	brak chorób/infekcji układu oddechowego
1	choroba/infekcja górnych dróg oddechowych
2	łagodnie nasilona choroba/infekcja dolnych dróg oddechowych
3	umiarkowanie nasilona choroba/infekcja dolnych dróg oddechowych
4	poważnie nasilona choroba/infekcja dolnych dróg oddechowych
5	konieczność stosowania wentylacji mechanicznej

A.10. Badania w toku

Tabela 94.
Randomizowane badania kliniczne w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT01155193	nRCT (zakończone)	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci <6 mies. urodzeni w ≤35. tyg. ciąży; • pacjenci <24 mies. z BPD; • pacjenci <24 mies. z CHD 	15 446	Paliwizumab	Rozpoczęcie – listopad 2007 Zakończenie – lipiec 2016 (Abbvie)
Data przeszukania: 15 lipca 2016 r.					

Nie odnaleziono badań w toku spełniających kryteria włączenia w bazie ClinicalTrialRegister.eu

A.11. Badania wykluczone z analizy

Tabela 95.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Abraha 2015 [134]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
2.	Abusamra 2012 [135]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
3.	Al-Alaiyan 2015 [136]	metodyka	brak wyn ków w podgrupach
4.	Alan 2015 [137]	populacja	niezgodna populacja, brak informacji ile dzieci stosowało PLV

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
5.	Ambrose 2014a [138]	typ publikacji	praca poglądowa
6.	Ambrose 2014b [139]	typ publikacji	praca poglądowa
7.	Andabaka 2013b [140]	typ publikacji	komentarz do przeglądu systematycznego
8.	Andabaka 2013c [127]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
9.	Ashkenazi–Hoffnung 2014 [141]	metodyka	nie przedstawiono wyników dot. skuteczności PLV
10.	Athiraman 2012 [142]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
11.	Aydiner 2005 [143]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych, badanie dot. ponownych rehospitalizacji
12.	Banerji 2014 [144]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone ≤36. tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach
13.	Battisti 2009 [145]	typ publikacji	praca poglądowa
14.	Bentley 2011 [146]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
15.	Bentley 2013 [147]	metodyka	analiza ekonomiczna
16.	Berger 2009 [148]	populacja	8 pacjentów stosowało PLV, brak wyników w analizowanych podgrupach
17.	Bernard 2015 [149]	metodyka	brak wyników w analizowanych podgrupach
18.	Bonillo Perales 2002 [150]	język	publikacja w języku hiszpańskim
19.	Bont 1999 [151]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
20.	Borse 2014 [152]	metodyka	analiza ekonomiczna
21.	Bowen 2009 [153]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
22.	Broughton 2005 [154]	metodyka	brak informacji ile dzieci stosowało PLV
23.	Carbonell–Estrany 2003 [155]	metodyka	opis badania IRIS
24.	Carbonell–Estrany 2015 [156]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone 29–35. tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach
25.	Carroll 2012 [157]	metodyka	cel badania, oceniano zastosowanie się do zaleceń lekarza
26.	Carroll 2016 [158]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych
27.	Champ 2011 [159]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
28.	Chan 2015 [160]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
29.	Chu 2013 [161]	typ publikacji	praca poglądowa
30.	Danes 2000 [162]	język	publikacja w języku hiszpańskim
31.	DeVincenzo 2003 [163]	metodyka	dzieci urodzone ≤35 tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach pacjentów
32.	DeVincenzo 2016 [164]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych, publikacja dot. zużycia PLV
33.	Dizdar 2010 [165]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone <34. tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach
34.	Doering 2006 [166]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone 29–35. tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
35.	Doucette 2016 [167]	metodyka	brak wyników dla PLV
36.	Escobar 2013 [168]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do badania MAKI
37.	Estrada 2011 [169]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
38.	Figueras–Aloy 2008 [170]	język	publikacja w języku hiszpańskim
39.	Flores 2012 [171]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
40.	Forbes 2014 [172]	metodyka	analiza <i>post hoc</i> do badania IMPact-RSV, brak analizowanych punktów końcowych
41.	Friedman 2016 [173]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych, publikacja dot. zużycia PLV
42.	Frogel 2008b [174]	metodyka	Publikacja dodatkowa do Frogel 2008a, brak wyników w podgrupach
43.	García 2014 [175]	język	publikacja w języku hiszpańskim
44.	Geskey 2004 [176]	typ publikacji	przegląd systematyczny
45.	Gijtenbeek 2015 [177]	interwencja	brak profilaktyki PLV
46.	Greenough 2014 [178]	typ publikacji	komentarz do badania MAKI
47.	Grimaldi 2002 [179]	interwencja	brak profilaktyki PLV
48.	Groothuis 2001 [180]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach
49.	Groothuis 2008 [181]	typ publikacji	praca poglądowa
50.	Groothuis 2011 [182]	metodyka	brak informacji ile pacjentów stosowaniu PLV
51.	Gutfraind 2015 [183]	populacja	brak charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniu (np. odnośnie wieku ciążowego)
52.	Hampp 2010 [184]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych, publikacja dot. zużycia PLV
53.	Harkensee 2006 [185]	typ publikacji	praca poglądowa
54.	Hernanz 2012 [186]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
55.	Hervas 2010 [187]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
56.	Hoopes 2012 [188]	typ publikacji	list
57.	Houweling 2012 [189]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
58.	Houweling 2013 [190]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
59.	Hsu 2014 [191]	interwencja	brak profilaktyki PLV
60.	Hu 2010a [192]	typ publikacji	przegląd systematyczny
61.	Hu 2010b [193]	typ publikacji	przegląd systematyczny
62.	Ignacio 2013 [194]	populacja	dzieci urodzone pomiędzy 33. a 35. tyg. ciąży bez BPD, badanie MAKI
63.	Ignatyeva 2014 [195]	metodyka	analiza ekonomiczna, publikacja w postaci abstraktu
64.	Joffe 1999 [196]	metodyka	porównanie PLV z RSV-IG, podgrupa PLV pochodzi z badania IMPact-RSV
65.	Kingston 2010 [197]	typ publikacji	wskazania do stosowania PLV w Irlandii

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
66.	Kool–Houweling 2015 [198]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych
67.	Krilov 2012 [199]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do badania Krilov 2014
68.	Kusuda 2006 [200]	metodyka	badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy, brak wyników w podgrupach pacjentów
69.	Kusuda 2011 [201]	populacja	populacja mieszana, brak wyników w podgrupach pacjentów
70.	La Gamma 2015 [202]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych
71.	Lee 2010 [203]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
72.	Lee 2015 [204]	populacja	populacja mieszana, brak wyników w podgrupach pacjentów
73.	Liese 2003 [205]	metodyka	wykluczano pacjentów, którzy otrzymali PLV
74.	Linder 2015 [206]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych
75.	Lofland 2000 [207]	metodyka	analiza ekonomiczna
76.	Makari 2014 [126]	metodyka	porównanie różnych postaci PLV
77.	Martel 2013 [208]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
78.	Martell 2005 [209]	typ publikacji	publikacja poglądowa
79.	Meissner 1999 [210]	interwencja	niezgodna interwencja, białko fuzyjne RSV – SB 209763
80.	Meissner 2004 [211]	typ publikacji	list
81.	Milczewska 2008 [212]	populacja	populacja mieszana, dzieci z BPD i z wadami serca
82.	Mitchell 2006 [213]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone <36. tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach
83.	Mitchell 2010a [214]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
84.	Mitchell 2010b [215]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
85.	Mitchell 2011a [216]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych
86.	Mitchell 2011b [217]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
87.	Mitchell 2012 [218]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
88.	Mitchell 2014a [219]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
89.	Mitchell 2014b [220]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
90.	Mitchell 2015a [221]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
91.	Mitchell 2015b [222]	typ publikacji	list
92.	Mohan 2004 [223]	metodyka	analiza zgonów w odniesieniu wieku ciążowego oraz chorób towarzyszących
93.	Mori 2014 [224]	populacja	niezgodna populacja, dzieci z obniżoną odpornością
94.	Morris 2009 [225]	typ publikacji	przegląd systematyczny
95.	Nuijten 2007 [226]	metodyka	analiza efektywności kosztowej na podstawie wyników opublikowanych badań RCT
96.	Ohler 2013 [227]	metodyka	porównanie dawek PLV, brak wyników w warstwach

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
97.	Olicker 2016 [228]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone pomiędzy 32. a 34. tyg. ciąży bez BPD
98.	Oncel 2012 [109]	metodyka	analiza efektywności kosztowej, brak testów na obecność RSV
99.	Oncel 2013a [229]	typ publikacji	list
100.	Ovsyannikov 2012 [230]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu
101.	Paes 2009a [231]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone pomiędzy 33. a 35. tyg. ciąży bez BPD
102.	Paes 2009b [232]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
103.	Paes 2010a [233]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
104.	Paes 2010b [234]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
105.	Paes 2010c [235]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
106.	Paes 2010d [236]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
107.	Paes 2011a [237]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
108.	Paes 2011b [238]	typ publikacji	praca poglądowa
109.	Paes 2011c [239]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
110.	Paes 2011d [240]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
111.	Paes 2011e [241]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
112.	Paes 2011f [242]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
113.	Paes 2012b [243]	metodyka	dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży bez BPD, brak wyników w podgrupach pacjentów, rejestr CARESS
114.	Paes 2013a [244]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
115.	Paes 2013c [245]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
116.	Paes 2014 [246]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
117.	Paes 2015 [247]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu do rejestru CARESS
118.	Park 2012 [248]	metodyka	dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży z BPD, brak wyników w podgrupach pacjentów
119.	Parmigiani 2001 [249]	populacja	niezgodna populacja (<10 pacjentów w każdej grupie)
120.	Parmigiani 2009 [250]	typ publikacji	list
121.	Perez Perez 2004 [251]	język	publikacja w języku hiszpańskim
122.	Perez Perez 2010 [252]	język	publikacja w języku hiszpańskim
123.	Pezzotti 2009 [253]	metodyka	wyniki podano łącznie bez względu na przynależność do grupy BPP / PLV
124.	Pinquier 2009 [254]	punkty końcowe	brak punktów końcowych w analizowanych podgrupach
125.	Prais 2005 [255]	populacja	populacja mieszana, brak wyników w podgrupach pacjentów
126.	Prais 2013 [256]	typ publikacji	publ kacja w postaci abstraktu do badania Prais 2016, brak analizowanych punktów końcowych
127.	Quek 2015 [257]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
128.	Resch 2002 [258]	metodyka	badanie oceniające przebieg infekcji RSV, brak informacji ilu pacjentów stosowało PLV
129.	Resch 2008a [259]	typ publikacji	praca pogładowa
130.	Resch 2008b [260]	metodyka	analiza efektywności kosztowej na podstawie wyników opublikowanych badań RCT i nRCT
131.	Resch 2014 [261]	typ publikacji	praca pogładowa
132.	Resch 2016 [262]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
133.	Robinson 2015 [263]	typ publikacji	praca pogładowa
134.	Rogovik 2010 [264]	metodyka	opis wyników z badania IMpact-RSV
135.	Saez-Llorens 1998 [265]	metodyka	porównanie różnych dawek PLV
136.	Schauer 2002 [266]	interwncja	brak informacji dot. stosowania PLV
137.	Shireman 2002 [267]	populacja	populacja mieszana, brak wyników w podgrupach pacjentów
138.	Simoes 2007 [268]	metodyka	dzieci urodzone ≤35 tyg. ciąży, brak wyników w podgrupach pacjentów
139.	Simoes 2010 [269]	typ publikacji	publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Siomes 2007
140.	Simon 2007 [270]	populacja	populacja mieszana, brak wyników w podgrupach pacjentów
141.	Simon 2011 [271]	punkty końcowe	brak punktów końcowych w analizowanych podgrupach
142.	Simpson 2001 [272]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
143.	Singleton 2006 [273]	metodyka	brak informacji nt. PLV
144.	Stevens 2000 [274]	metodyka	porównanie PLV z RSV-IG, brak wyników dla PLV
145.	Subramanian 1998 [275]	metodyka	porównanie różnych dawek PLV
146.	Svensson 2015 [276]	interwencja	brak danych dot. stosowania profilaktyki PLV
147.	Takeuchi 2002 [277]	język	publikacja w języku japońskim
148.	Tatochenko 2010 [278]	interwencja	brak danych dot. stosowania profilaktyki PLV
149.	Taylor 2012 [279]	typ publikacji	list
150.	Tinnion 2015 [280]	interwencja	brak danych dot. stosowania profilaktyki PLV
151.	Vendetti 2016 [281]	metodyka	brak wyn ków w podgrupach pacjentów
152.	Vogel 2002 [282]	metodyka	analiza efektywności kosztowej, badanie z równoczesną grupą kontrolną, brak punktów końcowych w analizowanych podgrupach
153.	Wang 2000 [283]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
154.	Wang 2006 [284]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
155.	Wang 2007 [285]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
156.	Wang 2008 [286]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
157.	Wang 2011 [287]	typ publikacji	przeegląd systematyczny
158.	Weiner 2011 [288]	typ publikacji	publikacja w postaci abstraktu

Lp.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
159.	Weiner 2012 [289]	metodyka	analiza efektywności kosztowej na podstawie wyników opublikowanych badań
160.	Welliver 2010 [290]	typ publikacji	przegląd systematyczny
161.	Wu 2004 [291]	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych, publikacja dot. stężenia PLV w surowicy
162.	Yoshihara 2013 [292]	populacja	niezgodna populacja, dzieci urodzone pomiędzy 33. a 35. tyg. ciąży bez BPD