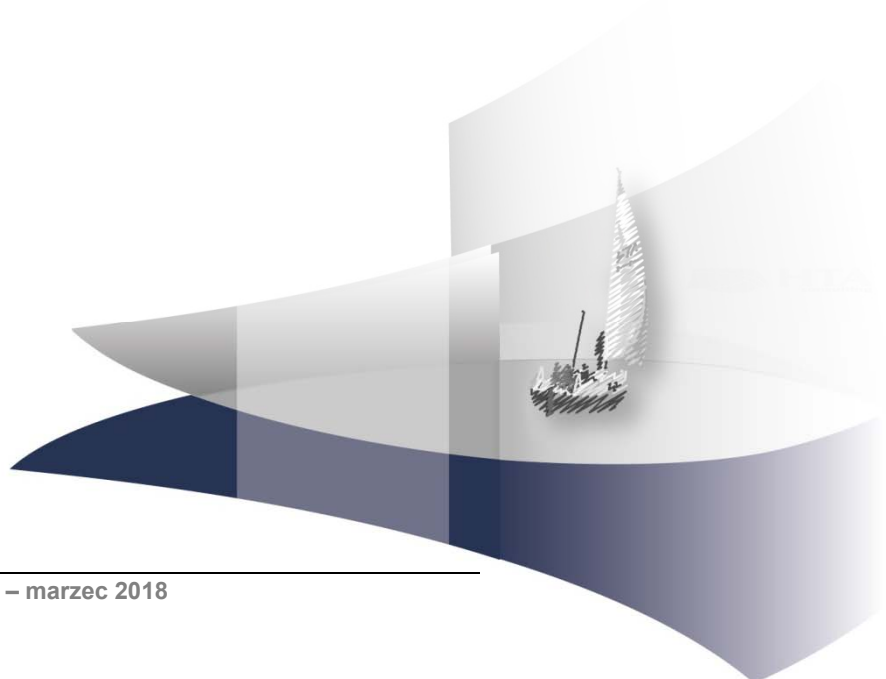
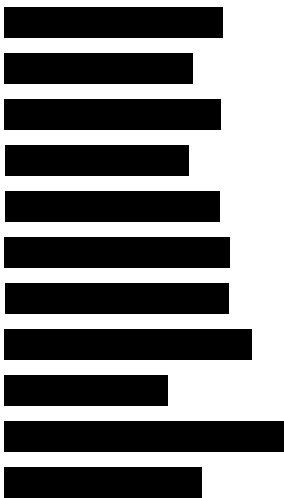


ANALIZA KLINICZNA

PALIWIZUMAB (SYNAGIS) W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RSV U DZIECI Z HEMODYNAMICZNIE ISTOTNĄ WRODZONĄ WADĄ SERCA

Wersja 3.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 marzec 2018 r.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Ul. Postępu 21 B

02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted signature]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	9
1. WSTĘP.....	12
1.1. Cel analizy klinicznej.....	12
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	12
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	14
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	14
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy	14
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy	16
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	16
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	17
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	17
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	19
2.5. Analiza statystyczna wyników	19
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	21
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	21
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	22
3.2.1. Randomizowana próba kliniczna	22
3.2.2. Badania eksperymentalne bez randomizacji.....	25
3.2.3. Badania obserwacyjne oceniające efektywność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	26
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	28
4.1. Skuteczność PLV w badaniach eksperymentalnych	28
4.1.1. Skuteczność PLV w randomizowanych próbach klinicznych	28
4.1.2. Skuteczność PLV w eksperymentalnych badaniach bez randomizacji	33
4.2. Bezpieczeństwo PLV w badaniach eksperymentalnych.....	34
4.2.1. Zdarzenia niepożądane.....	34
4.2.2. Zgony	35
4.2.3. Utrata z badania.....	36
4.2.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	36

5. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ ORAZ BEZPIECZEŃSTWA PLV W CODZIENNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ	38
5.1. Analiza porównawcza	38
5.1.1. Ocena efektywności w badaniach RWD z grupą kontrolną	38
5.1.2. Ocena bezpieczeństwa PLV w badaniach RWD z grupą kontrolną	43
5.2. Analiza opisowa	44
5.2.1. Ocena efektywności PLV w badaniach RWD bez grupy kontrolnej	44
5.2.2. Ocena bezpieczeństwa PLV w badaniach RWD bez grupy kontrolnej	49
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	50
6.1. Alerty bezpieczeństwa	50
6.2. Badania oceniające bezpieczeństwo PLV	51
6.2.1. Ryzyko wystąpienia SAE szczególnego zainteresowania po zastosowaniu profilaktyki PLV	52
6.2.2. Ryzyko powikłań późnych po zastosowaniu profilaktyki PLV	53
6.2.3. Porównanie profilu bezpieczeństwa postaci płynnej i liofilizowanej PLV	55
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	57
8. WNIOSKI KOŃCOWE	62
9. OGRANICZENIA	64
10. Dyskusja	66
11. Bibliografia	70
12. SPIS TABEL	74
13. SPIS RYSUNKÓW	76
14. ANEKS	77
14.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej	77
14.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	81
14.2.1. Charakterystyka badań klinicznych	81
14.2.2. Charakterystyka badań w rzeczywistej praktyce klinicznej	84
14.2.3. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa	108
14.3. Szczegółowa ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	111
14.3.1. Ocena wiarygodności badań randomizowanych	111
14.3.2. Ocena wiarygodności badań bez randomizacji	112
14.3.3. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych	113
14.3.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	114
14.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	116

14.4.1. Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu Feltes 2003	116
14.5. Definicje punktów końcowych wykorzystane w badaniach włączonych do analizy	117
14.6. Badania w toku.....	119
14.7. Badania wykluczone z analizy	119
14.8. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej.....	126
14.8.1. Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook	126
14.8.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	129
14.8.3. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali NOS	129
14.8.4. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych w skali NOS	130
14.8.5. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	132
14.9. Formularze ekstrakcji danych z badania.....	135

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (<i>Broncho-Pulmonary Dysplasia</i>)
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>)
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>)
HIV	Wirus zespołu nabytego braku odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HSCHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (<i>Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat</i>)
LRTI	Infekcje dolnego odcinka dróg oddechowych (<i>Lower respiratory tract infection</i>)
m.c.	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 osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać niepożądany efekt zdrowotny lub jeden negatywny punkt końcowy u jednej z nich (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie eksperymentalne bez randomizacji (<i>non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OB	Okres obserwacji
OIOM	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
p	Poziom istotności statystycznej
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PLV	Palivizumab
PS	Przegląd systematyczny
PSAE	Pierwszorządowe, ciężkie działanie niepożądane (<i>Primary Serious Adverse Event</i>)

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</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>)
RWD	Badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real world data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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 dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (HSCHD) z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,
- sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

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

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego (RCT) zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) pod kątem identyfikacji badań RCT, ukierunkowanych na porównanie profilaktyki PLV względem placebo. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 827 doniesień naukowych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 37 badań (43 pozycje bibliograficzne), w tym 1 badanie randomizowane, 1 badanie eksperymentalne bez randomizacji (nRCT), 23 badania oceniające skuteczność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz 12 przeglądów systematycznych.

■ Wyniki analizy skuteczności

Randomizowane próby kliniczne

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

- hospitalizacje związane z RSV (RR = 0,55 [0,37; 0,82], NNT = 23 [14; 66]; p = 0,003),
- przedłużone hospitalizacje związane z RSV (RR = 0,32 [0,12; 0,86], NNT = 60 [33; 323]),
- łącznej liczby dni hospitalizacji związanych z RSV (57,4 vs 129 dni/100 dzieci, p = 0,003),
- łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu (27,9 vs 101,5 dni/100 dzieci, p = 0,014).

Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

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

- Liczbę hospitalizacji związanych z RSV (RR = 0,41 [0,30; 0,55], NNT = 21 [13; 74] w populacji z HSCHD);
- Liczbę hospitalizacji związanych z RSV wymagających przyjęcia na OIOM (RR = 0,41 [0,18; 0,93], NNT = 81 [46; 357] w populacji z HSCHD);
- Liczbę hospitalizacji z powodu infekcji dolnego odcinka dróg oddechowych (RR = 0,29 [0,14; 0,59], NNT = 5 [3; 10] w populacji z HSCHD).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki na podstawie badań z randomizacją

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profilaktyczne stosowanie PLV jest bezpieczne i stosunkowo dobrze tolerowane. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, było porównywalne w obu grupach, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie placebo (RR = 0,88 [0,80; 0,96], $p = 0,005$). Jednocześnie w ramieniu PLV nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu. Profilaktyczne stosowanie PLV wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wywołanej przez RSV (RR = 0,68 [0,50; 0,94]). W grupie PLV numerycznie rzadziej niż w ramieniu kontrolnym obserwowano również infekcje wirusowe, zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików, czy zapalenia gardła, aczkolwiek różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

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 związanego z układem oddechowym (RR = 0,31 [0,10; 0,95] dla populacji z CHD), ciężkich infekcji (RR = 0,85 [0,75; 0,98] dla populacji z HSCHD) oraz infekcji dolnych dróg oddechowych (RR = 0,35 [0,20; 0,62] dla populacji z HSCHD).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że profilaktyka PLV przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędowych ciężkich działań niepożądanych, definiowanych jako śmierć, ciężka arytmia lub ciężka infekcja (RR = 0,87 [0,76; 0,99]). Profil bezpieczeństwa w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa jest zgodny z raportowanym w badaniu RCT.

Długookresowe badanie dotyczące wpływu profilaktyki PLV na rozwój późnych powikłań w populacji dzieci z HSCHD wskazuje na brak związku PLV z rozwojem chorób autoimmunologicznych oraz atopowych (w tym astmy) w późniejszych latach życia szczepionych.

■ Wnioski końcowe

PLV stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV jest skuteczną opcją terapeutyczną u dzieci z HSCHD. PLV przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji hospitalizacji związanych z RSV oraz redukcji ryzyka przedłużonej hospitalizacji związanych z RSV, a także zmniejsza łączną liczbę dni hospitalizacji związanych z RSV oraz liczbę dni hospitalizacji z powodu RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu. PLV 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®), stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10: Q20 - Q24) z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,
- sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%

w ramach programu lekowego: „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 - Q24)”.

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 (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy		Szczegóły
Populacja		Dzieci poniżej 1. r.ż., z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (HSCHD) z: <ul style="list-style-type: none"> • jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, • umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, • sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.
Interwencja		Paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg m.c. podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV
Komparatory		<ul style="list-style-type: none"> • Brak profilaktyki, • Placebo
Punkty końcowe^a	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV • Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, • Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV wymagające przyjęcia na OIOM, • Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej • Zgon z powodu RSV • Hospitalizacje ogółem • Hospitalizacje z powodu infekcji górnego lub dolnego odcinka dróg oddechowych patogenem innym niż RSV

Obszar analizy	Szczegóły
<p>Analiza bezpieczeństwa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem), • Szczegółowe zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów z dowolnej grupy) • Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (infekcje ogółem, infekcje bakteryjne, infekcje wirusowe, infekcje górnego lub dolnego odcinka dróg oddechowych) • Zgony (ogółem, szczegółowo) • Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)
<p>Metodyka</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne, • Badania randomizowane z zaślepieniem lub bez, • Badania eksperymentalne nierandomizowane, w tym próby jednoramienne, • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, • Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. 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.

2.2. 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.

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- Dzieci poniżej 1. r.ż. z HSCHD z:
 - jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
 - umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,
 - sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

Z uwagi na ograniczoną dostępność doniesień naukowych, do analizy włączano wszystkie badania, niezależnie od kryterium wiekowego. Uwzględniono również badania, które raportowały wyniki dla populacji pacjentów z CHD, bez określonej istotności hemodynamicznej.

Do analizy kwalifikowano także prace, w których populację badaną opisano szerzej, w przypadku gdy w badaniu przedstawiono analizę w warstwach i możliwa była ekstrakcja danych dla populacji docelowej zdefiniowanej na potrzeby niniejszego przeglądu.

Oceniana interwencja

PLV w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek.

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PLV w postaci płynnej do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie badania bez względu na postać PLV (płynną lub liofilizowaną). Podejście takie jest uzasadnione w świetle wyników prac potwierdzających biorównoważność obu form PLV¹.

Komparatory

- placebo,
- brak profilaktyki,
- brak komparatora.

Punkty końcowe

- Hospitalizacje związane z RSV,
- Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM,
- Hospitalizacje z powodu RSV wymagające mechanicznej wentylacji,
- Hospitalizacje z powodu RSV wymagające suplementacji tlenem,
- Hospitalizacje bez względu na przyczynę,
- Hospitalizacje z powodu infekcji dróg oddechowych patogenem innym niż RSV,
- Zdarzenia niepożądane – AE, SAE (ogółem, szczegółowe, związane z leczeniem),
- Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – infekcje ogółem, infekcje wirusowe, bakteryjne, infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych,
- Utrata z badania,
- Zgony (ogółem, związane z RSV).

Metodyka badań klinicznych

- przeglądy systematyczne,
- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną,
- badania obserwacyjne oceniające efektywność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej (*real world data*; RWD), w tym również prace bez grup kontrolnych.

Do przeglądu włączano zarówno prace opublikowane w postaci pełnych tekstów, raportów, jak również doniesień konferencyjnych.

¹ Patrz Analiza Problemu Decyzyjnego Rozdz. 5.1 Charakterystyka interwencji oraz Rozdz. 5.2 Poszerzona analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- opisy przypadków, listy do redakcji, artykuły wstępne (*editorial*), analizy kosztowe i ekonomiczne.

2.3. 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.

2.3.1. 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.

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 (MWa, EŁ), 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 (MMa). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.1).

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu, przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

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,
- 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;
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu),
- Strony internetowe producentów leków (AbbVie, Medimmune, AstraZeneca),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w marcu 2018 r. (Aneks, Rozdz. 14.1).

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch spośród wymienionych analityków (MWa, EŁ, EO, MB, MMa, MSz, KC, TN). 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 (MM).

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia zaproponowanego przez *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook*,

wersja 5.1.0 2011) [2]. Kryteria oceny zgodnie z *Cochrane Handbook* przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.8).

Narzędzie zaproponowane przez *The Cochrane Collaboration* służy do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT w następujących obszarach:

- selekcji pacjentów (*selection bias*) – ocenie podlega proces randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- przeprowadzania badania (*performance bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu uczestników i personelu medycznego (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- detekcji (*detection bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- utraty z badania (*attrition bias*) – oceniane na podstawie kompletności danych uzyskanych w badaniu,
- raportowania wyników (*reporting bias*) – oceniane na podstawie uzyskanych informacji o selektywnym raportowaniu wyników,
- innych obszarach, które mogą mieć wpływ na wiarygodność badania.

Ocena ryzyka polega na przyporządkowaniu jednego z trzech poziomów ryzyka: niskiego, wysokiego, nieznanego/niejasnego dla każdego z rozpatrywanych obszarów. Szczegółowe kryteria oceny błędu systematycznego zgodnie z *Cochrane Handbook* przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.8).

Wiarygodność badań nierandomizowanych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [3]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloosrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.8).

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną 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:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Formularze skali NOS przedstawiono w Aneksie (Rozdz.14.8).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR II [4]. Formularz przedstawiono w Aneksie (Rozdz.14.8).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczebność, płeć, wiek pacjentów, wiek ciążowy, masa urodzeniowa oraz rodzaj CHD i rodzaj chirurgicznej korekcji wady),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadzili analitycy (MWa, KC, MSz, MMa), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz.14.9). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (SS, ARS, MB). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (MM).

2.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego z dwóch analityków (MWa, KC). Poprawność obliczeń poddano weryfikacji przez innego analityka (SS, ARS lub MB).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR, OR) oraz bezwzględnych (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.

Ze względu na sezonowość RSV, zróżnicowaną aktywność wirusów w poszczególnych sezonach [5] oraz zidentyfikowane różnice pomiędzy włączonymi badaniami dot. populacji (HSCHD, CHD) w przypadku metaanaliz korzystano wyłącznie z modelu losowego.

W przypadku badań bez grup kontrolnych – wyniki (odsetki pacjentów) zestawiono w formie tabelarycznej.

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,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

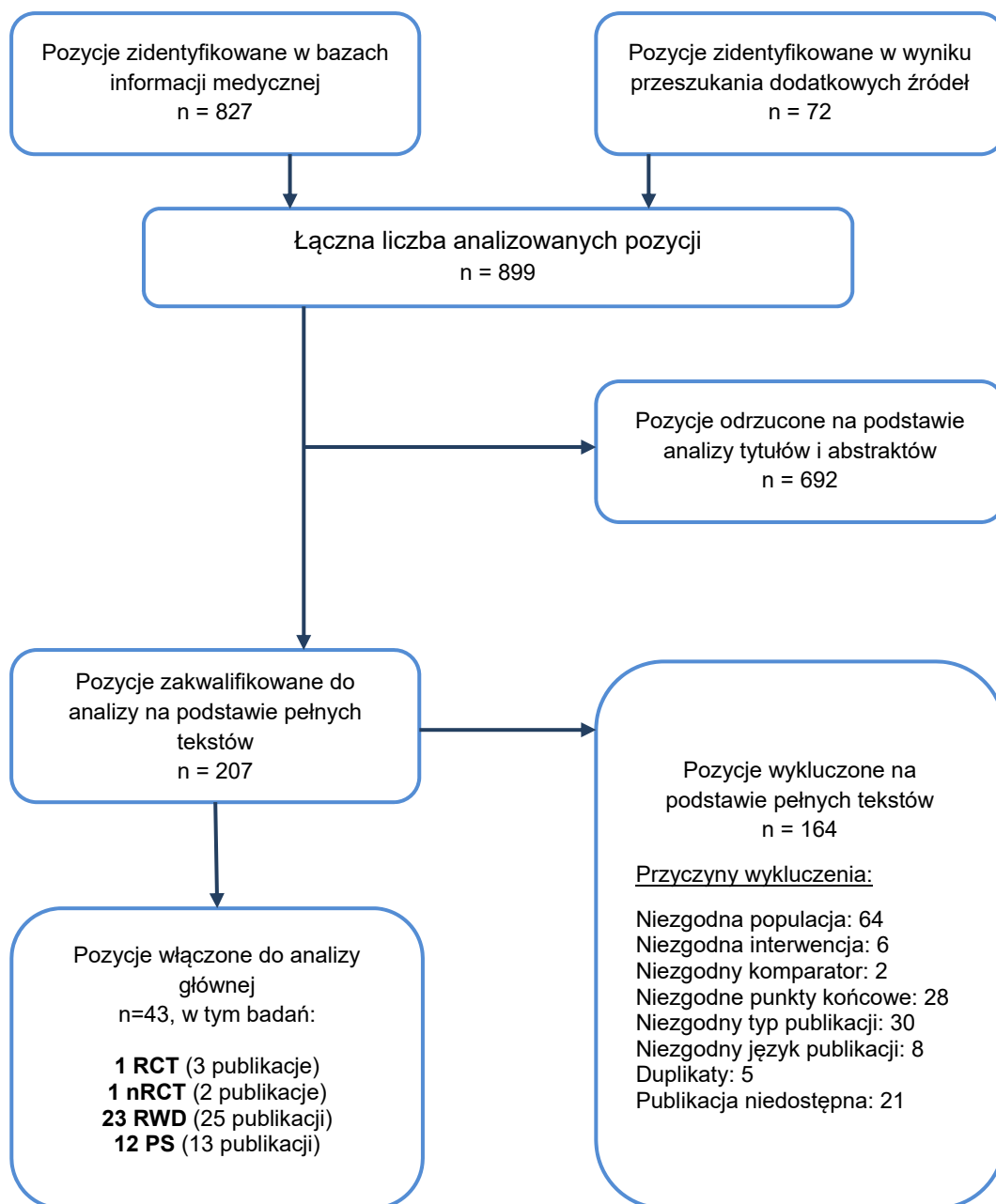
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 899 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 207 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 37 badań, w tym: 1 badanie RCT (3 publikacje), 1 badanie nRCT (2 publikacje), 23 badania RWD (25 publikacji) oraz 12 przeglądów systematycznych (PS). Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA [6].

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

3.2.1. Randomizowana próba kliniczna

Zidentyfikowano jedno badanie RCT (Feldes 2003 [7–9]) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PLV w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku życia, z HSCHD.

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepiona, wielośrodkowa próba kliniczna w układzie grup równoległych. Kod randomizacji wygenerowano komputerowo za pomocą systemu IVRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania oraz rodzaj CHD (siniczne vs inne). Do grupy sinicznych CHD zaliczono: atreżę zastawki pnia płucnego z otworem w przegrodzie międzykomorowej, atreżę zastawki pnia płucnego bez ubytku w przegrodzie międzykomorowej, tetralogię Fallota, pojedynczą komorę (hipoplazja lewego lub prawego serca), zarośnięcie zastawki trójdzielnej, dwuuściową prawą komorę z całkowitym przełożeniem wielkich pni tętnicznych, anomalię Ebsteina lub prawe przesunięcie wielkich pni tętnicznych z/bez otworu w przegrodzie międzykomorowej, z/bez zarośnięcia zastawki pnia płucnego. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów oraz badaczy, a sposób zaślepienia otrzymywanej interwencji uznano za prawidłowy. Informacja na temat utraty pacjentów z badania była niepełna. Ocenę wiarygodności badania przedstawiono poniżej (Tabela 2). Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook znajduje się w Aneksie (Rozdz. 14.3.1)

Tabela 2.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Feltes 2003

Element oceny		Feltes 2003
	Proces randomizacji	N
	Ukrycie kodu alokacji	N
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	N
	Zaślepienie oceny wyników	N
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	N
	Zaślepienie oceny wyników	N
	Kompletność danych	N
	Selektywne raportowanie wyników	N
	Inne	N

Pierwszorzędownym punktem końcowym były hospitalizacje związane z infekcją RSV. W ramach tego punktu końcowego uwzględniano:

1. hospitalizacje z powodu pierwotnego zakażenia RSV, definiowane jako przyjęcie do szpitala z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej z pozytywnym wynikiem, komercyjnie dostępnego, testu na obecność RSV wykonanym w ciągu 48 godz. przed lub po przyjęciu, lub
2. zgony poza szpitalem, związane z infekcją RSV, lub
3. hospitalizacje z powodu szpitalnego zakażenia RSV, zdefiniowanego jako obiektywne pogorszenie wydolności sercowo-oddechowej, raportowane jako SAE z dodatnim wynikiem testu na obecność RSV.

Ponadto, w badaniu oceniano również liczbę dni hospitalizacji związanych z RSV, ryzyko przyjęć oraz liczbę dni na OIOM z powodu RSV, ryzyko i liczbę dni zakażenia RSV wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej, liczbę dni hospitalizacji z powodu RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, stężenie PLV we krwi oraz profil bezpieczeństwa. Zarówno wyniki dotyczące skuteczności, jak i bezpieczeństwa analizowano, uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT). Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) PLV nad placebo. Sponsorem badania była firma MedImmune Inc..

Populację docelową stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia, z udokumentowaną HSCHD (w ocenie badacza), nieoperowaną lub po częściowej korekcji. W badaniu udział wzięło 1287 dzieci, z czego 639 zostało przydzielonych losowo do grupy PLV oraz 648 do grupy placebo. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Średni wiek wynosił 6,8 mies. w ramieniu PLV oraz 6,5 mies. w grupie placebo, a odsetek dzieci w wieku ≤ 6 mies. wynosił 57% i 58% odpowiednio w grupie PLV i placebo. Wartości te oznaczają, że zdecydowana większość dzieci uczestniczących w badaniu nie ukończyła 1. roku życia, co oznacza, że populacja badania Feltes 2003 w dużej mierze odpowiada populacji docelowej.

W obu grupach średni wiek ciążowy wynosił 38,5 tyg., a odsetek pacjentów z siniczą CHD ok. 53%. Obie grupy były porównywalne pod względem odsetka dzieci: po operacji kardiologicznej lub cewnikowaniu, przyjmujących leki nasercowe, jak również dzieci z niewydolnością serca czy nadciśnieniem płucnym.

PLV podawano w 5 dawkach po 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo w takim samym schemacie jak grupa badana. W ramieniu PLV 93% dzieci otrzymało wszystkich 5 iniekcji, z kolei w grupie placebo – 91,8%. Okres obserwacji w badaniu wynosił 150 dni.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania przedstawiono poniżej (Tabela 3), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz.14.2.1.1).

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Feltes 2003

Cecha	PLV	Placebo
Liczebność	639	648
Średni wiek (SE)	6,8 (0,2) mies.	6,5 (0,2) mies.
Średni wiek ciążowy (SE)	38,5 (0,1) tyg.	38,5 (0,1) tyg.
Płeć żeńska	45%	47%
Średnia masa urodzeniowa	3,1 (<0,1) kg	3,1 (<0,1) kg
Sinicze CHD	53%	53%

3.2.2. Badania eksperymentalne bez randomizacji

Zidentyfikowano 1 badanie eksperymentalne bez randomizacji (Turti 2012 [10, 11]), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PLV u dzieci z grupy wysokiego ryzyka infekcji RSV. Jest to wieloośrodkowe badanie jednoramienne, otwartej próby, fazy 2/3 prowadzone na terenie Rosji. Wiarygodność badania oceniono na 6/8 w skali NICE. Szczegółową ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.3.3).

Głównym punktem końcowym badania były hospitalizacje z powodu infekcji RSV, które miały miejsce w dowolnym punkcie czasowym w okresie 30±5 dni po ostatniej dawce PLV. Populację docelową stanowiły dzieci należące do grupy wysokiego ryzyka infekcji RSV, czyli:

- pacjenci ≤6 m.ż. urodzeni ≤35 tyg. ciąży, i/lub
- pacjenci ≤24 m.ż. z BPD wymagającą leczenia w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania, i/lub
- pacjenci ≤24 m.ż. z HSCHD (siniczą lub niesiniczą) nieoperowani lub z częściową korektą wady serca (uwzględniona w niniejszej analizie).

Do badania zakwalifikowano 100 pacjentów, z czego u 41 osób stwierdzono HSCHD (32% pacjentów z siniczą formą choroby). Pacjenci otrzymali od 3 do 5 dawek PLV (15 mg/kg m.c. domięśniowo w interwale co 30±5 dni). W badaniu zastosowano analizę mITT, z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania przedstawiono poniżej (Tabela 3), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 14.2.1.2).

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Turti 2012

Cecha	PLV
Liczebność	100
Średni wiek (SE)	8,2 (6,3) mies.
Średni wiek ciążowy (SE)	33,4 (5,1) tyg.
Płeć żeńska	52%
Średnia masa urodzeniowa	2,1 (1,0) kg
Sinicze CHD	32% ^a
Całkowita korekcja CHD	0%

a) 13/41 pacjentów ze stwierdzonym siniczym HSCHD

3.2.3. Badania obserwacyjne oceniające efektywność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 23 badań RWD, w tym 9 umożliwiających porównanie z grupą kontrolną (równoległą lub historyczną) oraz 14 prób jednoramiennych o charakterze epidemiologicznym.

W 12 odnalezionych badaniach analizowano dane prospektywnie. Większość stanowiła wielośrodkowe badania obserwacyjne obejmujące powyżej 1 sezonu RSV. Ocenianą populację stanowiły przede wszystkim dzieci poniżej 2 r.ż., w 6 badaniach skupiono się natomiast na dzieciach, które przyjęły PLV przed ukończeniem 1 r.ż.. Informacje na temat badań przedstawiono poniżej (Tabela 5). Szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie (Rozdz.14.2.2).

Zidentyfikowane prace zostały poddane pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 2.3.4..

Tabela 5.
Charakterystyka badań obserwacyjnych oceniających efektywność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej

Badanie	Metodyka	Ośrodek	N pacjentów (CHD)	Wiek pacjentów szczepionych [mies.]	Liczba sezonów
Badania RWD umożliwiające porównanie PLV vs brak profilaktyki					
Chiu 2018 [12]	Prospektywno-retrospektywne badanie obserwacyjne	Wielośrodkowe (Tajwan)	1556 (1556)	<12	>1
CIVIC [13]	Prospektywne badanie epidemiologiczne	Wielośrodkowe (Hiszpania)	2613 (2613)	≤24	4
Harris 2011 [14]	Retrospektywne z historyczną grupą porównawczą	Jednośrodkowe (Kanada)	704 (704)	<24	>1
Human 2010 [15]	Retrospektywne z historyczną grupą porównawczą	bd (Kanada)	bd	≤24	>1
NCT01075178 [16, 17]	Retrospektywne z historyczną grupą porównawczą	Wielośrodkowe (Europa)	2036 (2036)	<24	>1
Ozyurt 2015 [18]	Retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne ^a	Jednośrodkowe (Turcja)	187 (187)	≤24	>1
Saji 2008 [19]	Retrospektywne badanie epidemiologiczne (pre/post)	Wielośrodkowe (Japonia)	3242 (3242)	<24	1
SINERGY [20]	Retrospektywne badanie epidemiologiczne	Wielośrodkowe (Włochy)	420 (420)	≤24	>1
Soraiz 2017 [21]	Prospektywne z historyczną grupą porównawczą	Jednośrodkowe (Argentyna)	103 (103)	<12	>1
Badania RWD bez grupy kontrolnej					
Abusulaiman 2012 [22]	Prospektywne badanie obserwacyjne	bd (Zatoka Perska)	52 (52)	≤24	1

Badanie	Metodyka	Ośrodek	N pacjentów (CHD)	Wiek pacjentów szczepionych [mies.]	Liczba sezonów
Alexander 2012 [23]	Prospektywne badanie obserwacyjne	Jednośrodkowe (Australia)	117 (117)	≤12	1
Butt 2014 [24]	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Jednośrodkowe (Kanada)	185 (185)	≤24	7
CARESS [25, 26]	Prospektywne badanie rejestrowe	Wieloośrodkowe (Kanada), rejestr krajowy	1380 (1380)	≤12	>1
Castillo 2016 [27]	Prospektywne badanie kohortowe	Wieloośrodkowe (kraje Ameryki Łacińskiej)	458 (87)	bd	1
Palivizumab Outcomes Registry [28]	Prospektywne badanie rejestrowe	Wieloośrodkowe (USA)	19 548 (1500)	≤24	>1
FRAN-05-003 [29]	Częściowo prospektywne badanie kohortowe	Wieloośrodkowe, (Francja)	1420 (26)	<24	1
German SYNAGIS Registry [30, 31]	Prospektywne, jednoramienne badanie porejestracyjne	Wieloośrodkowe (Niemcy), rejestr krajowy	29 468 (3250)	<24	>1
Granbom 2014 [32]	Prospektywne badanie obserwacyjne	Wieloośrodkowe (Szwecja)	219 (219)	<24	2
Kim 2016 [33]	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Wieloośrodkowe (Korea Płd.)	466 (466)	<12	>1
Krilov 2014 [34]	Retrospektywne badanie kohortowe	Wieloośrodkowe (USA), program Medicaid	8443 (801)	≤12	6
Manzoni 2017 [35]	Prospektywne badanie kohortowe	Wieloośrodkowe (Kanada, Włochy), dwa rejestry krajowe	14 468 (1438)	bd	13
Resch 2016 [36]	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Jednośrodkowe (Austria)	602 (602)	≤24	3
Saji 2005 [37]	Retrospektywne badanie ankietowe	Wieloośrodkowe (Japonia)	108 (108)	≤32	1

a) W ocenie analityków badanie kohortowe z historyczną grupą porównawczą,

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Skuteczność PLV w badaniach eksperymentalnych

4.1.1. Skuteczność PLV w randomizowanych próbach klinicznych

4.1.1.1. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Feltes 2003 była częstość hospitalizacji związanych z infekcją RSV, szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 48 w Aneksie (Rozdz. 14.5).

Profilaktyczne comiesięczne podawanie PLV wiązało się z 45-procentową redukcją odsetka hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV. W grupie stosującej profilaktykę PLV ryzyko hospitalizacji związanych z RSV wynosiło 5,3% i było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy placebo, w której wynosiło 9,7% (RR = 0,55 [0,37; 0,82]; p = 0,003). Przewagę PLV nad placebo odnotowano również w odniesieniu do redukcji hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV (0,8% vs 2,5%). Z kolei ryzyko hospitalizacji z powodu szpitalnych zakażeń RSV nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami i wynosiło 0,5% i 1,4%, odpowiednio w grupie PLV i placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 6).

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych m.in. ze względu na wiek oraz rodzaj CHD (Tabela 7). W podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD, przyjmujących PLV, obserwowano 29-procentową, nieistotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV względem grupy placebo. Z kolei w przypadku pozostałych CHD wykazano 58-procentową, istotną statystycznie redukcję w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego. W przypadku dzieci w wieku ≤6 mies. i >6 mies. stosowanie PLV wiązało się z odpowiednio 43-procentową i 30-procentową redukcją częstości hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV. Nie stwierdzono jednak występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na wiek (≤6 mies. i >6 mies., p = 0,423), jak również rodzaj CHD (siniczne i pozostałe, p = 0,212), co oznacza, że obserwowane różnice pomiędzy podgrupami są najpewniej dziełem przypadku, a zatem efekty uzyskane w populacji ITT można odnosić do całej badanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) powyższych czynników.

Średni czas trwania hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV wynosił 10,8 dni, w grupie PLV oraz 13,3 dni w ramieniu placebo, a różnica między grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 8). Wykazano natomiast, iż w grupie PLV istotnie statystycznie niższa niż

w grupie placebo była łączna liczba dni hospitalizacji związanych z RSV (57,4 dni vs 129 dni, $p = 0,003$). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 6.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV	34/639 (5,3)	63/648 (9,7)	0,55 [0,37; 0,82] 0,52 [0,34; 0,80]	23 [14; 66]	0,003
Przedłużone hospitalizacje (≥ 14 dni) związane z zakażeniem RSV	5/639 (0,8)	16/648 (2,5)	0,32 [0,12; 0,86] 0,31 [0,11; 0,86]	60 [33; 323]	bd
Hospitalizacje związane ze szpitalnym zakażeniem RSV	3/639 (0,5)	9/648 (1,4)	0,34 [0,09; 1,24] 0,33 [0,09; 1,24]	nd	bd

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 48 w Aneksie Rozdz. 14.5.

Tabela 7.
Wyniki analizy, w podgrupach dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV

Podgrupa pacjentów	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p	
CHD ^a	sinicze	19/339 (5,6)	27/343 (7,9)	0,71 [0,40; 1,26] 0,69 [0,38; 1,28]	nd	0,285
	pozostałe	15/300 (5,0)	36/305 (11,8)	0,42 [0,24; 0,76] 0,46 [0,21; 0,73]	15 [9; 42]	0,003
Wiek ^b	≤ 6 mies.	22/365 (6,9)	46/376 (12,2)	0,49 [0,30; 0,80] 0,46 [0,27; 0,78]	17 [10; 48]	bd
	>6 mies.	12/274 (4,4)	17/272 (6,3)	0,70 [0,34; 1,44] 0,69 [0,32; 1,47]	nd	bd
	6–12 mies.	6,1%	7,3%	nd	nd	bd
	12–24 mies.	1,8%	4,3%	nd	nd	bd

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 48 w Aneksie Rozdz. 14.5.

a) Wynik testu na interakcje: $p = 0,212$;

b) Wynik testu na interakcje ≤ 6 mies. i >6 mies.: $p = 0,423$.

Tabela 8.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV

Punkt końcowy	PLV		Placebo		MD [95%CI]	p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Średni czas trwania hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV (w dniach)	34	10,8 (16,3)	63	13,3 (22,1)	-2,50 [-10,23; 5,23]	0,5914

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 48 w Aneksie Rozdz. 14.5.

Tabela 9.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo dotyczące czasu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV.

Punkt końcowy	PLV (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV	367	836	-469 [bd]	0,003
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV/100 dzieci	57,4	129	-71,6 [bd]	

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 48 w Aneksie Rozdz. 14.5.

4.1.1.2. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu

Liczbę dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, raportowano jako wartość łączną oraz w przeliczeniu na 100 pacjentów.

Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, przypadająca na 100 dzieci, wynosiła 27,9 dni, w grupie PLV oraz 101,5 dni w grupie placebo, co odpowiada 73-procentowej, istotnej statystycznie redukcji (Tabela 10).

Tabela 10.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do czasu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu

Punkt końcowy	PLV (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	178	658	-480 [bd]	0,014
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu/100 dzieci	27,9	101,5	-73,6 [bd]	

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 49 w Aneksie Rozdz. 14.5.

4.1.1.3. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające przyjęcia na OIOM

W badaniu Feltes 2003 raportowano zarówno częstość, jak również czas trwania hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, wymagających przyjęcia na OIOM.

Ryzyko hospitalizacji z powodu RSV, wymagających przyjęcia na OIOM, było numerycznie niższe w grupie stosującej profilaktykę PLV (2%) w porównaniu z grupą placebo (3,7%), aczkolwiek obserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (RR = 0,55 [0,28; 1,07], p = 0,094). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 11).

W grupie PLV, w porównaniu z ramieniem placebo, odnotowano mniejszą łączną liczbę dni pobytu na OIOM z powodu RSV, przypadającą na 100 dzieci (15,9 vs 71,2 dnia), aczkolwiek również w tym przypadku różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła progu znamienności statystycznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 11.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z RSV, wymagających przyjęcia na OIOM

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Hospitalizacje związane z RSV, wymagające przyjęcia na OIOM	13/639 (2,0)	24/648 (3,7)	0,55 [0,28; 1,07] 0,54 [0,27; 1,07]	nd	0,094

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 50 w Aneksie Rozdz. 14.5.

Tabela 12.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do łącznej liczby dni pobytu na OIOM związanych z zakażeniem RSV

Punkt końcowy	PLV (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p
Łączna liczba dni pobytu na OIOM związanych z zakażeniem RSV	101	461	-360 [bd]	0,08
Łączna liczba dni pobytu na OIOM związanych z zakażeniem RSV/100 dzieci	15,9	71,2	-55,3 [bd]	0,08

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 50 w Aneksie Rozdz. 14.5.

4.1.1.4. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające wentylacji mechanicznej

W badaniu Feltes 2003 oceniano zarówno częstość, jak również czas trwania wentylacji mechanicznej w trakcie hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV.

Konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej odnotowano u 1,3% pacjentów z grupy PLV oraz u 2,2% dzieci z grupy placebo, a różnica między grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (RR = 0,58 [0,24; 1,37], p = 0,282). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Łączna liczba dni stosowania wentylacji mechanicznej związanej z zakażeniem RSV, przypadająca na 100 dzieci, wynosiła 6,5 dnia w grupie PLV i 54,7 dnia w ramieniu placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 13.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do liczby hospitalizacji związanych z RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Hospitalizacje związane z RSV, wymagające stosowania wentylacji mechanicznej	8/639 (1,3)	14/648 (2,2)	0,58 [0,24; 1,37] 0,57 [0,24; 1,38]	nd	0,282

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 51 w Aneksie Rozdz. 14.5.

Tabela 14.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do długości hospitalizacji (liczba dni) związanych z zakażeniem RSV, podczas których stosowana była wentylacja mechaniczna

Punkt końcowy	PLV (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p
Całkowita długość hospitalizacji, podczas których stosowana była wentylacja mechaniczna	42	354	-312 [bd]	0,224
Całkowita długość hospitalizacji, podczas których stosowana była wentylacja mechaniczna / 100 dzieci	6,5	54,7	-48,2 [bd]	0,224

OB – 150 dni; Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 51 w Aneksie Rozdz. 14.5.

4.1.1.5. Hospitalizacje ogółem

W badaniu Feltes 2003 raportowano również odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji bez względu na przyczynę, oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Odsetek hospitalizacji bez względu na przyczynę był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PLV w porównaniu z placebo (54,9% vs 62,3%, $p = 0,008$). W przypadku hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych różnica pomiędzy grupami była mniejsza (50,2% vs 55,4%) i nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Hospitalizacje bez względu na przyczynę	351/639 (54,9)	404/648 (62,3)	0,88 [0,80; 0,97] 0,74 [0,59; 0,92]	14 [8; 49]	0,008
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych	321/639 (50,2)	359/648 (55,4)	0,91 [0,82; 1,01] 0,81 [0,65; 1,01]	nd	0,066

OB – 150 dni

4.1.1.6. Częstość przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono interwencję kardiologiczną, zarówno w zaplanowanym, jak i wcześniejszym terminie, był porównywalny w grupie PLV i placebo. U ok. 3% pacjentów z obu grup konieczne było przeprowadzenie pilnej interwencji. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do częstości przeprowadzonych operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Brak interwencji	421/639 (65,9)	410/648 (63,3)	1,04 [0,96; 1,13] 1,12 [0,89; 1,41]	nd	NS
Interwencja wykonana zgodnie z planem	164/639 (25,7)	186/648 (28,7)	0,89 [0,75; 1,07] 0,86 [0,67; 1,10]	nd	NS
Interwencja wykonana wcześniej niż zaplanowano	34/639 (5,3)	34/648 (5,2)	1,01 [0,64; 1,61] 1,01 [0,62; 1,65]	nd	NS
Pilna interwencja	20/639 (3,1)	18/648 (2,8)	1,13 [0,60; 2,11] 0,13 [0,59; 2,16]	nd	NS

OB – 150 dni

4.1.1.7. Zgony związane z RSV

Zgony związane z infekcją RSV raportowano u mniejszego odsetka pacjentów w grupie PLV w porównaniu z PLC (0,3% vs 0,6%). Różnica ta nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu związanego z RSV

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Zgony związane z RSV	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76] 0,51 [0,09; 2,77]	nd	bd

OB – 150 dni

4.1.2. Skuteczność PLV w eksperymentalnych badaniach bez randomizacji

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania Turti 2012 były hospitalizacje związane z infekcją RSV, definicję punktu końcowego przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.5). W badaniu ocenie poddano także częstość zgonów spowodowanych infekcją RSV.

W podgrupie pacjentów z HSCHD poddanych profilaktyce PLV nie raportowano hospitalizacji ani zgonów związanych z infekcją wirusem RS (Tabela 18).

Tabela 18.
Wyniki dotyczące skuteczności PLV przedstawione w badaniu Turti 2012

Badanie	Sezon	Punkty końcowe n/N (%)	
		Hospitalizacje z powodu RSV	Zgony związane z RSV
Turti 2012 [10, 11]	2009/2010	0/41 (0)	0/41 (0)

Szczegółową definicję punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 48 w Aneksie Rozdz. 14.5

4.2. Bezpieczeństwo PLV w badaniach eksperymentalnych

W badaniu Turti 2012 nie przeprowadzono analizy zdarzeń niepożądanych, wobec tego analizę bezpieczeństwa PLV w badaniach klinicznych przedstawiono w oparciu o dane pochodzące z głównego badania klinicznego (Feldes 2003).

4.2.1. Zdarzenia niepożądane

W badaniu Feldes 2003 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również działań niepożądanych związanych z leczeniem było porównywalne w obu grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą profilaktykę PLV a placebo w odniesieniu do działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym, jak również działań niepożądanych wymagających interwencji medycznej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie stosującej profilaktykę PLV (RR = 0,88 [0,80; 0,96], p = 0,005). Podobny trend obserwowano w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD oraz z pozostałymi CHD. Jednocześnie w ramieniu PLV nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (Tabela 19).

Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.4).

Tabela 19.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	P
AE	611/639 (95,6)	625/648 (96,5)	0,99 [0,97; 1,01] 0,80 [0,46; 1,41]	nd	0,477
AE związane z leczeniem	46/639 (7,2)	45/648 (6,9)	1,04 [0,70; 1,54] 1,04 [0,68; 1,59]	nd	0,914
AE związane z układem sercowo-naczyniowym	286/639 (44,8)	315/648 (48,6)	0,92 [0,82; 1,03] 0,86 [0,69; 1,07]	nd	0,180
AE związane z układem oddechowym	525/639 (82,2)	547/648 (84,4)	0,97 [0,93; 1,02] 0,85 [0,63; 1,14]	nd	0,296
AE wymagające interwencji medycznej	588/639 (92)	605/648 (93,4)	0,99 [0,96; 1,02] 0,82 [0,54; 1,25]	nd	0,392
AE związane z terapią, prowadzące do przerwania leczenia	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd	nd
SAE	354/639 (55,4)	409/648 (63,1)	0,88 [0,80; 0,96] 0,73 [0,58; 0,91]	13 [8; 43]	0,005
SAE związane z leczeniem	0/639 (0)	3/648 (0,5)	0,14 [0,01; 2,80] 0,14 [0,01; 2,80]	nd	0,249
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD	203/339 (59,9)	230/343 (67,1)	0,89 [0,80; 1,001] 0,73 [0,54; 1,003]	nd	0,056
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z pozostałymi CHD	151/300 (50,3)	179/305 (58,7)	0,86 [0,74; 0,99] 0,71 [0,52; 0,98]	12 [7; 224]	0,041

OB – 150 dni.

4.2.2. Zgony

W badaniu Feltes 2003 odnotowano łącznie 21 zgonów w grupie PLV oraz 27 w ramieniu placebo, a zaobserwowana różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej. Żaden ze zgonów, stwierdzony podczas trwania badania, nie był związany z zastosowanym leczeniem.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów związanych z chorobą układu oddechowego, związanych z operacją, zgonów nagłych, jak również pozostałych zgonów (Tabela 20).

Analiza w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rodzaj CHD również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zgonów ogółem oraz zgonów związanych z operacją. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 20.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Zgony ogółem	21/639 (3,3)	27/648 (4,2)	0,79 [0,45; 1,38] 0,78 [0,44; 1,40]	nd	0,463
Zgony związane z chorobą układu oddechowego	2/639 (0,3)	2/648 (0,3)	1,01 [0,14; 7,18] 1,01 [0,14; 7,22]	nd	bd
Zgony nagłe	5/639 (0,8)	8/648 (1,2)	0,63 [0,21; 1,93] 0,63 [0,21; 1,94]	nd	bd
Zgony związane z operacją	6/639 (0,9)	5/648 (0,8)	1,22 [0,37; 3,97] 1,22 [0,37; 4,01]	nd	bd
Pozostałe zgony	8/639 (1,3)	12/648 (1,9)	0,68 [0,28; 1,64] 0,67 [0,27; 1,65]	nd	bd
Zgony związane z podaniem badanej interwencji	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd	bd

OB – 150 dni.

Tabela 21.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu

Podgrupa	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Zgony ogółem					
Sinicze CHD	11/339 (3,2)	19/343 (5,5)	0,59 [0,28; 1,21] 0,57 [0,27; 1,22]	nd	bd
Pozostałe CHD	10/300 (3,3)	8/305 (2,6)	1,27 [0,51; 3,18] 1,28 [0,50; 3,29]	nd	bd
Zgony związane z operacją					
Sinicze CHD	4/339 (1,2)	2/343 (0,6)	2,02 [0,37; 10,97] 2,04 [0,37; 11,19]	nd	bd
Pozostałe CHD	2/300 (0,7)	3/305 (1,0)	0,68 [0,11; 4,03] 0,68 [0,11; 4,07]	nd	bd

OB – 150 dni.

4.2.3. Utrata z badania

W badaniu Feltes 2003 raportowano wyłącznie utratę z badania ogółem. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, był porównywalny w obu grupach (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do utraty pacjentów z badania

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Utrata ogółem	28/639 (4,4)	29/648 (4,5)	0,98 [0,59; 1,63] 0,98 [0,58; 1,66]	nd	bd

OB – 150 dni;

4.2.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W głównym badaniu klinicznym (Feltes 2003) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo PLV w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 2. roku życia z HSCHD nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PLV oraz PLC w odniesieniu do częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji wirusowych oraz infekcji bakteryjnych. Profilaktyczne stosowanie PLV wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS raportowanych jako AE (RR = 0,68 [0,50; 0,94]), natomiast paradoksalnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń, które opisano ogólnie jako „infekcje” bez podania żadnych dodatkowych szczegółów określających rodzaj zdarzenia. Warto zwrócić uwagę, że w grupie kontrolnej ryzyko samych tylko zakażeń RSV wynosiło ponad 13%, infekcji wirusowych u 7,4% pacjentów, a infekcje górnych dróg oddechowych stwierdzono u prawie połowy dzieci, podczas gdy zdarzenia opisane jako infekcje zaledwie u 2,9% chorych. Wydaje się zatem, że raportowane zdarzenia opisywane jako infekcje albo dotyczą zdarzeń niezaklasyfikowanych w innych obszarach, albo są efektem tzw. błędu raportowania. Analogiczne zdarzenie („infekcje”) zaklasyfikowane do SAE odnotowano zaledwie u 0,6% dzieci z grupy kontrolnej oraz u 0,3% pacjentów z ramienia PLV (Tabela 23). Wydaje się zatem, że odnotowana różnica w zakresie infekcji niezdefiniowanych nie ma znaczenia klinicznego.

Jednocześnie analizując szczegółowo wyniki odnoszące się do określonych rodzajów infekcji (patrz Aneks, Rozdz. 14.4.1) można wywnioskować, że ryzyko infekcji dolnych dróg oddechowych, mających największe znaczenie kliniczne, jest numerycznie mniejsze u pacjentów stosujących profilaktykę PLV niż PLC w odniesieniu do każdej z kategorii (zapalenie płuc 7,5% vs 9,9%, zapalenie oskrzelików 5,3% vs 7,3%, zapalenie oskrzeli 4,7% vs 4,8%).

Tabela 23.
Wyniki dla porównania PLV vs PLC w odniesieniu do ryzyka infekcji

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
AE				
Infekcja górnych dróg oddechowych	303/639 (47,4)	299/648 (46,1)	1,03 [0,91; 1,15] 1,05 [0,85; 1,31]	nd
Infekcja wirusowa	41/639 (6,4)	48/648 (7,4)	0,87 [0,58; 1,30] 0,86 [0,56; 1,32]	nd
Infekcja	36/639 (5,6)	19/648 (2,9)	1,92 [1,11; 3,31] 1,98 [1,12; 3,48]	NNH = 37 [20; 203]
Infekcja bakteryjna	25/639 (3,9)	25/648 (3,9)	1,01 [0,59; 1,75] 1,01 [0,58; 1,79]	nd
Infekcja RSV^a	58/639 (9,1)	86/648 (13,3)	0,68 [0,50; 0,94] 0,65 [0,46; 0,93]	NNT = 24 [14; 132]
SAE				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	31/639 (4,9)	25/648 (3,9)	1,26 [0,75; 2,11] 1,27 [0,74; 2,18]	nd
Infekcja	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76] 0,51 [0,09; 2,77]	nd

a) Raportowane jako AE.

5. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ ORAZ BEZPIECZEŃSTWA PLV W CODZIENNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ

5.1. Analiza porównawcza

5.1.1. Ocena efektywności w badaniach RWD z grupą kontrolną

Odnaleziono łącznie 9 badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, porównujących skuteczność profilaktyki PLV z jej brakiem wśród dzieci z CHD/HSCHD w wieku ≤ 2 lat.

5.1.1.1. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV

W 6 badaniach porównywano odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV po zastosowaniu PLV względem braku profilaktyki. Wyniki poddano kumulacji ilościowej. W metaanalizie zaobserwowano 60-procentową, istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu RSV zarówno w populacji z HSCHD (RR = 0,41 [0,30; 0,55]) jak i CHD ogółem (RR = 0,44 [0,33; 0,58]). (Tabela 24.).

5.1.1.2. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające przyjęcia na OIOM

Ryzyko hospitalizacji związanych z RSV wymagających przyjęcia na OIOM oceniano w 2 badaniach zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej, które poddano kumulacji ilościowej. Metaanaliza danych wykazała istotną statystycznie redukcję hospitalizacji z powodu RSV wymagających przyjęcia na OIOM w populacji z HSCHD (RR = 0,41 [0,18; 0,93]) po zastosowaniu PLV w porównaniu z brakiem profilaktyki (Tabela 25).

5.1.1.3. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające wentylacji mechanicznej

Ryzyko hospitalizacji związanych z RSV wymagających wentylacji mechanicznej oceniano w 2 badaniach zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej. Zarówno rezultaty poszczególnych prac, jak i wynik skumulowany, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (Tabela 24).

5.1.1.4. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu

Ryzyko hospitalizacji związanych z RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu oceniano w 1 pracy zakwalifikowanej do analizy efektywności rzeczywistej. Zaprezentowane wyniki badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (Tabela 25).

5.1.1.5. Hospitalizacje

Ryzyko hospitalizacji ogółem, a także hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych raportowano w 3 badaniach.

W pracy Soriaz 2017, co prawda nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, jednak odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji dróg oddechowych był numerycznie mniejszy po wprowadzeniu profilaktyki PLV. Podobną zależność raportowano w pracy Human 2010, jednak nie podano wyników analizy statystycznej. Jedynie w pracy Ozyurt 2015 odnotowano znamienne statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych (RR = 0,29 [0,14; 0,59]) w populacji dzieci z CHD po zastosowaniu profilaktyki PLV w porównaniu do jej braku (Tabela 24, Tabela 25).

5.1.1.6. Zgony związane z zakażeniem RSV

W odnalezionych badaniach nie oceniano ryzyka zgonu związanego z RSV.

Tabela 24.
Wyniki badań pierwotnych oraz metaanaliz dla porównania profilaktyki PLV względem braku profilaktyki w warunkach w rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Populacja	n/N (%)				RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
		PLV	Okres zbierania danych	Brak profilaktyki	Okres zbierania danych		
Hospitalizacje z powodu RSV							
Chiu 2018 [12]	HSCHD	18/705 (3)	07.2013-12.2015	34/705 (5)	01.2010-12.2015	0,53 [0,30; 0,93] 0,52 [0,29; 0,92]	45 [24; 328]
CIVIC [13]	HSCHD	78/2366 (3)	2004-2008	20/247 (8)	2004-2008	0,41 [0,25; 0,65] 0,39 [0,23; 0,64]	21 [13; 76]
Harris 2011 [14]	HSCHD	5/292 (2)	2003-2007	12/412 (3)	1998-2003	0,59 [0,21; 1,65] 0,58 [0,20; 1,67]	nd
Soraiz 2017 [21]	HSCHD	3/53 (6)	2014-2016	10/50 (20)	2007-2009	0,28 [0,08; 0,97] 0,24 [0,06; 0,93]	7 [4; 62]
SINERGY [20]	HSCHD	7/229 (3)	12.2007-12.2012	27/191 (14)	12.2007-12.2012	0,22 [0,10; 0,49] 0,19 [0,08; 0,45]	10 [7;18]
Metaanaliza	HSCHD	111/3645 (3)		103/1605 (6)		0,41 [0,30; 0,55] 0,38 [0,27; 0,55]	21 [13; 74]
Test heterogeniczności: I ² = 1%; p=0,40							
Saji 2008 [19]	CHD	29/1148 (3)	05.2006-10.2006	20/453 (4)	05.2006-10.2006	0,57 [0,33; 1,00] 0,56 [0,31; 1,00]	nd
Metaanaliza ogółem		140/4793 (3)		123/2058 (6)		0,44 [0,33; 0,58] 0,42 [0,31; 0,57]	27 [16; 75]
Test heterogeniczności: I ² = 3%; p=0,40							
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM							
Chiu 2018 [12]	HSCHD	7/705 (1)	07.2013-12.2015	15/705 (2)	01.2010-12.2015	0,47 [0,19; 1,14] 0,46 [0,19; 1,14]	nd
Harris 2011 [14]	HSCHD	1/292 (<1)	2003-2007	7/412 (2)	1998-2003	0,20 [0,02; 1,63] 0,20 [0,02; 1,62]	nd

Badanie	Populacja	n/N (%)				RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
		PLV	Okres zbierania danych	Brak profilaktyki	Okres zbierania danych		
Metaanaliza	HSCHD		8/997 (1)		22/1117 (2)	0,41 [0,18; 0,93] 0,40 [0,18; 0,93]	81 [46; 357]
Test heterogeniczności: I ² = 0%; p=0,46							
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające zwiększonego podawania tlenu							
Saji 2008 [19]	CHD	24/1148 (4)	05.2006-10.2006	17/453 (4)	05.2006-10.2006	0,56 [0,30; 1,03] 0,55 [0,29; 1,03]	nd
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej							
Soraiz 2017 [21]	HSCHD	2/53 (4)	2014-2016	4/50 (8)	2007-2009	0,47 [0,09; 2,46] 0,45 [0,08; 2,58]	nd
Saji 2008 [19]	CHD	5/1148 (<1)	05.2006-10.2006	4/453 (1)	05.2006-10.2006	0,49 [0,13; 1,83] 0,49 [0,13; 1,84]	nd
Metaanaliza ogółem			7/1021 (1)		8/503 (2)	0,48 [0,17; 1,35] 0,48 [0,17; 1,36]	nd
Test heterogeniczności: I ² = 0%; p=0,97							
Hospitalizacje z powodu infekcji układu oddechowego							
Soraiz 2017 [5]	HSCHD	10/53 (19)	2014-2016	15/50 (30)	2007-2009	0,63 [0,31; 1,27] 0,54 [0,22; 1,36]	nd
Hospitalizacje z powodu infekcji dolnego odcinka dróg oddechowych (LRTI)							
Ozyurt 2015^a [18]	CHD	9/91 (10)	2010-2012	18/52 (35)	2009-2010	0,29 [0,14; 0,59] 0,21 [0,08; 0,51]	5 [3; 10]

a) W badaniu raportowano hospitalizacje z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych.

Tabela 25.

Wyniki badań pierwotnych, których sposób prezentacji nie pozwolił na przeprowadzenie analizy statystycznej, dla porównania profilaktyki PLV względem braku profilaktyki w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Populacja	Ramię	Sezon	N pacjentów	Wyniki
Hospitalizacje					
Human 2010 [15]	CHD	PLV	2003-2007	bd	Spadek hospitalizacji o 58% po wprowadzeniu PLV.
		Kontrola	1998-2003		

a) Dane zbierano w latach 1997-2012, przy czym profilaktyka PLV została wprowadzona w 2003 roku.

5.1.2. Ocena bezpieczeństwa PLV w badaniach RWD z grupą kontrolną

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu profilaktyki PLV u pacjentów z CHD w porównaniu do grupy bez profilaktyki raportowano w 5 pracach (Tabela 26).

U pacjentów z HSCHD w grupie otrzymującej profilaktykę PLV zaobserwowano znamienne niższe niż w grupie nie otrzymującej profilaktyki ryzyko wystąpienia SAE (RR = 0,87 [0,76; 0,99]) oraz ryzyko zgonów związanych z układem oddechowym (RR = 0,31 [0,10; 0,95]) przy porównywalnej częstości zgonów ogółem (Tabela 26).

Tabela 26.

Wyniki badań w rzeczywistej praktyce klinicznej dla porównania PLV vs brak profilaktyki w odniesieniu do działań niepożądanych

Badanie	Populacja	n/N (%)				RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
		PLV	Okres zbierania danych	Brak profilaktyki	Okres zbierania danych		
SAE							
NCT01075178 [16]	HSCHD	303/1009 (30)	07.2006- 01.2010	349/1009 (35)	07.2006- 01.2010	0,87 [0,76; 0,99] 0,81 [0,67; 0,98]	22 [12; 208]
Zgony ogółem							
Harris 2011 [14]	HSCHD	0/292 (0)	2003-2007	1/412 (<1)	1998-2003	0,47 [0,02; 11,49] 0,47 [0,02; 11,55]	nd
NCT01075178^a [16]	HSCHD	9/1009 (1)	07.2006- 01.2010	10/1009 (1)	07.2006- 01.2010	0,90 [0,37; 2,21] 0,90 [0,36; 2,22]	nd
Metaanaliza	HSCHD	9/1301 (1)		11/1421 (1)		0,86 [0,36; 2,03] 0,86 [0,36; 2,05]	nd
Test heterogeniczności: I ² = 0%; p=0,70							
Saji 2008 [19]	CHD	0/1148 (0)	05.2006- 10.2006	1/453 (<1)	05.2006- 10.2006	0,13 [0,01; 3,23] 0,13 [0,01; 3,23]	nd
Metaanaliza ogółem		9/2449 (<1)		12/1874 (1)		0,76 [0,33; 1,74] 0,75 [0,33; 1,74]	nd
Test heterogeniczności: I ² = 0%; p=0,50							
Zgony związane z układem oddechowym							
Soraiz 2017 [21]	HSCHD	0/53 (0)	2014-2016	0/50 (0)	2007-2009	0,94 [0,02; 46,71] 0,94 [0,02; 48,47]	nd
Ozyurt 2015^a [18]	CHD	4/91 (4)	2010-2012	8/52 (15)	2009-2010	0,29 [0,09; 0,90] 0,25 [0,07; 0,89]	10 [5; 317]
Metaanaliza ogółem		4/144 (3)		8/102 (8)		0,31 [0,10; 0,95] 0,29 [0,09; 0,94]	nd
Test heterogeniczności: I ² = 0%; p=0,56							

a) Raportowane jako SAE.

5.1.2.1. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia infekcji raportowano w 2 badaniach zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej.

W badaniu NCT01075178 istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji ogółem w grupie pacjentów przyjmujących PLV w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych, infekcji wirusowych, infekcji bakteryjnych oraz infekcji nieokreślonych. W publikacji Ozyurt 2015 odnotowano natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych w grupie przyjmującej PLV w porównaniu z grupą nie otrzymującą profilaktyki (Tabela 27).

Tabela 27.
Wyniki dla porównania PLV vs brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka infekcji

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
NCT01075178 [16]				
Ciężka infekcja^a	281/1009 (27,8)	329/1009 (32,6)	0,85 [0,75; 0,98] 0,80 [0,66; 0,97]	22 [12; 133]
Infekcja górnych dróg oddechowych^b	25/1009 (2,5)	23/1009 (2,3)	1,09 [0,62; 1,90] 1,09 [0,61; 1,93]	nd
Infekcja dolnych dróg oddechowych^b	7/1009 (0,7)	6/1009 (0,6)	1,17 [0,39; 3,46] 1,17 [0,39; 3,49]	nd
Infekcja wirusowa^b	8/1009 (0,8)	3/1009 (0,3)	2,67 [0,71; 10,02] 2,68 [0,71; 10,13]	nd
Infekcja^b	8/1009 (0,8)	15/1009 (1,5)	0,53 [0,23; 1,25] 0,53 [0,22; 1,25]	nd
Infekcja bakteryjna^b	3/1009 (0,3)	3/1009 (0,3)	1,00 [0,20; 4,94] 1,00 [0,20; 4,97]	nd
Ozyurt 2015 [18]				
Infekcja dolnych dróg oddechowych	14/91 (15,4) ^c	23/52 (44,2) ^c	0,35 [0,20; 0,62] 0,23 [0,10; 0,51]	4 [3; 8]

a) I-rzędowy punkt końcowy; dowolna infekcja spełniająca ≥ 1 kryterium SAE;

a) Raportowane jako SAE;

b) Możliwe zakażenie RSV (3/16 pacjentów otrzymujących profilaktykę i 6/28 pacjentów bez profilaktyki).

5.2. Analiza opisowa

5.2.1. Ocena efektywności PLV w badaniach RWD bez grupy kontrolnej

Odnaleziono 14 badań opisujących skuteczność PLV u pacjentów z CHD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Szczegółowe wyniki zestawiono w formie tabelarycznej (Tabela 28.).

Wśród odnalezionych badań jedno, Manzoni 2017, oparte było o dane uzyskane z dwóch rejestrów (CARESS oraz *Torino-Verona Italian Registry*) za okres 2001–2014. W związku z tym część

pacjentów włączonych do badania uwzględnionych zostało również w badaniu CARESS, w którym analizowano dane z tego rejestru za okres 2005–2015 (Tabela 28.).

5.2.1.1. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV

We wszystkich badaniach oceniano odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu RSV. Chorzy, których przyjęto do szpitala w związku z infekcją wirusem, stanowili od 0 do 23,4% pacjentów z CHD poddanych wcześniej profilaktyce. W największym pod względem liczebności badaniu (3250 pacjentów z HSCHD), czyli pracy opisującej wyniki niemieckiego rejestru *German SYNAGIS Registry*, obejmującej okresem obserwacji 14 pełnych sezonów zakażeń RSV, odsetek pacjentów hospitalizowanych wynosił 0,8% (Tabela 28.).

Dodatkowo, wyniki uzyskane z amerykańskiego rejestru Medicaid wskazują na zwiększoną skuteczność pełnej profilaktyki PLV względem częściowej. Wśród pacjentów, u których zastosowano niepełną profilaktykę 23,4% chorych wymagało hospitalizacji z powodu RSV, podczas gdy w grupie, która otrzymała ≥ 5 dawek odsetek ten wyniósł 14,4%. W większości badań nie przedstawiono danych dotyczących liczby przyjętych dawek PLV, w pozostałych natomiast średni ich liczba oscylowała pomiędzy 3 a 4, co może odzwierciedlać rzeczywisty *compliance* pacjentów (Tabela 28.).

5.2.1.2. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające przyjęcia na OIOM

W populacji dzieci z CHD hospitalizacje związane z RSV, wymagające przyjęcia na OIOM, raportowano w 5 badaniach, a ryzyko tego wahało się od 0% do 3%. W największej pod względem liczebności pracy, obejmującej 1438 pacjentów z HSCHD poddanych profilaktyce PLV, odsetek zdarzeń oszacowano na około 1%, a dane te pochodzą z dwóch dużych rejestrów (CARESS z Kanady oraz krajowego rejestru z Włoch) zbierających dane z 13 sezonów zakażeń RSV (Tabela 28.).

5.2.1.3. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające wentylacji mechanicznej

Na podstawie wyników 6 badaniach opisujących dzieci z CHD poddane profilaktyce PLV ustalono, że ryzyko hospitalizacji z powodu RSV, podczas której konieczna była mechaniczna wentylacja wahało się od 0 do 1,1%. W największej pod względem liczebności pracy, obejmującej 1438 pacjentów z HSCHD poddanych profilaktyce PLV, odsetek zdarzeń oszacowano na 0,9% (Tabela 28.).

5.2.1.4. Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu

W populacji dzieci z CHD hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu raportowano w 2 pracach (Granbom 2014, Kim 2016), których wyniki wskazują,

że odsetek pacjentów, u których konieczna była dodatkowa suplementacja tlenu wynosił od 1,7% do 4,1% pacjentów (Tabela 28.).

5.2.1.5. Zgony związane z zakażeniem RSV

Dane dotyczące zgonów związanych z RSV raportowano w 7 publikacjach. W badaniu Kim 2016 w okresie obserwacji odnotowano 5 zgonów związanych z infekcją RSV, co stanowi 1,1% badanej grupy. W pozostałych badaniach nie odnotowano żadnych zgonów związanego z wirusem RS (Tabela 28.).

Tabela 28.
Wyniki badań bez grupy kontrolnej dotyczących efektywności praktycznej profilaktyki PLV

Badanie	Metodyka	Sezon	Punkty końcowe n/N (%)					Zgony związane z RSV	Lb. dawek PLV, średnia (SD) [zakres]
			Hospitalizacje z powodu RSV	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające mechanicznej wentylacji	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające suplementacji tlenem	HSCHD		
Alexander 2012 [23]	SC, prospektywne badanie obserwacyjne, Australia	2008-2009	2/117 (1,7)	0/117	0/117	bd	bd	Mediana = 4	
Butt 2014 [24]	SC, retrospektywna analiza dokumentacji; Kanada	2003–2009	4/185 (2,2)	bd	bd	bd	1 ^a /bd	bd	
CARESS [25]	MC, krajowy rejestr; Kanada	2005–2015	27/1380 (2,0)	9/1380 (0,7)	11/1380 (0,8)	bd	bd	bd	
Castillo 2017 [27]	MC, prospektywne badanie, obserwacyjne; Ameryka Łacińska	2011–2013	1/87 (1,1)	bd	0/87 (0)	bd	0/87 (0)	bd	
FRAN-05-003 [29]	MC, częściowo prospektywne badanie obserwacyjne; Francja	2005/2006	5/25 ^b (20,0)	bd	bd	bd	bd	4,6	
German SYNAGIS Registry [30]	MC, obserwacyjne badanie porejestracyjne; Niemcy	2002–2016	26/3250 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd	
Krilov 2014 [34]	MC, rejestr Medicaid; USA	2003–2009	142/606 (23,4)	bd	bd	bd	bd	<5	
			28/195 (14,4)	bd	bd	bd	bd	≥5	
Manzoni 2017 [35]	MC, rejestr krajowy; Kanada, Włochy	2001–2014	59/1438 (4,1)	14/1438 (1,0)	13/1438 (0,9)	bd	0/1438 (0)	bd	
Resch 2016 [38]	SC, retrospektywna analiza dokumentacji; Austria	2004–2008	3/41 (7,3)	bd	bd	bd	0/41 (0)	bd	

Badanie	Metodyka	Sezon	Punkty końcowe n/N (%)				Zgony związane z RSV	Lb. dawek PLV, średnia (SD) [zakres]
			Hospitalizacje z powodu RSV	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające mechanicznej wentylacji	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające suplementacji tlenem		
CHD								
Abusulaiman 2012 [22]	SC, prospektywne badanie obserwacyjne; Zatoka Perska	2010/2011	3/52 (5,8)	0/52 (0)	bd	bd	0/52 (0)	3,9 [2–5]
Granbom 2014 [32]	MC, krajowy rejestr; Szwecja	2010–2012	9/219 (4,1)	bd	1/219 (0,5)	9/219 (4,1)	0/219 (0)	bd
Kim 2016 [33]	MC, retrospektywna analiza dokumentacji; Korea Płd.	2009–2015	57/466 (12,2) ^c	14/466 (3,0)	5/466 (1,1)	8/466 (1,7)	5/466 (1,1)	3,7 (1,9) [1–10]
Palivizumab Outcomes Registry [28]	MC, krajowy rejestr; USA	2002–2004	28/1490 (1,9)	bd	bd	bd	bd	bd
Saji 2005 [37]	MC, badanie ankietowe; Japonia	2002/2003	5/108 (4,6)	bd	0/108	bd	0/108 (0)	3,0 (1,4)

MC – badanie wieloośrodkowe (ang. *multicenter*); SC – badanie jednoośrodkowe (ang. *single-center*);

a) 3-letni pacjent otrzymywał profilaktykę PLV przez 2 kolejne sezony w 1. i 2. r.ż.;

b) 1-roczy okres obserwacji ukończyło 25/26 (96%) pacjentów;

c) w tym 24 (42%) pacjentów, u których zdiagnozowano koinfekcję dróg oddechowych wirusem innym niż RSV; 40/466 (9%) pacjentów wymagało hospitalizacji ze względu na infekcję dróg oddechowych związaną z wirusem innym niż RSV.

5.2.2. Ocena bezpieczeństwa PLV w badaniach RWD bez grupy kontrolnej

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych u dzieci z CHD stosujących profilaktykę PLV raportowano w 6 pracach (Tabela 29). W badaniach Abusulaiman 2012 i Alexander 2012 nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych ogółem i/lub związanych z PLV, natomiast w pracy Saji 2005 dotyczyły one 4,6% chorych, przy czym tylko u jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie, którego związek z PLV określony został jako „nieznany”, podczas gdy pozostałe uznano za niezwiązane z PLV. W 3 badaniach (Granbom 2014, Kim 2016, Sasji 2005) podano informacje odnośnie zgonów bez względu na przyczynę, które odnotowano u 30 spośród 466 dzieci uczestniczących w badaniu Kim 2016 (podczas 6 sezonów), co stanowiło 6,4% chorych. W pozostałych dwóch pracach, obejmujących łącznie 327 dzieci z CHD nie stwierdzono żadnego zgonu (Tabela 29).

Tabela 29.
Wyniki bezpieczeństwa na podstawie badań bez grupy kontrolnej dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie	Metodyka	Sezon	AE	AE związane z leczeniem	SAE	SAE związane z leczeniem	Zgon ogółem
HSCHD							
Alexander 2012 [23]	SC, prospektywne badanie obserwacyjne, Australia	2008-2009	bd	0/117	bd	0/117	bd
CHD							
Abusulaiman 2012 [22]	SC, prospektywne badanie obserwacyjne; Arabia Saudyjska	2010/2011	0/52 (0)	0/52 (0)	0/52 (0)	0/52 (0)	bd ^a
Castillo 2017 [27]	MC, prospektywne badanie, obserwacyjne; Ameryka Łacińska	2011-2013	bd	bd	bd	0/87	bd
Granbom 2014 [32]	MC, krajowy rejestr; Szwecja	2010-2012	bd	bd	bd	bd	0/219 (0)
Kim 2016 [33]	MC, retrospektywna analiza dokumentacji; Korea Płd.	2009-2015	bd	bd	bd	bd	30/466 (6,4)
Saji 2005 [37]	MC, badanie ankietowe; Japonia	2002/2003	5/108 (4,6)	1/108 (0,9) ^b	bd	bd	0/108 (0)

a) związek AEs z profilaktyką PLV nieznan;

b) raportowano 3 zgony niezwiązane z RSV u pacjentów wykluczonych z badania.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

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

6.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PLV, 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)²,
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PLV na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności umieszczone w ChPL produktu Synagis opisano w Analizie Problemu Decyzyjnego.

Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia PLV na rynek (rok 2000) zgłoszono 8370 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 30). [39] Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [40].

Tabela 30.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu PLV raportowanych przez WHO (stan na marzec 2018) [39]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4387
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2646
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	2572

² Z ostatnich 2 lat

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	958
Nieprawidłowe wyniki badań	845
Zaburzenia układu nerwowego	608
Zaburzenia serca	539
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	507
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	452
Zaburzenia psychiczne	320
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	248
Zaburzenia naczyniowe	248
Procedury chirurgiczne i medyczne	218
Wady wrodzone, rodzinne i zaburzenia genetyczne	138
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	127
Zaburzenia widzenia	108
Zaburzenia układu immunologicznego	95
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	79
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	79
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	46
Choroby ucha i błędnika	36
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	34
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	22
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	20
Funkcjonowanie społeczne	15
Zaburzenia endokrynologiczne	11
Problemy wynikające z jakości produktu	8

6.2. Badania oceniające bezpieczeństwo PLV

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono jedną pracę ukierunkowaną na ocenę bezpieczeństwa PLV w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z HSCHD (NCT01075178 [16, 41]), włączoną także do części głównej analizy klinicznej (badania RWD z grupa kontrolną). Dodatkowo, uwzględniono również 2 prace oceniające ryzyko wystąpienia późnych powikłań u dzieci (w tym z HSCHD) otrzymujących profilaktykę PLV (Haerskjold 2016 [42], Haerskjold 2017 [43]).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono również randomizowane badanie IV fazy (Makari 2014 [44, 45]), ukierunkowane na porównanie bezpieczeństwa PLV w postaci liofilizowanej i płynnej.

6.2.1. Ryzyko wystąpienia SAE szczególnego zainteresowania po zastosowaniu profilaktyki PLV

Badanie NCT01075178 dotyczyło retrospektywnej oceny występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem PLV u dzieci w wieku <2 lat (ponad 90% badanych dzieci było w wieku ≤1. r.ż.) z hemodynamicznie istotną, nieskorygowaną lub częściowo skorygowaną CHD w porównaniu z historyczną grupą kontrolną nie stosującą PLV. Ocenie poddawano przede wszystkim ryzyko wystąpienia pierwszorzędowych SAE (PSAE), definiowanych jako zgon, ciężka arytmia lub ciężka infekcja, a także ryzyko występowania pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych. Okres obserwacji wynosił 8 miesięcy. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w Aneksie w Rozdz. 14.2.2, natomiast ocenę wiarygodności w Rozdz. 14.3.2.

PSAE występowały u 30% dzieci otrzymujących PLV, w porównaniu z 34,6% pacjentów nie stosujących profilaktyki. Różnica ta była istotna statystycznie na korzyść PLV (RR = 0,87 [0,76; 0,99]). Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonu oraz ryzyka wystąpienia ciężkiej arytmii (Tabela 31).

Tabela 31.
Pierwszorzędowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu NCT01075178

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
PSAE^a	303/1009 (30,0)	349/1009 (34,6)	0,87 [0,76; 0,99] 0,81 [0,67; 0,98]	22 [12; 208]
Ciężka arytmia^a	41/1009 (4,1)	39/1009 (3,9)	1,05 [0,68; 1,62] 1,05 [0,67; 1,65]	nd
Ciężka infekcja	281/1009 (27,8)	329/1009 (32,6)	0,85 [0,75; 0,98] 0,80 [0,66; 0,97]	22 [12; 133]
Zgony	9/1009 (0,9)	10/1009 (1,0)	0,90 [0,37; 2,21] 0,90 [0,36; 2,22]	nd

PSAE – *primary serious adverse event* (ciężkie infekcje, ciężka arytmia i/lub zgon).
a) potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla punktów końcowych.

Spośród pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie PLV istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej było ryzyko wystąpienia zapalenia oskrzeli (RR = 0,50 [0,29; 0,86]), odoskrzelowego zapalenia płuc (RR = 0,05 [0,01; 0,34]), zakażenia pointerwencyjnego (RR = 0,21 [0,06; 0,74]) oraz zapalenia oskrzelików związanego z wirusem RS raportowanego jako SAE (RR = 0,29 [0,11; 0,79]). Wyniki dotyczące poszczególnych SAE, występujących co najmniej u 1% pacjentów, przedstawiono poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Pozostałe ciężkie działania niepożądane występujące z częstotliwością $\geq 1\%$, raportowane w badaniu NCT01075178

SAE	PLV [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]
Zapalenie oskrzelików	47/1009 (4,7)	40/1009 (4)	1,18 [0,78; 1,77] 1,18 [0,77; 1,82]	nd
Zapalenie oskrzeli	19/1009 (1,9)	38/1009 (3,8)	0,50 [0,29; 0,86] 0,49 [0,28; 0,86]	54 [31; 228]
Odoskrzelowe zapalenie płuc	1/1009 (0,1)	22/1009 (2,2)	0,05 [0,01; 0,34] 0,04 [0,01; 0,33]	49 [34; 87]
Zapalenie żołądka i jelit	42/1009 (4,2)	36/1009 (3,6)	1,17 [0,75; 1,81] 1,17 [0,75; 1,85]	nd
Infekcja	8/1009 (0,8)	15/1009 (1,5)	0,53 [0,23; 1,25] 0,53 [0,22; 1,25]	nd
Zapalenie płuc	30/1009 (3)	38/1009 (3,8)	0,79 [0,49; 1,26] 0,78 [0,48; 1,27]	nd
Zakażenie pointerwencyjne	3/1009 (0,3)	14/1009 (1,4)	0,21 [0,06; 0,74] 0,21 [0,06; 0,74]	92 [54; 341]
Zapalenie oskrzelików związane z wirusem RS	5/1009 (0,5)	17/1009 (1,7)	0,29 [0,11; 0,79] 0,29 [0,11; 0,79]	85 [48; 352]
Zakażenie dróg oddechowych	19/1009 (1,9)	19/1009 (1,9)	1,00 [0,53; 1,88] 1,00 [0,53; 1,90]	nd
Sepsa	23/1009 (2,3)	24/1009 (2,4)	0,96 [0,54; 1,69] 0,96 [0,54; 1,71]	nd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	25/1009 (2,5)	23/1009 (2,3)	1,09 [0,62; 1,90] 1,09 [0,61; 1,93]	nd
Zapalenie dróg moczowych	31/1009 (3,1)	36/1009 (3,6)	0,86 [0,54; 1,38] 0,86 [0,53; 1,40]	nd

6.2.2. Ryzyko powikłań późnych po zastosowaniu profilaktyki PLV

W 2 badaniach (Haerskjold 2016, Haerskjold 2017) zaprezentowano wyniki retrospektywnej oceny występowania późnych powikłań po zastosowaniu PLV u dzieci w wieku < 2 lat kwalifikujących się do postępowania profilaktycznego zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w Danii i Szwecji, w tym u pacjentów z CHD. W badaniach analizowane dane zebrane dla 1 351 265 pacjentów (dane z rejestrów krajowych Danii i Szwecji), spośród których 1192 (0,09%) otrzymało profilaktykę z użyciem PLV. Okres obserwacji trwał do 6 lat w populacji duńskiej oraz do 11 lat w populacji szwedzkiej.

W populacji ogólnej choroby autoimmunologiczne stwierdzono u 0,8% pacjentów z grupy PLV oraz u 0,6% dzieci z grupy kontrolnej (wszystkie dzieci niepoddane profilaktyce), tym samym nie wykazano istotnego statystycznie wpływu PLV na wzrost ryzyka chorób autoimmunologicznych (HR = 1,54 [0,80; 2,95]). Szczegółowa analiza danych według poszczególnych jednostek chorobowych również nie wskazuje na istnienie takich zależności (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 33.
Ryzyko wystąpienia chorób autoimmunologicznych raportowanych w badaniu Haerskjold 2016

Rejestr	PLV ^a	Brak profilaktyki ^a	HR [95% CI]
Dania i Szwecja	2,18 (9/1 507 235)	1,16 (7739/ 2 444 431 774)	1,54 [0,80; 2,95] PS: 0,76 [0,29; 2,02] ^b

a) dane raportowane jako liczba zdarzeń / dni z narażeniem w przeliczeniu na 1000 osobo-lat;
 b) analiza post-hoc z zastosowaniem dopasowania *propensity score* (PS).

Tabela 34.
Choroby autoimmunologiczne raportowane w badaniu Haerskjold 2016

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	Peto OR [95%CI]
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	1/1192 (0,1)	1310/1 350 073 (0,1)	0,87 [0,14; 5,41]
Toczeń romieniowaty układowy	0/1192 (0)	63/1 350 073 (<0,1)	0,37 [0, 0001; 1505,57]
Zapalenie naczyń krwionośnych	0/1192 (0)	2060/1 350 073 (0,2)	0,37 [0,09; 1,57]
Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy	0/1192 (0)	106/1 350 073 (<0,1)	0,37 [0,001; 224,00]
Choroba Kawasaki	0/1192 (0)	372/1 350 073 (<0,1)	0,37 [0,01; 11,27]
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	0/1192 (0)	15/1 350 073 (<0,1)	0,37 [0,00000001; 9298301,19]
Cukrzyca typu I	2/1192 (0,2)	1504/1 350 073 (0,1)	1,66 [0,30; 9,10]
Celiakia	4/1192 (0,3)	2122/1 350 073 (0,2)	3,11 [0,74; 13,05]
Nieswoiste zapalenie jelit	2/1192 (0,2)	352/1 350 073 (<0,1)	223,80 [6,70; 7481,01]
Ogółem	9/1192 (0,8)	7904/1 350 073 (0,6)	1.34 [0,64; 2,82]

W populacji dzieci z HSCHD (288 poddanych profilaktyce, 1559 nieszczepionych) nie wykazano także, aby pacjenci, u których zastosowano profilaktykę RSV, w późniejszych latach życia byli dodatkowo narażeni na atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa oraz astmę w porównaniu z grupą kontrolną, u której nie zastosowano PLV. Szczegółowe wyniki badania podano w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Ryzyko wystąpienia chorób atopowych raportowanych w badaniu Haerskjold 2017 u pacjentów poddanych profilaktyce PLV

Punkt końcowy	źródło definicji PK ^a	HR [95% CI] ^b
HSCHD		
Atopowe zapalenie skóry	ICD-10	1,08 [0,57; 2,05]
	algorytm	1,38 [0,87; 2,18]
Asthma	ICD-10	1,24 [0,92; 1,66]
	algorytm	0,93 [0,70; 1,24]
Alergiczny nieżyt nosa	ICD-10	0,38 [0,05; 3,10]
	algorytm	0,85 [0,49; 1,50]

a) PK definiowane zgodnie z diagnozami ICD-10 postawionymi w jedn. szpitalnych (ICD-10), lub zgodnie z algorytmem opartym o diagnozy ICD-10 oraz kody ATC na receptach wystawionych na leki stosowane w w/w jednostkach chorobowych (algorytm);
 b) W grupie PLV N=288, w grupie nie przyjmującej profilaktyki N=1559.

6.2.3. Porównanie profilu bezpieczeństwa postaci płynnej i liofilizowanej PLV

Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania postaci płynnej PLV w populacji dzieci z HSCHD. Z tego względu w analizie uwzględniono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie IV fazy (Makari 2014), ukierunkowane na porównanie bezpieczeństwa PLV w postaci liofilizowanej i płynnej u dzieci przedwcześnie urodzonych oraz u dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem (ang. *chronic lung disease of prematurity*, CLDP).

Do badania Makari 2014 zakwalifikowano łącznie 417 dzieci:

- w wieku ≤ 6 mies. urodzonych do 35 tyg. ciąży (85% dzieci włączonych do badania),
- w wieku ≤ 24 mies. z CLDP (15% dzieci włączonych do badania). [44, 45]

204 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej paliwizumab w postaci liofilizowanej i 213 do grupy otrzymującej PLV w postaci płynnej. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Średni wiek wynosił 4,0 mies. w ramieniu liofilizowanego PLV oraz 4,6 mies. w grupie PLV w postaci płynnej, a średni wiek ciążowy wynosił odpowiednio 32,7 i 32,4 tyg. CLDP zdiagnozowano u 12,9% dzieci z grupy PLV w postaci liofilizowanej i 16,6% z grupy otrzymującej PLV w postaci płynnej. W pracy oceniano ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przeciwciał przeciwko PLV. Szczegółową charakterystykę badania Makari 2014 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.2.3). Ocenę wiarygodności badania na podstawie Cochrane Handbook przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.3.1)

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących PLV 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 SAE związanych z podaniem badanej interwencji. Odnotowano jeden zgon z powodu uduszenia się, który miał miejsce w grupie stosującej liofilizowany PLV, jednak nie został on oceniony, jako związany z podaniem badanej interwencji (Tabela 36).

Do najczęściej występujących SAE (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 37).

Tabela 36.

Wyniki dla porównania dwóch postaci PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie Makari 2014

Punkt końcowy	PLV liofilizowany [n/N (%)]	PLV płynny [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
SAE	12/202 (5,9)	18/211 (8,5)	0,70 [0,34; 1,41] 0,68 [0,32; 1,44]	nd	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] 3,15 [0,13; 77,75]	nd	bd

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

Tabela 37.

Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowane z częstotliwością przynajmniej 1% w jednej z grup na podstawie badania Makari 2014

Punkt końcowy	PLV liofilizowany [n/N (%)]	PLV płynny [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Infekcja wirusowa	0/202 (0,0)	2/211 (1,0)	0,21 [0,01; 4,32] 0,21 [0,01; 4,34]	nd	bd
Niewydolność oddechowa	2/202 (1,0)	0/211 (0,0)	5,22 [0,25; 108,10] 5,27 [0,25; 110,54]	nd	bd
Zapalenie oskrzeli	3/202 (1,5)	6/211 (2,8)	0,52 [0,13; 2,06] 0,52 [0,13; 2,09]	nd	bd
Zapalenie żołądka i jelit	2/202 (1,0)	2/211 (1,0)	1,04 [0,15; 7,35] 1,05 [0,15; 7,49]	nd	bd

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

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 12 opracowań wtórnych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa PLV w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka, w tym z istotną hemodynamicznie CHD.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 38). W tabeli zaprezentowano wyniki i wnioski dotyczące populacji z CHD.

W części opracowań oceniano również efektywność kosztową paliwizumabu, jednakże w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie wnioski dotyczące skuteczności klinicznej (wyniki opłacalności przedstawione są w analizie ekonomicznej).

Tabela 38.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja CHD			Ocena AMSTAR
						N badań	N pacjentów	Główne wnioski	
Andabaka 2013 [46]	PS, MA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki PLV w redukcji ryzyka powikłań wywołanych wirusem RS u niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka; ocena efektywności kosztowej (lub użyteczności) terapii	CHD, CLD, BPD	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, (sierpień 2012); NHS EED, HEED (2012); PEDE (2009),	PLV, motawizumab, PLC	2 RCT ^a	2523 (1287 ^b)	Stosowanie PLV zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji wirusem RS oraz redukuje ryzyko ciężkiej choroby dolnego odcinka układu oddechowego, wywołanej wirusem RS u pacjentów z istotną HSCHD.	Niska
Checchia 2011 [47]	PS, MA	Ocena wpływu profilaktyki PLV 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)	PLV, PLC	1 RCT ^c	1287	W grupie stosującej profilaktycznie PLV (w tym dzieci z CHD) ryzyko zgonów niezależnie od przyczyny oraz hospitalizacji związanej z RSV było niższe w porównaniu do braku profilaktyki.	Krytycznie niska
Diez-Domingo 2014 [48]	PS	Ocena socjalnego, ekonomicznego oraz zdrowotnego wpływu infekcji RSV na dzieci i dorosłych z oceną strategii profilaktycznych.	Dzieci i dorośli	Medline, embase, Spanish Medical Index, MEDES-MEDICINA, google (100 pierwszych rekordów), Cochrane Plus L brary, (wrzesień 2012)	PLV, PLC	1 PS ^d	1758	Istnieje konieczność redukcji wpływu infekcji RSV poprzez edukację oraz szerzenie profilaktyki w grupach wysokiego ryzyka (w tym CHD).	Krytycznie niska

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja CHD			Ocena AMSTAR
						N badań	N pacjentów	Główne wnioski	
Dunfield 2007 [49]	PS	Ocena skuteczności klinicznej PLV w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych, wywołanych przez RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży), niemowląt z BPD oraz u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD; ocena kosztów terapii	CHD, BPD, dzieci urodzone przedwcześnie	BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, strony internetowe międzynarodowych agencji HTA (CRD, ECRI, EuroScan, HEED, NICE)	PLV, PLC	1 RCT ^e	1287	PLV zmniejsza ryzyko przyjęć do szpitala z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie lub z istotną HSCHD.	Krytycznie niska
Fenton 2004 [50]	PS	Ocena skuteczności PLV u przedwcześnie urodzonych dzieci z grup wysokiego ryzyka.	Dzieci ≤2 r.ż.	MEDLINE, EMBASE, AdisBase (maj 2004), producent leku	PLV, PLC	1 RCT ^f	1287	Profilaktyka PLV skutecznie zmniejsza częstość związanych z RSV hospitalizacji w porównaniu z PLC i jest dobrze tolerowany u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (w tym CHD) poniżej 2 r.ż.	Krytycznie niska
Homaira 2014 [51]	PS	Ocena skuteczności profilaktyki PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej w redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka infekcji	CLD, CHD, dzieci urodzone przedwcześnie, mukowiscydoza, zespół Downa.	MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Global Health databases, Google Scholar (sierpień 2013)	PLV, brak profilaktyki	2 RWD ^g	386	PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej przyczynia się do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w wybranych grupach dzieci m.in. z HSCHD.	Krytycznie niska
Morris 2009 [52]	PS, MA	Określenie wpływu terapii RSV-IG oraz PLV na częstość przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV; Określenie wpływu terapii przeciwciałem na ryzyko zakażeń RSV, intensywną opiekę medyczną, wentylację mechaniczną oraz śmiertelność u niemowląt w grupie wysokiego ryzyka.	CHD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie	MEDLINE (lipiec 2008), EMBASE (kwiecień 2009), Cochrane Central (I kwartał 2009)	PLV, PLC, RSV-IG	3 RCT ^h	1790 (1287 ^b)	Skuteczność PLV i RSV-IG jest zbliżona w odniesieniu do redukcji częstości hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV, jak również częstości przyjęć na OIOM.	Krytycznie niska

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja CHD			Ocena AMSTAR
						N badań	N pacjentów	Główne wnioski	
Paes 2013 [53]	PS	Podsumowanie dostępnych danych nt. hospitalizacji pacjentów pomimo profilaktyki PLV w celu porównania ich z danymi pozyskanymi z rejestru CARESS.	Dzieci urodzone przedwcześnie, CLD, HSCHD, zespół Downa, wrodzone wady dróg oddechowych, zaburzenia nerwowo-mięśniowe.	Web of Science, PubMed, Medline, CINAHL, Cochrane, DARE, OVID	PLV	5 RWD ⁱ	4113	PLV skutecznie obniża ryzyko hospitalizacji z powodu RSV u dzieci <2 r.ż. (w tym z HSCHD). Dane uzyskane z rejestru CARESS są spójne z danymi z odnalezionych publikacji.	Krytycznie niska
Pons 2010 [54]	PS, MA	Ocena biernej immunoprofilaktyki w prewencji zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka ciężkiej choroby.	Dzieci urodzone przedwcześnie, CHD, BPD, CLD	Medline (2009), Strona internetowa FDA	PLV, motawizumab, PLC, RSV-IG	3 RCT ^j	1758	Stosowanie biernej immunoprofilaktyki istotnie zmniejsza ryzyko przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV w populacji pacjentów z niesiniczym CHD i BPD.	Krytycznie niska
Simoes 2018 [55]	PS	Ocena skuteczności RSV-IG, PLV, motawizumabu oraz rybawiryny u dzieci w profilaktyce i leczeniu RSV	Osoby <18 r.ż.	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (grudzień 2017)	RSV-IG, PLV, motawizumab, PLC	2 RCT 1 nRCT 7 RWD ^k	bd	PLV jest jedynym lekiem, który może znaleźć zastosowanie u dzieci należących do grup wysokiego ryzyka (w tym CHD).	Niska
Wang 2007, 2008 [56, 57]	PS, MA	Ocena skuteczności PLV w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci; Identyfikacja podgrup pacjentów, w których PLV jest efektywny kosztowo.	Dzieci przedwcześnie urodzone, CHD, CLD	Cochrane Library, MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, CINAHL, Science Citation Index (marzec 2007) rejestry badań w National Research Register, Current Controlled Trials metaRegister, Clinical Trials.gov	PLV, brak profilaktyki	1 RCT ^e	1287	Profilaktyczne stosowanie PLV jest skuteczne w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, wymagającej hospitalizacji.	Krytycznie niska

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja CHD			Ocena AMSTAR
						N badań	N pacjentów	Główne wnioski	
Wegzyn 2014 [58]	PS, MA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PLV w redukcji ryzyka chorób dolnych dróg oddechowych, wywołanych przez RSV u niemowląt w grupie wysokiego ryzyka choroby.	Dzieci urodzone przedwcześnie, CHD, BPD	MEDLINE (lipiec 2013), Embase, BIOSIS Previews, Derwent Drug File (sierpień 2013)	PLV, motawizumab, PLC, brak profilaktyki	2 RCT 1 nRCT 2 RWD ^l	bd	Stosowanie PLV istotnie zmniejsza ryzyko hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV u niemowląt z grup wysokiego ryzyka (w tym z HSCHD) w porównaniu z placebo. Rezultaty obserwowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej były porównywalne z uzyskanymi w badaniach klinicznych.	Krytycznie niska

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

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

b) liczb pacjentów, u których porównywano PLV vs PLC;

c) w opracowaniu uwzględniono łącznie 10 badań, z czego tylko 1 w populacji CHD;

d) w opracowaniu uwzględniono łącznie 89 badań, w czym 1 dotyczące skuteczności profilaktyki PLV w populacji CHD;

e) w opracowaniu uwzględniono łącznie 2 badania, z czego 1 w populacji CHD;

f) w opracowaniu uwzględniono 9 badań dotyczących skuteczności PLV, z czego 1 w populacji CHD;

g) w opracowaniu uwzględniono łącznie 20 badań nRCT, z czego 2 w populacji CHD;

h) w opracowaniu uwzględniono łącznie 6 badań, z czego 3 w populacji CHD (1 dla porównania PLV vs PLC, 2 dla porównania RSV-IG vs PLC);

i) w opracowaniu uwzględniono łącznie 13 badań, z czego 5 w populacji CHD;

j) w opracowaniu uwzględniono łącznie 7 badań, z czego 3 badania w populacji CHD (1 dla porównania PLV vs PLC, 2 dla porównania RSV-IG vs PLC);

k) w opracowaniu uwzględniono łącznie 161 badań, z czego 10 w populacji CHD (1 dla porównania PLV vs PLC, 1 dla porównania PLV vs motawizumab, 1 nRCT uwzględniające profilaktykę PLV, 6 RWD uwzględniających profilaktykę PLV, 1 RWD uwzględniające profilaktykę RSV-IG);

l) w opracowaniu uwzględniono łącznie 7RCT, 4nRCT, 8 RWD; z czego 2RCT (1 dla porównania PLV vs PLC, 1 dla porównania PLV vs motawizumab), 1nRCT, 2 RWD w populacji lub częściowo w populacji CHD.

8. WNIOSKI KOŃCOWE

PLV, stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV, jest skuteczną opcją terapeutyczną u dzieci z HSCHD, co zostało potwierdzone zarówno w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o wysokiej wiarygodności, jak i w licznych badaniach obserwacyjnych, prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu randomizowanym wykazano, że profilaktyka przy użyciu PLV przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, a ponadto zmniejsza: ryzyko przedłużonej hospitalizacji związanej z infekcją RSV, łączną liczbę dni hospitalizacji z powodu RSV oraz liczbę dni hospitalizacji z powodu RSV, wymagających zwiększonego podawania tlenu. Zastosowanie profilaktyki PLV związane było również z redukcją ryzyka hospitalizacji ogółem.

Wyniki analizy efektywności w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wnioski z badań eksperymentalnych. W grupie PLV istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu kontrolnym było ryzyko hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV – zarówno w populacji dzieci z HSCHD, jak i w szerszej zdefiniowanej kohorcie pacjentów z CHD. Co więcej, w grupie poddanej profilaktyce PLV istotnie statystycznie niższe było ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych, a także ryzyko przyjęć na OIOM, czyli rozwoju najcięższych powikłań zakażenia wirusem RS.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż PLV stosowany w profilaktyce zakażeń RSV jest dobrze tolerowany. Zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie PLV i placebo, natomiast PLV przyczyniał się do redukcji ryzyka ciężkich działań niepożądanych, co prawdopodobnie związane było ze zmniejszeniem liczby hospitalizacji spowodowanych z zakażeniem RSV. Ryzyko zgonu w grupie stosującej PLV i placebo było zbliżone, przy czym żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem. Spójne wyniki uzyskano również w analizie bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie badań obserwacyjnych, w których nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, takich jak infekcje i zakażenia niezwiązane z RSV, natomiast w grupie otrzymującej PLV niższe było ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (zdefiniowanych jako zgon, ciężka arytmia lub ciężka infekcja), ciężkich infekcji, a także zgonów związanych z układem oddechowym.

Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w grupie dzieci otrzymujących profilaktykę PLV nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych (dotyczy populacji ogólnej) oraz o podłożu atopowym, w tym astmy (dotyczy populacji z HSCHD) w późniejszych latach życia.

Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej w populacji pacjentów z HSCHD

Punkt końcowy	Badania RCT		Badania RWD	
	N badań	RR [95%CI]	N badań	RR [95%CI]
Hospitalizacje z powodu RSV	1	0,55 [0,37; 0,82]	6	0,41 [0,30; 0,55]
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM	1	0,55 [0,28; 1,07]	2	0,41 [0,18; 0,93]
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające mechanicznej wentylacji	1	0,58 [0,24; 1,37]	1	0,47 [0,09; 2,46]
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające suplementacji tlenem	1	-	1	0,56 [0,30; 1,03] ^a
Zgony ogółem	1	0,79 [0,45; 1,38]	2	0,86 [0,36; 2,03]
Zgony związane z RSV	1	0,51 [0,09; 2,76]	1	0,94 [0,02; 46,71] ^b
AE	1	0,99 [0,97; 1,01]	0	-
SAE	1	0,88 [0,80; 0,96]	1	0,87 [0,76; 0,99]

a) Dla populacji CHD ogółem;

b) Zgony związane z układem oddechowym.

9. 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.

1. Wyniki analizy klinicznej oparto na wynikach 1 dostępnego badania RCT (Feldes 2003), w którym populację docelową stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia. W pracy nie podano dokładnych informacji na temat odsetka dzieci poniżej 1. roku życia, a analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek przeprowadzono jedynie odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego, przy czym analizowano podgrupy ≤ 6 mies. i > 6 mies.
2. W badaniu Feldes 2003 pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których konieczne było rozpoczęcie hospitalizacji z powodu RSV, podobnie w większości badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej. Autorzy aktualnych wytycznych agencji regulatorowych (FDA, EMA [59, 60]) wskazują wprawdzie, że hospitalizacja – ze względu na jej subiektywny charakter – uzależniony od lokalnych standardów postępowania oraz indywidualnej decyzji lekarza, nie powinna być składową pierwszorzędowego punktu końcowego. Tym niemniej w tym przypadku uwzględniano wyłącznie hospitalizacje z powodu zaburzeń krążeniowo-oddechowych, co zwiększa czułość rozpoznania i zwiększa poziom obiektywizmu. Ponadto, prawidłowo przeprowadzona randomizacja oraz zastosowanie podwójnego zaślepienia eliminują ryzyko błędu systematycznego i sprawiają, że ewentualne subiektywne decyzje personelu medycznego mają zrównoważony wpływ na obie grupy, co wyklucza ewentualne faworyzowanie którejś z nich.
3. W przypadku niektórych badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej brak jest danych na temat sposobu dawkowania PLV, 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 odzwierciedlają 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 heterogenicznością. Największe różnice obserwowano w zakresie kryteriów włączenia do badania oraz charakterystyki populacji, okresu obserwacji, lokalizacji badania oraz schematu dawkowania. Odzwierciedlają one różnorodność praktyki klinicznej i pozwalają ocenić efektywność interwencji w zmieniających się warunkach.
5. W niektórych badaniach (w tym Feldes 2003) nie podano informacji dotyczących rodzaju testów diagnostycznych zastosowanych do wykrycia RSV lub wykorzystywano testy immunoenzymatyczne, immunofluorescencyjne lub hodowle odpowiednich linii komórkowych. Istnieją doniesienia, że niektóre rodzaje testów mogą dawać wyniki fałszywie negatywne u pacjentów poddawanych immunoprofilaktyce PLV. Wydaje się jednak, że ryzyko błędu

systematycznego związanego z testem diagnostycznym jest niewielkie, gdyż korzyści ze stosowania PLV wykazywano zarówno odnośnie do hospitalizacji związanych z RSV, jak i hospitalizacji ogółem.

6. W przypadku prac opisujących wyniki rejestrów, np. CARESS, w ramach poszczególnych sezonów, nie można wykluczyć, że część pacjentów była analizowana wielokrotnie. W ramach niniejszej analizy, w miarę możliwości, starano się przedstawiać dane w taki sposób, aby uniknąć tego efektu, i danych tych nie poddano kumulacji.

10. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa PLV (Synagis) w postaci płynnej, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV, u dzieci poniżej 1. roku życia z HSCHD (z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego; umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym; lub z sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%). Przedmiotem oceny było podanie PLV 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.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1]. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie randomizowane, 1 badanie eksperymentalne bez randomizacji (nRCT) oraz 23 badania oceniające skuteczność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukania zidentyfikowano jedno badanie RCT (Feldes 2003) porównujące profilaktykę PLV względem braku profilaktyki u dzieci w wieku poniżej 2. roku życia, z nieoperowaną HSCHD lub po jej częściowej korekcji. Kryterium wiekowe zastosowane w badaniu było mniej restrykcyjne niż w definicji populacji docelowej, tym niemniej średni wiek populacji objętej badaniem wynosił 6,8 mies. w ramieniu PLV oraz 6,5 mies. w grupie placebo, a odsetek dzieci w wieku ≤ 6 mies. wynosił 57% i 58%, a zatem zdecydowana większość dzieci uczestniczących w badaniu nie ukończyła 1. roku życia, co oznacza, że populacja badania Feldes 2003 w dużej mierze odpowiada populacji docelowej.

W warunkach badań eksperymentalnych wykazano, że PLV zmniejsza ryzyko hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV (RR = 0,55 [0,37; 0,82]; $p = 0,003$). Ryzyko takich zdarzeń w grupie PLV wynosiło 5,3%, podczas gdy w grupie kontrolnej sięgało 9,7%. Redukcję ryzyka wystąpienia hospitalizacji związanej z RSV obserwowano zarówno w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD (wynik nie był istotny statystycznie), jak i z pozostałymi CHD ($p = 0,003$). Nie stwierdzono jednakże występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy tak wyodrębnionymi grupami, co świadczy o tym, iż obserwowane różnice pomiędzy podgrupami są najpewniej dziełem przypadku, a brak różnic pomiędzy PLV a placebo w niektórych subpopulacjach wynika z faktu, że badanie było zaprojektowane do wykazania różnic w populacji ITT, a nie w poszczególnych subpopulacjach. Autorzy badania wskazują również, iż efekt działania PLV obserwowany w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na: wiek (≤ 6 mies. vs > 6 mies.), płeć, wagę (≤ 6 kg vs > 6 kg), region geograficzny (USA, Kanada, Europa), jak również rasę (biała vs pozostałe) jest zgodny z tym obserwowanym w populacji ogólnej. Nie ma zatem podstaw do stwierdzenia, że efekt działania PLV

zależy od tych zmiennych, a tym samym rezultaty uzyskane w populacji ogólnej badania Feltes 2003 odpowiadają również populacji docelowej.

Przyjęta w badaniu Feltes 2003 definicja pierwszorzędowego punktu końcowego spełnia kryteria klinicznie istotnego miernika efektu zdrowotnego, gdyż warunkiem koniecznym dla jego wystąpienia było stwierdzenie obecności zaburzeń krążeniowo-oddechowych (por. Rozdz. 3.2.1), czyli zdarzeń mających bezpośredni wpływ na jakość życia i komfort pacjenta, natomiast konieczność laboratoryjnego potwierdzenia obecności antygenów RSV oraz hospitalizacja stanowią dodatkowe składowe punktu końcowego zwiększające czułość rozpoznania. Autorzy aktualnych wytycznych agencji regulatorowych wskazują wprawdzie, że hospitalizacja, ze względu na jej subiektywny charakter, uzależniony od lokalnych standardów postępowania oraz indywidualnej decyzji lekarza, nie powinna być składową pierwszorzędowego punktu końcowego [59, 60], tym niemniej w tym przypadku uwzględniano wyłącznie hospitalizacje z powodu zaburzeń krążeniowo-oddechowych, co zwiększa poziom obiektywizmu. Należy również nadmienić, że prawidłowo przeprowadzona randomizacja oraz zastosowanie podwójnego zaślepienia eliminują ryzyko błędu systematycznego i sprawiają, że ewentualne subiektywne decyzje personelu medycznego mają wpływ zrównoważony na obie grupy, co zapobiega faworyzowaniu którejś z nich, dlatego wnioskowanie o względnej skuteczności PLV względem PLC cechuje się wysoką wiarygodnością i stosunkowo niską niepewnością oszacowania.

Analiza punktów końcowych związanych z przebiegiem hospitalizacji potwierdziła, że stosowanie PLV redukuje ryzyko przedłużonej hospitalizacji z powodu RSV (0,8% vs 2,5%, RR = 0,32 [0,12; 0,86]) oraz zmniejsza łączną liczbę dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV (57,4 dnia vs 129 dni, $p = 0,003$) oraz liczbę dni hospitalizacji z powodu RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu w przeliczeniu na 100 pacjentów (27,9 dnia vs 101,5 dnia, $p = 0,014$). Obserwowane dodatkowe korzyści w dużej mierze związane były z redukcją ryzyka wystąpienia hospitalizacji mających związek z zakażeniem RSV. Długość pobytu w szpitalu może być zależna od subiektywnej oceny lekarza, wynikającej z ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Należy jednak podkreślić, że badanie Feltes 2003 zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, co w znacznym stopniu minimalizuje wpływ subiektywnej oceny lekarza na efekt terapii ze względu na brak informacji, czy pacjent należy do grupy eksponowanej, czy kontrolnej. Można zatem uznać, iż uzyskane w badaniu rezultaty, dotyczące długości hospitalizacji, są wiarygodne. Ponadto, redukcja czasu trwania hospitalizacji koreluje z redukcją odsetka pacjentów hospitalizowanych.

Wyniki uzyskane w ramach analizy efektywności rzeczywistej na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną potwierdzają wnioski poczynione w badaniach eksperymentalnych. W warunkach badania klinicznego obserwowano 45-procentową redukcję ryzyka hospitalizacji związanej z RSV, podczas gdy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej redukcja ta była jeszcze większa i wynosiła 60%. Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji, wynikające z zastosowania profilaktyki PLV, bez wątpienia odzwierciedla poprawę jakości życia dzieci oraz ich rodziców [61], ale również przyczynia się do zmniejszenia zużycia zasobów, co w długoterminowym horyzoncie czasowym może przekładać się np. na poprawę dostępności do terapii dla innych pacjentów.

Na przestrzeni ostatnich lat poprawie uległy zarówno standardy leczenia zarówno infekcji RSV, jak i postępowanie z dziećmi z grup wysokiego ryzyka, w tym pacjentami z HSCHD, dlatego niektórzy autorzy sugerują, że korzyści obserwowane w badaniach dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej odzwierciedlają ogólną poprawę warunków leczenia, a w mniejszym stopniu wynikają z zastosowania PLV, co może być szczególnie widoczne w badaniach z historyczną grupą kontrolną. Stanowisko takie wydaje się pomijać fakt, że PLV jest jednym z elementów standardowej opieki medycznej i wraz z innymi zdobyczami nauki przyczynia się do poprawy efektów terapeutycznych. Ponadto, zebrane w sposób systematyczny dane dotyczące efektywności rzeczywistej, nie potwierdzają tezy, że głównym czynnikiem redukcji hospitalizacji z powodu RSV jest ogólna poprawa standardów medycznych. W najstarszym badaniu, obejmującym okres 2003–2007, odsetek dzieci hospitalizowanych z powodu RSV oszacowano na 2% [14], natomiast w jednej z najbardziej aktualnych prac, prowadzonej w latach 2013–2015 wskaźnik ten utrzymał się na zbliżonym poziomie, wynoszącym 3% [12]. Analogiczne wyniki uzyskano również w grupie kontrolnej, gdzie w pierwszym okresie ryzyko hospitalizacji RSV oszacowano na 3%, natomiast w drugim – na około 5%. Warto zwrócić uwagę, że w większości włączonych badań ryzyko hospitalizacji z powodu RSV w grupie nie otrzymującej profilaktyki wahało się od 3% do 14% i zawsze było wyższe niż w grupie otrzymującej PLV, w której nie przekraczało 3% [12–14, 20]. W jednym niewielkim badaniu włączonym do metaanalizy efektywności rzeczywistej w grupie kontrolnej odnotowano znacznie wyższe ryzyko hospitalizacji związanej z RSV niż w pozostałych badaniach (20%), przy czym również tam obserwowano korzyści z zastosowania PLV [21].

W analizie opisowej, obejmującej 14 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, uzyskano zróżnicowane wyniki pod względem głównego punktu końcowego, jakim jest ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, które wahało się od 0,8% do 23,4%, w zależności od populacji. Zaobserwowane rozbieżności mogą być związane z obecnością wielu czynników zakłócających (różne standardy opieki w poszczególnych krajach/latach, odmienne grupy docelowe kierowane do profilaktyki PLV w ramach populacji z CHD itd.), których wpływu nie udało się jednak jednoznacznie ustalić. Biorąc jednak pod uwagę wyniki największego pod względem liczebności badania można stwierdzić, iż ryzyko hospitalizacji związanych z RSV ogółem i wymagających przyjęcia na OIOM było zdecydowanie niższe niż to zaprezentowane w głównym badaniu RCT (odpowiednio: 0,8% vs 5,3% wśród pacjentów z HSCHD oraz 1% vs 2% w populacji CHD).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż PLV charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, jak również działań niepożądanych związanych z leczeniem, było porównywalne w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie stosującej profilaktykę PLV (55% vs 63%, $p = 0,005$), co związane jest z wyższym ryzykiem hospitalizacji związanych z RSV w grupie placebo. Ryzyko zgonu w grupie PLV wyniosło 3,3% i było nieznacznie niższe niż w ramieniu placebo (4,2%), przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. Dane uzyskane w ramach analizy efektywności rzeczywistej, odnoszące się do bezpieczeństwa terapii, również wskazują, że terapia jest dobrze tolerowana – raportowano jedynie pojedyncze zdarzenia

niepożądane. Co więcej, analiza wyników skłania do wniosku, iż po wprowadzeniu profilaktyki PLV u pacjentów z CHD spada ryzyko zgonu związanego z układem oddechowym oraz, podobnie jak w badaniach eksperymentalnych, zmniejszeniu ulega także ryzyko wystąpienia SAE.

Analiza zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (tj. infekcje ogółem, infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, infekcje wirusowych, infekcje bakteryjne) w oparciu o badania eksperymentalne oraz obserwacyjne wskazuje, iż profilaktyka PLV nie prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju infekcji wywołanych innym patogenem niż RSV, co początkowo mogły sugerować wyniki badania Feltes 2003, w którym stwierdzono około dwukrotnie większe ryzyko infekcji w grupie PLV niż w ramieniu PLC (5,6% vs 2,9%). Dokładna analiza wyników z badania Feltes 2003 wskazuje jednak, iż raportowane zdarzenia opisywane jako infekcje albo dotyczą zdarzeń niezaklasyfikowanych w innych obszarach, albo są efektem tzw. błędu raportowania. Warto zwrócić uwagę, iż ryzyko infekcji dolnych dróg oddechowych, mających największe znaczenie kliniczne, było numerycznie mniejsze u pacjentów stosujących profilaktykę PLV niż PLC w odniesieniu do każdej z kategorii (zapalenie płuc 7,5% vs 9,9%, zapalenie oskrzelików 5,3% vs 7,3%, zapalenie oskrzeli 4,7% vs 4,8%). Ponadto analogiczne zdarzenie („infekcje”) zaklasyfikowane do SAE odnotowano zaledwie u 0,6% dzieci z grupy kontrolnej oraz u 0,3% pacjentów z ramienia PLV (Tabela 23). Wydaje się zatem, że odnotowana różnica w zakresie infekcji niezdefiniowanych nie ma znaczenia klinicznego. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zastosowanie profilaktyki PLV prowadziło natomiast do istotnej statystycznie redukcji ciężkich infekcji oraz infekcji dolnego odcinka dróg oddechowych.

Długookresowe badanie oceniające wpływ profilaktyki PLV na rozwój późnych powikłań w populacji dzieci z HSCHD wskazuje na brak związku PLV z rozwojem chorób autoimmunologicznych oraz atopowych (w tym astmy) w późniejszych latach życia szczepionych. Rozwój tych chorób badany był ze względu na wcześniejsze często sprzeczne doniesienia, dotyczące wpływu PLV na rozwój astmy u wcześniaków [62–65] oraz świadomość, iż w odpowiedź immunologiczną na PLV, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego podawanego w pierwszym roku życia, zaangażowana jest złożona sieć komórek i cząsteczek, co może prowadzić do rozwoju niespodziewanych powikłań w późniejszych latach [43]. Obawy dotyczące wpływu wczesnej profilaktyki u dzieci z HSCHD na rozwój chorób w kolejnych latach nie zostały jednak potwierdzone, co pozwala stwierdzić, iż PLV jest lekiem bezpiecznym.

Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują na istotne korzyści kliniczne związane ze stosowaniem PLV w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV, a wnioski z niniejszej analizy klinicznej są zgodne z opublikowanymi przeglądami systematycznymi.

11. BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. 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.
3. Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez brytyjską agencję HTA (NICE). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
5. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, Mejías A, Baraldi E, Papadopoulos NG, Nair H, Nunes MC, Kragten-Tabatabaie L, Heikkinen T, Greenough A, Stein RT, i in. (2018) Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis* 217(9):1356–1364.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 151(4):264–269, W64.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM, Cardiac Synagis Study Group. (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr.* 143(4):532–540.
8. FDA. Synagis (palivizumab). BLA 103770/S-5033. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2003/103770Orig1s5033.pdf.
9. A Study of the Safety, Tolerance, and Efficacy of Palivizumab (MEDI-493, Synagis®) for Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus in Children with Congenital Heart Disease. Study synopsis. Dostęp: <http://art45-paediatric-studies-docs.ema.europa.eu/GROUP%20P/palivizumab/palivizumab-mi-cp048.pdf>.
10. 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.
11. 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).
12. Chiu S-N, Wang J-N, Fu Y-C, Chung H-T, Chang L-Y, Wu M-H, Hua Y-C, Lin M-T, Lu C-W, Chen C-A, Wu J-M, Wang J-K. (2018) Efficacy of a Novel Palivizumab Prophylaxis Protocol for Respiratory Syncytial Virus Infection in Congenital Heart Disease: A Multicenter Study. *J. Pediatr.* 195:108-114.e1.
13. Medrano López C, García-Guereta L, CIVIC Study Group. (2010) Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 29(12):1077–1082.
14. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. (2011) Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *Can J Cardiol* 27(4):523.e11–15.
15. Human DG, Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE. (2010) Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: A Canadian perspective. *Cardiology in the Young* 20(30):.
16. Raport z ClinicalTrials.gov. Retrospective Palivizumab Study in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease (NCT01075178). Dostęp: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01075178?sect=X4301256> (28.7.2014).
17. Bonnet D. Retrospective analysis suggests palivizumab prophylaxis is not associated with an increased risk of serious infection, serious arrhythmia or death in pediatric patients <24 months of age with hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD). poster PP085. *Excellence in Pediatrics Conference*; 2011; Istanbul, Turkey. .
18. Ozyurt A, Narin N, Baykan A, Argun M, Pamukcu O, Zararsiz G, Sunkak S, Uzum K. (2014) Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatr. Pulmonol.*
19. Saji T, Nakazawa M, Harada K. (2008) Nationwide survey of palivizumab for respiratory syncytial virus prevention in Japanese children with congenital heart disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27(12):1108–1109.

20. Pongiglione G., Possidoni A., di Luzio Paparetti U., Costanzo A.M., Gualberti G., Bonvicini M., Rimini A., Agnoletti G., Calabro M.P., Pozzi M., Tumbarello R., Salice P., Fiorini P., Russo M.G., Milanese O. (2016) Incidence of Respiratory Disease During the First Two Years of Life in Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in Italy: A Retrospective Study. *Pediatr Cardiol* (37):1581–1589.
21. Soraiz M. G., Andres S. B., Castro S. B., Alvarez M. F., Micheli D. C., Bauer G. Palivizumab in infants less than 1 year with hemodynamically significant congenital heart disease in Argentina. A comparative study with historical control group.
22. Abusulaiman R. M., Agouba R. Evaluation of effectiveness of palivizumab prophylaxis in patient with congenital heart disease in Gulf region. *World Congress of Cardiology Scientific Sessions*; 2012; 125:.
23. Alexander P, Eastaugh L, Royle J, Daley A, Shekerdemian L, Penny D. (2012) Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. *Journal of paediatrics and child health* 48:395–401.
24. Butt M, Symington A, Janes M, Steele S, Elliott L, Chant-Gambacort C, Mondal T, Paes B. (2014) Respiratory syncytial virus prophylaxis in children with cardiac disease: a retrospective single-centre study. *Cardiol Young* 24(2):337–343.
25. Li A, Wang DY, Lanctôt KL, Mitchell I, Paes BA, CARESS Investigators. (2017) Comparing First- and Second-year Palivizumab Prophylaxis in Patients With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005-2015). *Pediatr. Infect. Dis. J.* 36(5):445–450.
26. 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.
27. Castillo LM, Bugarin G, Arias JC, Rangel JIB, Serra ME, Vain N. (2017) One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 93(5):467–474.
28. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, VanVeldhuisen P, Boron ML, Palivizumab Outcomes Registry Group. (2008) Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Cardiol* 29(2):382–387.
29. EMA/CHMP/539439/2012. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000257/WC500131776.pdf.
30. Prospective, non-interventional observation study for the use of palivizumab in high-risk children in Germany - SYNAGIS.
31. EMA. (2017) Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006 (EMA/219845/2017). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000257/WC500228681.pdf.
32. Granbom E, Fernlund E, Sunnegårdh J, Lundell B, Naumburg E. (2014) Evaluating national guidelines for the prophylactic treatment of respiratory syncytial virus in children with congenital heart disease. *Acta Paediatrica* 103(8):840–845.
33. Kim AY, Jung SY, Choi JY, Kim GB, Kim Y-H, Shim WS, Kang I-S, Jung JW. (2016) Retrospective Multicenter Study of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Korean Children with Congenital Heart Diseases. *Korean Circ J* 46(5):719–726.
34. 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.
35. Manzoni P, Paes B, Lanctôt KL, Dall'Agnola A, Mitchell I, Calabrese S, Maule M, Girardi E, Harimoto T, Li A. (2017) Outcomes of Infants Receiving Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Canada and Italy: An International, Prospective Cohort Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 36(1):2–8.
36. Resch B., Kurath-Koller S., Hahn J., Raith W., Kostenberger M., Gamillscheg A. (2016) Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35:1165–1169.
37. Saji T, Nakazawa M, Harada K. (2005) Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatr Int* 47(4):397–403.
38. Resch B. (2014) Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. *Open Microbiol J* 8:71–77.
39. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (11.5.2018).
40. Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.who-umc.org/> (11.5.2018).
41. Bonnet D, Prah R, Fredrick LA, Schulz GA, Notario G, Campbell AL. (2011) Retrospective analysis suggests palivizumab prophylaxis is not associated with an increased risk of serious infection, serious arrhythmia or death in pediatric patients <24 months of age with hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD). *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 100(59):.
42. Haerskjold A, Linder M, Henriksen L, Thomsen SF, Kieler H, Ravn H, Stensballe LG. (2016) Palivizumab Exposure and the Risk of Autoimmune Disease: A Cross-National Cohort Study. *Paediatr Drugs* 18(6):435–441.

43. Haerskjold A, Stokholm L, Linder M, Thomsen SF, Bergman G, Berglund IA, Kieler H, Ravn H, Stensballe LG. (2017) Palivizumab Exposure and the Risk of Atopic Dermatitis, Asthma and Allergic Rhinoconjunctivitis: A Cross-National, Population-Based Cohort Study. *Paediatr Drugs* 19(2):155–164.
44. 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.
45. NCT00233064 Study to Assess the Immune Reactivity of the Liquid and Lyophilized Formulations of Palivizumab (MEDI-493, Synagis). Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00233064?sect=X430156#othr>.
46. 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.
47. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach 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.
48. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, Alfaro N, Lázaro P. (2014) Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis*. 14:544.
49. Dunfield L, Mierzwinski U. (2007) Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. *Health Technology Assessment Database* 17:.
50. Fenton C, Scott LJ, Plosker GL. (2004) Palivizumab: a review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Drugs* 6(3):177–197.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, Checchia PA, Carbonell-Estrany X. (2018) Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther* 7(1):87–120.
56. 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:.
57. 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.
58. 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*.
59. FDA. (2017) Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment Guidance for Industry - Draft. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM579756.pdf>.
60. EMA. (2017) Draft guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237868.pdf (20.5.2018).
61. Commodari E. (2010) Children staying in hospital: a research on psychological stress of caregivers. *Ital J Pediatr* 36:40.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, Bont L, Dutch RSV Neonatal Network. (2013) Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 368(19):1791–1799.
66. EMA/CHMP/780068/2013. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000257/WC500160876.pdf.

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	12
Tabela 2.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Feltes 2003.....	23
Tabela 3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Feltes 2003.....	24
Tabela 4.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Turti 2012.....	25
Tabela 5.	Charakterystyka badań obserwacyjnych oceniających efektywność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	26
Tabela 6.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV.....	29
Tabela 7.	Wyniki analizy, w podgrupach dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV.....	29
Tabela 8.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV.....	29
Tabela 9.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo dotyczące czasu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV.....	30
Tabela 10.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do czasu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu.....	30
Tabela 11.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji związanych z RSV, wymagających przyjęcia na OIOM.....	31
Tabela 12.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do łącznej liczby dni pobytu na OIOM związanych z zakażeniem RSV.....	31
Tabela 13.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do liczby hospitalizacji związanych z RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej.....	32
Tabela 14.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do długości hospitalizacji (liczba dni) związanych z zakażeniem RSV, podczas których stosowana była wentylacja mechaniczna.....	32
Tabela 15.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do hospitalizacji.....	32
Tabela 16.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do częstości przeprowadzonych operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania.....	33
Tabela 17.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu związanego z RSV.....	33
Tabela 18.	Wyniki dotyczące skuteczności PLV przedstawione w badaniu Turti 2012.....	33
Tabela 19.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych.....	34
Tabela 20.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu.....	35
Tabela 21.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu.....	35
Tabela 22.	Wyniki dla porównania PLV vs placebo w odniesieniu do utraty pacjentów z badania.....	36
Tabela 23.	Wyniki dla porównania PLV vs PLC w odniesieniu do ryzyka infekcji.....	37
Tabela 24.	Wyniki badań pierwotnych oraz metaanaliz dla porównania profilaktyki PLV względem braku profilaktyki w warunkach w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	40
Tabela 25.	Wyniki badań pierwotnych, których sposób prezentacji nie pozwolił na przeprowadzenie analizy statystycznej, dla porównania profilaktyki PLV względem braku profilaktyki w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	42
Tabela 26.	Wyniki badań w rzeczywistej praktyce klinicznej dla porównania PLV vs brak profilaktyki w odniesieniu do działań niepożądanych.....	43
Tabela 27.	Wyniki dla porównania PLV vs brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka infekcji.....	44
Tabela 28.	Wyniki badań bez grupy kontrolnej dotyczących efektywności praktycznej profilaktyki PLV.....	47
Tabela 29.	Wyniki bezpieczeństwa na podstawie badań bez grupy kontrolnej dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej.....	49
Tabela 30.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu PLV raportowanych przez WHO (stan na marzec 2018) [39].....	50
Tabela 31.	Pierwszorzędowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu NCT01075178.....	52

Tabela 32.	Pozostałe ciężkie działania niepożądane występujące z częstotliwością $\geq 1\%$, raportowane w badaniu NCT01075178	53
Tabela 33.	Ryzyko wystąpienia chorób autoimmunologicznych raportowanych w badaniu Haerskjold 2016	54
Tabela 34.	Choroby autoimmunologiczne raportowane w badaniu Haerskjold 2016	54
Tabela 35.	Ryzyko wystąpienia chorób atopowych raportowanych w badaniu Haerskjold 2017 u pacjentów poddanych profilaktyce PLV.....	54
Tabela 36.	Wyniki dla porównania dwóch postaci PLV w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie Makari 2014	56
Tabela 37.	Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowane z częstotliwością przynajmniej 1% w jednej z grup na podstawie badania Makari 2014.....	56
Tabela 38.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	58
Tabela 39.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej w populacji pacjentów z HSCHD	63
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)	77
Tabela 41.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane.....	78
Tabela 42.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	79
Tabela 43.	Wyniki wyszukiwania stron agencji rządowych i stron producentów.	80
Tabela 44.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań na podstawie Cochrane Handbook	111
Tabela 45.	Ocena wiarygodności w skali NOS.....	112
Tabela 46.	Ocena wiarygodności w skali NICE	113
Tabela 47.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością $\geq 5\%$, raportowane w badaniu Feltes 2003.....	116
Tabela 48.	Definicja punktu końcowego: hospitalizacji z powodu RSV (odsetek pacjentów)	117
Tabela 49.	Definicja punktu końcowego: hospitalizacji z powodu RSV wymagającej zwiększonego podawania tlenu (odsetek pacjentów lub liczba dni)	118
Tabela 50.	Definicja punktu końcowego: hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM (odsetek pacjentów i/lub liczba dni)	118
Tabela 51.	Definicja punktu końcowego: hospitalizacje z powodu RSV wymagające zastosowania wentylacji mechanicznej (odsetek pacjentów i/lub liczba dni)	119
Tabela 52.	Badania kliniczne w toku	119
Tabela 53.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	119

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	22
---	----

14. ANEKS

14.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 40.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	Synagis	952
#2	palivizumab	941
#3	MEDI 493	943
#4	(monoclonal OR passive) AND (antibody OR antibodies OR antibod*)	309 129
#5	immunoprophylaxis OR immunoprophyla*	214 360
#6	passive immunization	35 688
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	500 489
#8	respiratory syncytial virus	13 826
#9	RSV	10 383
#10	RS AND (virus OR viruses)	2 085
#11	respiratory syncytial pneumovirus	8 037
#12	Chimpanzee Coryza Agent	9 918
#13	severe respiratory tract infection	27 028
#14	"acute lower respiratory infection" OR ALRI	454
#15	"lower respiratory tract illness" OR LRTI	1 194
#16	Viral Bronchiolitis	3 011
#17	Viral Pneumonia	11 408
#18	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	54 244
#19	heart disease OR heart disease*	1 206 949
#20	cardiac disease OR cardiac disease*	1 170 656
#21	(heart OR cardiac) AND (disease OR disease* OR defect OR defect* OR failure OR fail* OR malformation OR malform*)	830 967
#22	heart defects, congenital	144 420
#23	congenital heart disease OR chd	55 665
#24	hemodynamically significant	3 395
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1 327 116
#26	#7 AND #18 AND #25	325
Data ostatniego przeszukania: 21 marca 2018 r.		

Tabela 41.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	Synagis	27
#2	palivizumab	132
#3	MEDI 493	7
#4	(monoclonal or passive) and (ant body or antibodies or ant bod*)	11 754
#5	immunoprophylaxis or immunoprophyla*	241
#6	passive immunization	601
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	12 209
#8	respiratory syncytial virus	688
#9	RSV	513
#10	RS and (virus or viruses)	297
#11	respiratory syncytial pneumovirus	116
#12	Chimpanzee Coryza Agent	0
#13	severe respiratory tract infection	1 918
#14	"acute lower respiratory infection" or ALRI	74
#15	"lower respiratory tract illness" or LRTI	247
#16	Viral Bronchiolitis	328
#17	Viral Pneumonia	691
#18	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	3 612
#19	heart disease or heart disease*	46 938
#20	cardiac disease or cardiac disease*	21 355
#21	(heart or cardiac) and (disease or disease* or defect or defect* or failure or fail* or malformation or malform*)	68 752
#22	congenital heart defects	1 009
#23	congenital heart disease or chd	4 367
#24	hemodynamically significant	342
#25	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24	69 302
#26	#7 and #18 and #25	125
Data ostatniego przeszukania: 21 marca 2018 r.		

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	'synagis'/exp OR synagis	2 559
#2	'palivizumab'/exp OR palivizumab	2 635
#3	'medi 493'/exp OR 'medi 493' OR (medi AND 493)	2 682
#4	(monoclonal OR passive) AND ('antibody'/exp OR antibody OR 'antibodies'/exp OR antibodies OR antibody*)	319 108
#5	'immunoprophylaxis'/exp OR immunoprophylaxis OR immunoprophyla*	6 377
#6	'passive immunization'/exp OR 'passive immunization' OR (passive AND ('immunization'/exp OR immunization))	18 719
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	332 723
#8	'respiratory syncytial virus'/exp OR 'respiratory syncytial virus' OR (respiratory AND syncytial AND ('virus'/exp OR virus))	20 127
#9	RSV	13 710
#10	rs AND ('virus'/exp OR virus OR 'viruses'/exp OR viruses)	3 573
#11	'respiratory syncytial pneumovirus'/exp OR 'respiratory syncytial pneumovirus'	15 721
#12	'chimpanzee coryza agent'	2
#13	'severe respiratory tract infection'	56
#14	'acute lower respiratory infection'/exp OR 'acute lower respiratory infection' OR alri	568
#15	'lower respiratory tract illness' OR lrti	1 787
#16	'viral bronchiolitis'/exp OR 'viral bronchiolitis'	1 619
#17	'viral pneumonia'	1 383
#18	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	31 100
#19	'heart disease'/exp OR 'heart disease' OR 'heart disease**'	1 780 072
#20	'cardiac disease'/exp OR 'cardiac disease' OR 'cardiac disease**'	1 738 044
#21	('heart'/exp OR heart OR cardiac) AND ('disease'/exp OR disease OR disease* OR defect OR defect* OR 'failure'/exp OR failure OR fail* OR 'malformation'/exp OR malformation OR malform*)	2 261 721
#22	'congenital heart disease'/exp OR 'congenital heart disease' OR chd	193 105
#23	'hemodynamically significant'	2 986
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	2 479 547
#25	#7 AND #18 AND #24	582
Data ostatniego przeszukania: 21 marca 2018 r.		

Tabela 43.
Wyniki wyszukiwania stron agencji rządowych i stron producentów.

Źródło informacji medycznej	Wyniki wyszukiwania (włączono)
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)	
ClinicalTrials.gov	Synagis OR Palivizumab Congenital Heart Disease OR heart defect: 4 (2)
FDA	Synagis: 21 (1)
EMA	Synagis: 12 (2)
NICE	Synagis: 1 (0)
AbbVie https://www.abbvie.com/our-science/clinical-trials/clinical-trials-data-and-information-sharing/clinical-study-report-csr-synopses/palivizumab-synagis.html	Synagis: 9 (0) Palivizumab: 9 (0)
MedImmune^a	Synagis: 0 Palivizumab: 0
AstraZeneca http://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/	Synagis: 5 (0) Palivizumab: 11 (0)

a) Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej

14.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

14.2.1. Charakterystyka badań klinicznych

14.2.1.1. Randomizowane próby kliniczne

Feltes 2003 [7, 8]			
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PLV u niemowląt i dzieci z HSCHD.			
Kryteria włączenia			
1) Dzieci w wieku ≤24 mies.; 2) Udokumentowana HSCHD; 3) CHD nieoperowana lub po częściowej korekcji.			
Kryteria wykluczenia			
1) Niestabilny stan serca lub układu oddechowego, włączając ciężkie wady nierokujące przeżycia lub wymagające transplantacji serca; 2) Hospitalizacja, chyba że przewidywano opuszczenie szpitala w ciągu 21 dni; 3) Operacja w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; 4) Wymagana mechaniczna wentylacja, pozaustrojowe utlenowanie krwi; 5) Utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wsparcie układu oddechowego lub serca; 6) Inne towarzyszące nieprawidłowości niesercowe lub niewydolność organów, rokujące przeżyciem <6 mies. lub niestabilne nieprawidłowości w funkcjonowaniu organów; 7) Infekcja HIV; 8) Ostra infekcja RSV lub inna ostra infekcja lub choroba; 9) Wcześniejsze stosowanie PLV lub innego przeciwciała monoklonalnego; 10) Przyjmowanie substancji będących w trakcie badań klinicznych w ciągu ostatnich 3 mies.; 11) Uczestnictwo w badaniu dotyczącym innego leku lub czynnika biologicznego; 12) Przyjmowanie immunoglobuliny podawanej dożylnie (IGIV), np. RSV-IG (RespiGam), w ciągu 3 mies. przed randomizacją, lub przewidywana konieczność stosowania IGIV, RSV-IG lub PLV (w sposób niezaślepiony) w trakcie trwania badania; 13) Mały ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej bez komplikacji, przetrwały przewód tętniczy.			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	PLV	PLC	
Liczebność grup	639	648	
Płeć żeńska [%]	45,4	46,9	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	6,8 (0,2)	6,5 (0,2)	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	38,5 (0,1)	38,5 (0,1)	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	3,1 (<0,1)	3,1 (<0,1)	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	53	53
	Niesinicze	47	47
	Brak		
Korekcja CHD [%]	Częściowa	bd	bd
	Całkowita		
Interwencja			
Schemat leczenia	PLV vs. PLC		
Dawkowanie	PLV: 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, 5 dawek PLC: tak samo wyglądające i taka sama objętość jak PLV, podawane domięśniowo co 30 dni, 5 dawek		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	150 dni		

Feltes 2003 [7, 8]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Randomizacja	Tak, metodą komputerową
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Tak, podwójne
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	PLV: 28/639 (4) ^c – zgon ^d (19/639), utrata z okresu follow-up (4/639), wycofanie zgody (5/639); Placebo: 29/648 (4) ^c – zgon ^d (22/648), utrata z okresu follow-up (3/648), wycofanie zgody (4/648).
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	System COSTART
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	MedImmune Inc.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rz. PK: hospitalizacje związane z RSV; Pozostałe PK: czas trwania hospitalizacji związanych z RSV, hospitalizacje związane z RSV wymagające podaży tlenu, hospitalizacje związane z RSV, wymagające przyjęcia na OIOM, hospitalizacje związane z RSV, wymagające stosowania mechanicznej wentylacji, bezpieczeństwo.

a) W grupie PLV N = 542, w grupie placebo N = 567;

b) W grupie PLV N = 622, w grupie placebo N = 643;

c) Zaplanowane 5 dawek otrzymało 93% dzieci z grupy PLV oraz 91,8% z grupy placebo;

d) z wykluczeniem pacjentów, którzy osiągnęli I-rz. PK (n = 2 w grupie PLV; n = 5 w grupie placebo).

14.2.1.2. Badania eksperymentalne bez randomizacji

Turti 2012 [10, 11]	
Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie fazy 2–3, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PLV u dzieci z grupy wysokiego ryzyka infekcji RSV w sezonie 2009/2010.	
Kryteria włączenia	
1) Pacjenci ≤6 m.ż., urodzeni ≤35 tyg. ciąży i/lub pacjenci ≤24 m.ż z BPD wymagającą leczenia w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania i/lub pacjenci ≤24 m.ż z HSCHD (siniczą lub niesiniczą) nieoperowani lub z częściową korektą wady serca. W przypadku pacjentów z niesiniczną wadą serca kryterium włączenia była konieczność codziennego leczenia lub towarzyszące nadciśnienie płucne	
Kryteria wykluczenia	
1) Hospitalizacja lub mechaniczna wentylacja w czasie włączania do badania; 2) Przewidywany czas przeżycia <6 mies.; 3) Aktywna choroba uk. oddechowego, lub inna infekcja; 4) Zdiagnozowana niewydolność nerek lub wątroby; 5) Napady drgawek (inne niż niemowlęce) w wywiadzie; 6) Niestabilne zaburzenia neurologiczne; 7) Stosowanie PLV w przeszłości.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	PLV ^a
Liczebność grup	100
Płeć żeńska [%]	52
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	8,2 (6,3)
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	33,4 (5,1)

Turti 2012 [10, 11]		
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	2,1 (1,0)	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	32 ^b
	Niesinicze	68 ^b
Korekcja CHD [%]	Brak / Częściowa	100 ^b
	Całkowita	0
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	15 mg/kg m.c. im co 30 (±5) dni, Rzeczywista liczba przyjętych dawek: 1–5	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	Sk: do 30 dni po podaniu ostatniej dawki PLV Bp: do 100 dni po podaniu ostatniej dawki PLV	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID	
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	
Metoda analizy wyników	mITT – pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę PLV	
Utrata z badania (%)	6/100 (6%) – AE (1/100), wycofanie zgody (5/100)	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 13.0	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Rosja)	
Sponsor badania	Abbott	
Oceniane punkty końcowe	I-rz. PK: hospitalizacje oraz zgony związane z RSV oceniane do 30 dni od ostatniej dawki PLV. Pozostałe: długość hospitalizacji z powodu RSV, suplementacja tlenem, mechaniczna wentylacja, hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM, bezpieczeństwo.	

a) w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono podgrupę pacjentów z HSCHD (n=41);

b) informacja dot. podgrupy pacjentów z HSCHD (n=41).

14.2.2. Charakterystyka badań w rzeczywistej praktyce klinicznej

14.2.2.1. Badania RWD umożliwiające porównanie PLV vs brak profilaktyki

Chiu 2018 [12]			
Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności PLV stosowanego u niemowląt i dzieci z HSCHD			
Kryteria włączenia			
1) Dzieci w wieku <1 roku; 2) Udokumentowana HSCHD zdefiniowana jako: siniczne CHD przed całkowitą korekcją lub po całkowitej korekcji, ale z resztkową sinicą lub objawami niewydolności serca; lub niesiniczne CHD z objawami niewydolności serca; zarówno przez jak i po całkowitej korekcji			
Kryteria wykluczenia			
bd			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	PLV	Brak profilaktyki	
Liczebność grup	705	705	
Płeć żeńska [%]	48	47	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD) ^a	1,0 (1,3)	1,1 (1,3)	
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	bd	bd	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	bd	
Rodzaj CHD [%]	Siniczne	44	43
	Niesiniczne	56	57
Korekcja CHD [%]	Brak		
	Częściowa	bd	bd
	Całkowita		
Interwencja			
Schemat leczenia	PLV		
Dawkowanie	PLV 15 mg/kg m.c. co min. 4 tyg., przewidywane 6 dawek, średnia rzeczywista liczba przyjętych dawek: 3,9		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	Do ukończenia 1 roku życia (średnio 332 dni)		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIIC		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	Analizowano tylko pacjentów z okresem obserwacji ≥6 mies.		
Utrata z badania (%)	bd		
Metody implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Tajwan)		

Chiu 2018 [12]		
Sponsor badania	Taiwan Society of Pediatric Cardiology	
Oceniane punkty końcowe	Częstość hospitalizacji, częstość hospitalizacji wymagających przyjęcia na OIOM, czas trwania hospitalizacji	
a) wiek w momencie diagnozy HSCHD.		
Harris 2011 [14]		
Jednoośrodkowe badanie zaprojektowane w celu oceny oszczędności kosztów i efektywności kosztowej leczenia PLV u dzieci z CHD w Kanadyjskim Centrum Opieki (dane z okresu 2003-2007 dla dzieci objętych profilaktyką w porównaniu do grupy historycznej, dla której profilaktyka nie była dostępna w latach 1998-2003).		
Kryteria włączenia		
1) Udokumentowana HSCHD; 2) Wiek ciążowy ≥ 36 tyg.; 3) Wiek pacjentów < 2 lata w momencie rozpoczęcia sezonu RSV; 4) Zdiagnozowane CHD przed diagnozą RSV; 5) Przyjmowanie odpowiednich miesięcznych dawek PLV (dotyczy pacjentów z grupy PLV)		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	PLV	Brak profilaktyki
Liczebność grup	292	412
Płeć żeńska [%]	bd	bd
Średni wiek pacjentów w mies. (SD) ^a	bd	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	bd	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	bd
Rodzaj CHD [%]	Siniczne	bd
	Niesiniczne	bd
Korekcja CHD [%]	Brak	
	Częściowa	bd
	Całkowita	bd
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV vs brak profilaktyki	
Dawkowanie	Średnia rzeczywista liczba przyjętych dawek: 4,5	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIIE	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	

Harris 2011 [14]	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Kanada)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Liczba hospitalizacji, liczba hospitalizacji wymagających przyjęcia na OIOM, czas trwania hospitalizacji, zgony.
Human 2010 [15]	
Retrospektywna analiza kosztów hospitalizacji dzieci objętych profilaktyką PLV (w okresie 2003–2007 r.) w porównaniu do populacji dzieci spełniających kryteria terapii PLV, dla których terapia nie była dostępna (okres 1998–2003).	
Kryteria włączenia	
1) Dzieci w wieku <2 r.ż.; 2) Zdiagnozowane HSCHD	
Kryteria wykluczenia	
bd	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	CHD
Liczebność grup	bd
Płeć żeńska [%]	bd
Średni wiek pacjentów w mies. [zakres]	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd
Rodzaj CHD [%]	
Sinicze	bd
Niesinicze	
Korekcja CHD [%]	
Brak	bd
Częściowa	
Całkowita	
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV
Dawkowanie	bd
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIIE
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd

Human 2010 [15]		
Lokalizacja badania	Kanada	
Sponsor badania	bd	
Oceniane punkty końcowe	Ilość hospitalizacji, koszt hospitalizacji	
CIVIC [13]		
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie epidemiologiczne zaprojektowane w celu określenia częstości hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń dróg oddechowych u dzieci w wieku <24 miesięcy z HSCHD.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≤24 mies.; 2) Udokumentowane HSCHD.		
Kryteria wykluczenia		
1) Pacjenci z koinfekcją HIV; 2) Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; 3) Pacjenci, u których ostre zakażenie dróg oddechowych rozwinęło się podczas przyjęcia do szpitala z jakiegokolwiek innej przyczyny (np. okres po operacji serca).		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	HSCHD	
Liczebność grup	2613	
Płeć żeńska [%]	44	
Średni wiek pacjentów w mies.	6,7	
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	38 [25-43]	
Średnia masa urodzeniowa w kg [zakres]	2,9 [0,6-5,1]	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd
	Niesinicze	
Korekcja CHD [%]	Brak	
	Częściowa	bd
	Całkowita	
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	Średnia 142,5 dnia	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	

CIVIC [13]		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	
Sponsor badania	bd	
Oceniane punkty końcowe	Liczba hospitalizacji, liczba hospitalizacji wymagająca przyjęcia na OIOM, długość trwania hospitalizacji w dniach, zgony	
NCT01075178 [16, 17]		
Retrospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena bezpieczeństwa PLV stosowanego u niemowląt i dzieci z HSCHD.		
Kryteria włączenia		
1) Udokumentowana istotna hemodynamicznie CHD; 2) CHD nieoperowana lub po częściowej korekcji; 3) Przyjęcie co najmniej 1 dawki PLV w sezonie zakażeń RSV od września do końca kwietnia (grupa PLV) lub spełnienie warunków do profilaktyki PLV (kontrola); 4) Wiek <24 mies. w chwili przyjęcia pierwszej dawki PLV lub <32 mies. w momencie zakończenia sezonu zakażeń RSV, w trakcie którego pacjenci mogliby otrzymać PLV (kontrola); 5) Uzyskanie świadomej zgody od rodziców lub opiekunów.		
Kryteria wykluczenia		
1) Przeciwwskazania do przyjmowania PLV; 2) Całkowita korekcja CHD; 3) Uprzednie przyjmowanie PLV przed dopuszczeniem do obrotu w populacji dzieci z CHD (grupa PLV), lub uprzednie przyjęcie PLV w jakimkolwiek czasie (kontrola); 4) Włączenie do badania w poprzednim sezonie zakażeń RSV; 5) Mały ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej bez kompl kacji lub przetrwały przewód tętniczy.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	PLV	Brak profilaktyki
Liczebność grup	1018 ^a	1018 ^a
Płeć żeńska [%]	43	46
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	5,4 (4,9)	5,4 (5,1)
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	bd	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	bd
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	48
	Niesinicze	52
	Brak	48
Korekcja CHD [%]	Częściowa	52
	Całkowita	0
		48
		52
		<1
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV vs brak profilaktyki	
Dawkowanie	bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	8 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIIC	
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority	
Metoda analizy wyników	bd	

NCT01075178 [16, 17]	
Utrata z badania, n/N (%)	PLV: 9/1018 (0,9%) – brak danych ze względu na zamknięcie ośrodka (3/1018), wykluczenie dopasowanego pacjenta z grupy kontrolnej (6/1018); Brak profilaktyki: 9/1018 (0,9%) – zgon (2/1018), brak danych ze względu na zamknięcie ośrodka (4/1018), wykluczenie dopasowanego pacjenta z grupy paliwizumabu (3/1018)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 12.1
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Norwegia, Polska, Słowenia, Hiszpania, UK)
Sponsor badania	Abbott
Oceniane punkty końcowe	I-rz. PK: odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka infekcja, ciężka arytmia i/lub zgon; odsetek ciężkich infekcji, odsetek ciężkiej arytmii, odsetek zgonów raportowane niezależnie; Pozostałe PK: SAE.

a) w charakterystyce populacji uwzględniono 1009 pacjentów z grupy paliwizumabu oraz 1009 z grupy niestosującej profilaktyki.

Ozyurt 2015 [18]			
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie zaprojektowane w celu określenia częstości hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych u dzieci w wieku ≤ 24 mies. z CHD.			
Kryteria włączenia			
1) Wiek < 24 mies.; 2) Udokumentowane CHD.			
Kryteria wykluczenia			
bd			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	CHD (+PLV)	CHD (-PLV) ≤ 12 mies.	CHD (-PLV) 12–24 mies.
Liczebność grup	91	52	44
Płeć żeńska [%]	51	54	36
Średni wiek pacjentów w mies.	4,9 (3,1)	6,9 (3,7)	17,5 (2,8)
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	bd	bd	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	bd	bd
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	15	8
	Niesinicze	bd	bd
	Brak		
Korekcja CHD [%]	Częściowa	bd	bd
	Całkowita		
Interwencja			
Schemat leczenia	PLV vs brak profilaktyki		
Dawkowanie	15 mg/kg m.c., 5 dawek, Rzeczywista liczba przyjętych dawek: 1–5		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	bd		

Ozyurt 2015 [18]		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIID	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Turcja)	
Sponsor badania	bd	
Oceniane punkty końcowe	Liczba i długość hospitalizacji z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych, liczba i długość hospitalizacji na OIOM.	
SINERGY [20]		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie epidemiologiczne zaprojektowane w celu określenia częstości i typu chorób układu oddechowego występujących u dzieci z HSCHD w ciągu pierwszych 2 lat życia.		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 24 mies.; 2) Udokumentowane HSCHD; 3) Urodzeni od 31 grudnia 2007 do 31 grudnia 2012; 4) Zgoda na uczestnictwo w badaniu.		
Kryteria wykluczenia		
1) Pacjenci z koinfekcją HIV; 2) Obecność zmian przednowotworowych		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	HSCHD	
Liczebność grup	420	
Płeć żeńska [%]	52	
Średni wiek pacjentów w mies.	Bd	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	37,9 (2,4)	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	2,9 (0,6)	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd
	Niesinicze	
Korekcja CHD [%]	Brak	18
	Częściowa	bd
	Całkowita	46
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV vs brak profilaktyki	
Dawkowanie	Rzeczywista liczba przyjętych dawek (mediana): 9	
Kointerwencje	Szczepienie DTP, szczepienie przeciwko <i>H. influenzae</i> typu B, szczepienie przeciwko pneumokokom, szczepienie przeciwko meningokokom	
Okres obserwacji	bd	

SINERGY [20]		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVC	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	W przypadku brakujących danych przeprowadzono wywiad z rodzicami pacjentów	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Włochy)	
Sponsor badania	AbbVie	
Oceniane punkty końcowe	Częstość hospitalizacji i specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych	
Saji 2008 [19]		
Wieloośrodkowe badanie rejestrowe mające na celu porównanie okresu przed i po wprowadzeniu rekomendacji stosowania PLV u dzieci z CHD.		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci z CHD w wieku < 24 miesięcy w momencie rozpoczęcia sezonu RSV		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji^a		
Cecha populacji	Pre^b	Post^c
Liczebność grup	5882	4918
Płeć żeńska [%]	bd	bd
Średni wiek pacjentów w mies.	bd	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	bd	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	bd
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd
	Niesinicze	bd
Korekcja CHD [%]	Brak	bd
	Częściowa	bd
	Całkowita	bd
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV vs brak profilaktyki	
Dawkowanie	bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	6 mies.	

Saji 2008 [19]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIIE
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Liczba hospitalizacji, długość trwania hospitalizacji określona przedziałem, konieczność podawania tlenu, zgon

- a) w publikacji nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk populacji;
 b) 1777/5882 pacjentów spełniało kryteria włączenia;
 c) 1465/4918 pacjentów spełniało kryteria włączenia.

Soraiz 2017 [21]		
Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena skuteczności profilaktyki PLV w populacji dzieci <12 mies. z zdiagnozowanym HSCHD (dane z okresu 2014–2016 dla dzieci objętych profilaktyką i okresu 2007–2009 dla dzieci nieleczonych PLV).		
Kryteria włączenia		
1) Dzieci w wieku <12 mies. 2) Zdiagnozowane HSCHD.		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	PLV	Brak profilaktyki
Liczebność grup	53	50
Płeć żeńska [%]	49	34
Średni wiek pacjentów w mies. [zakres]	bd	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	39,0 (1,3)	39,0 (1,7)
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	3,2 (0,5)	3,1 (0,6)
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd
	Niesinicze	bd
Korekcja CHD [%]	Brak	66
	Częściowa	34
	Całkowita	0
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	bd	
Kointerwencje	bd	

Soraiz 2017 [21]	
Okres obserwacji	2 lata
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIIC
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Argentyna)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Długość hospitalizacji, hospitalizacje z powodu infekcji dróg oddechowych, hospitalizacje z powodu infekcji dróg oddechowych związane z RSV, konieczność mechanicznej wentylacji, zgony

14.2.2.2. Badania RWD bez grupy kontrolnej

Abusulaiman 2012 [22]		
Obserwacyjne badanie prospektywne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii PLV w populacji dzieci z grupy wysokiego ryzyka i zdiagnozowanym CHD w okresie 2010/2011.		
Kryteria włączenia		
1) Dzieci w wieku <2 lat; 2) Zdiagnozowane CHD.		
Kryteria wykluczenia		
1) Zakażenie RSV; 2) Brak zgody na resuscytację (DNR) 3) Operacyjna korekcja CHD; 4) Brak zgody na uczestnictwo w badaniu; 5) Zgon.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	CHD	
Liczebność grup	52 ^a	
Płeć żeńska [%]	56	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd	
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	bd	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	52
	Niesinicze	48
Korekcja CHD [%]	Brak	100
	Częściowa	0
	Całkowita	0
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	

Abusulaiman 2012 [22]	
Dawkowanie	15 mg/kg m.c. 1 raz w miesiącu, rzeczywista liczba przyjętych dawek: 2–5
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Zatoka Perska (bd nt. ilości ośrodków uczestniczących w badaniu)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Ilość hospitalizacji, długość hospitalizacji, przyjęcia na OIOM

a) 9/61 zakwalifikowanych pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia do badania.

Alexander 2012 [23]		
Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą porównawczą mające na celu weryfikację efektywności immunoprophylaktyki w populacji dzieci ≤12 mies. z objawową chorobą serca.		
Kryteria włączenia		
1) Dzieci w wieku ≤12 mies.; 2) Zdiagnozowana objawowa choroba serca (zdefiniowana jako: HSCHD, nadciśnienie płucne, kardiomiopatia rozstrzeniowa lub hipertroficzna).		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	2008-2009	2005-2007
Liczebność grup	117	12
Płeć żeńska [%]	bd	bd
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd	bd
Średni wiek ciąży w tyg. [zakres]	bd	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	bd
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd
	Niesinicze	bd
Korekcja CHD [%]	Brak	
	Częściowa	bd
	Całkowita	bd

Alexander 2012 [23]	
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV w ramach szpitalnego programu profilaktycznego vs PLV „ad hoc”
Dawkowanie	Rzeczywista liczba przyjętych dawek w ramach programu (mediana): 4 Rzeczywista liczba przyjętych dawek „ad hoc” (mediana): 1-2
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	24 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMI	IIIC
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Australia)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji, odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji na OIOM, długość hospitalizacji, AE

W analizie uwzględniono wyłącznie dane zebrane w czasie trwania szpitalnego programu profilaktyki.

Butt 2014 [24]		
Jednośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem była ocena skuteczności terapii PLV w okresie 2003–2009.		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci w wieku 0–18 lat. 2) Pacjenci z CHD hospitalizowani z powodu infekcji RSV		
Kryteria wykluczenia		
1) Zakażenie RSV nie było powodem przyjęcia do szpitala.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	CHD ≤2 r.ż.	
Liczebność grup	24 ^a	
Płeć żeńska [%]	54,2	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	7,5 (7,1)	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	37,4 (2,2)	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	2,9 (0,6)	
Rodzaj CHD [%]	Siniczne	8,3
	Niesiniczne	91,7
	Brak	100
Korekcja CHD [%]	Częściowa	bd
	Całkowita	bd

Butt 2014 [24]	
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV
Dawkowanie	bd
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Kanada)
Sponsor badania	brak
Oceniane punkty końcowe	Ilość hospitalizacji, długość hospitalizacji, długość pobytu na OIOM, konieczność mechanicznej wentylacji

a) Charakterystyka dotyczy pacjentów z HSCHD (n=24). W niniejszej analizie wzięto pod uwagę pacjentów, u których zastosowano profilaktykę PLV (n=4); autorzy badania raportowali dodatkowo ca kowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę PLV w ośrodku w analizowanym okresie (n=185).

CARESS [25, 26]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie rejestrowe obejmujące dzieci, u których zastosowano profilaktykę PLV w okresie 2005–2015.	
Kryteria włączenia	
1) Pacjenci pediatryczni, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę PLV; 2) Udokumentowane BPD/CLD, HSCHD (zdefiniowane jako nieskorygowana lub po zabiegu paliatywnym sinicza lub niesinicza wada serca z udokumentowanym naciśnieniem płucnym lub/i koniecznością codziennego podawania leków) wcześniactwo (≤ 35 tyg.) lub inny czynnik ryzyka np. wrodzone wady dróg oddechowych, zaburzenia nerwowo-mięśniowe; 3) Zgoda opiekunów na udział w badaniu.	
Kryteria wykluczenia	
1) PLV podany w ramach badania klinicznego; 2) Brak możliwości porozumienia się z opiekunem dziecka w języku angielskim lub francuskim.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	HSCHD (≤ 12 mies.)^a
Liczebność grup	1380
Płeć żeńska [%]	47
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	4,2 (2,9)
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	38,1 (2,6)
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	3,0 (0,8)
Rodzaj CHD [%]	
Sinicze	
Niesinicze	bd

CARESS [25, 26]	
Korekcja CHD [%]	Brak
	Częściowa
	Całkowita
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV
Dawkowanie	Rzeczywista liczba przyjętych dawek: 1–8
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	Do 30 dni po podaniu ostatniej dawki PLV
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)
Sponsor badania	Abbvie
Oceniane punkty końcowe	I-rz. PK: hospitalizacje związane z chorobami uk. oddechowego, hospitalizacje związane z RSV.
a) do rejestru CARESS włączano wszystkich pacjentów pediatrycznych; z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie uwzględniono podgrupę pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę PLV w pierwszym roku życia.	
Castillo 2016 [27]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność PLV u dzieci należących do grupy wysokiego ryzyka ciężkiej choroby RSV w okresie 2011–2013.	
Kryteria włączenia	
1) Udokumentowane wcześniactwo (≤ 35 tyg.), BDP lub HSCHD; 2) pierwsza dawka PLV podana co najmniej 2 tyg. przed skriningiem; 3) Zgoda opiekuna na udział w badaniu.	
Kryteria wykluczenia	
-	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	PLV^a
Liczebność grup	458
Płeć żeńska [%]	48
Mediana wieku pacjentów w mies. [IQR]	1,8 [1,0–3,3]
Mediana wieku ciążowego w tyg. [IQR]	31 [28–32]
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	1,3 (0,5)
Rodzaj CHD [%]	Sinicze
	Niesinicze
	bd

Castillo 2016 [27]	
Korekcja CHD [%]	Brak
	Częściowa
	Całkowita
bd	
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV
Dawkowanie	1 dawka co 30 (\pm 5) dni , max. 5 dawek, średnia rzeczywista liczba dawek (SD): 3,8 (1,3)
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	1 rok
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	nd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	61/464 (13%) – utrata z okresu follow-up (43/464), wycofanie zgody (6/464), zgon (3/364), inne (9/464)
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 16.0
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (kraje Ameryki Łacińskiej)
Sponsor badania	Abbvie Inc.
Oceniane punkty końcowe	Stopień przestrzegania zalecanego schematu profilaktyki, hospitalizacje z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych (związanych / niezwiązanych z RSV), bezpieczeństwo.

a) w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono podgrupę pacjentów z HSCHD (n=87);

FRAN-05-003 [29]	
Wieloośrodkowe, częściowo prospektywne badanie kohortowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PLV stosowanego we Francji w sezonie 2005/2006.	
Kryteria włączenia	
1) Pacjenci, u których po raz pierwszy zastosowano profilaktykę PLV w sezonie 2005/2006.	
Kryteria wykluczenia	
1) Brak zgody rodzica na udział w badaniu.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	HSCHD ^a
Liczebność grup	26
Płeć żeńska [%]	bd
Średni wiek pacjentów w mies.	8,6
Średni wiek ciążowy w tyg.	37
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd

FRAN-05-003 [29]		
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd
	Niesinicze	
Korekcja CHD [%]	Brak / Częściowa	bd
	Całkowita	
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie, średnia	Rzeczywista liczba przyjętych dawek: 4,6	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVB	
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	1/26 (4)	
Metody implementacji danych utraconych	nd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, (Francja)	
Sponsor badania	Abbott Laboratories	
Oceniane punkty końcowe	Hospitalizacje, zgony, bezpieczeństwo.	

a) do badania włączano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę PLV; z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie uwzględniono podgrupę pacjentów z HSCHD; w związku z tym, że autorzy badania podkreślili iż wskazaniem do stosowania PLV jest wcześniactwo lub HSCHD, dokonano założenia, że wszyscy pacjenci z ośrodków kardiologii/pulmonologii dziecięcej należą do populacji HSCHD.

German SYNAGIS Registry [30, 31]	
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne przeprowadzone w okresie 2002–2016, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii PLV w populacji dzieci wysokiego ryzyka.	
Kryteria włączenia	
1) Wiek ciążowy ≤ 35 tyg. i < 6 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu RSV; 2) Pacjenci < 2 r.ż. leczeni z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 mies.; 3) Pacjenci < 2 r.ż. ze zdiagnozowanym HSCHD. 4) Skierowanie na leczenie PLV	
Kryteria wykluczenia	
1) Nadwrażliwość na paliwizumab lub którykolwiek składnik preparatu lub inne rodzaje humanizowanych przeciwciał monoklonalnych.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	PLV
Liczebność grup	29 468 ^a
Płeć żeńska [%]	46
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd

German SYNAGIS Registry [30, 31]	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd
Rodzaj CHD [%]	Sinicze
	Niesinicze
Korekcja CHD [%]	Brak
	Częściowa
	Całkowita
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV
Dawkowanie	Rzeczywista liczba przyjętych dawek (mediana [zakres]): 5 [1–12]
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Hospitalizacje związane z RSV, działania niepożądane

a) 32–35% pacjentów ze zdiagnozowanym CHD; 13–14,1% pacjentów ze zdiagnozowanym HSCHD

Granbom 2014 [32]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu oceny stopnia przestrzegania wytycznych profilaktyki RSV u dzieci z CHD w Szwecji w sezonie 2010/2011 oraz 2011/2012.	
Kryteria włączenia	
1) Zdiagnozowana CHD; 2) Pacjenci, którzy otrzymali profilaktykę PLV; 3) Zgoda rodzica na udział w badaniu.	
Kryteria wykluczenia	
-	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	CHD ^a
Liczebność grup	219
Płeć żeńska [%]	bd
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd

Granbom 2014 [32]		
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd
	Niesinicze	
Korekcja CHD [%]	Brak	
	Częściowa	bd
	Całkowita	
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	15 mg/kg m.c. co mies., średnia rzeczywista liczba przyjętych dawek: 3,97	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVB	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Szwecja)	
Sponsor badania	bd	
Oceniane punkty końcowe	Infekcje RSV, hospitalizacje, czas trwania hospitalizacji, opóźnienie zaplanowanej operacji z powodu infekcji, konieczność mechanicznego wspomaganie oddechu lub zastosowania CPAP, konieczność podania tlenu.	
a) z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie nie uwzględniono zaraportowanych w badaniu pacjentów ze Szwedzkiego Narodowego Rejestru Hospitalizacji (ang. <i>Swedish National Inpatient Registry</i>) z powodu braku informacji nt. stosowanej profilaktyki RSV.		
Kim 2016 [33]		
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu określenia śmiertelności wśród dzieci z CHD, u których choroba RSV rozwinęła się pomimo stosowanej profilaktyki PLV w okresie 2009–2015.		
Kryteria włączenia		
1) Pacjenci z CHD, którzy otrzymali profilaktykę PLV.		
Kryteria wykluczenia		
-		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	HSCHD	
Liczebność grup	466	
Płeć żeńska [%]	49	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	2,9 (2,8)	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd	

Kim 2016 [33]		
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	42
	Niesinicze	58
Korekcja CHD [%]	Brak	
	Częściowa	bd
	Całkowita	
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	15 mg/kg m.c. im co 30 dni, do 5 dawek (październik–luty), Średnia rzeczywista liczba przyjętych dawek (SD): 3,7 (1,9)	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	Średnio 24,3 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IVB	
Testowana hipoteza wyjściowa	nd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Korea Płd.)	
Sponsor badania	Korean Pediatric Cardiology Society	
Oceniane punkty końcowe	Stopień przestrzegania zalecanego schematu profilaktyki, hospitalizacje związane z RSV, zgony.	
Krilov 2014 [34]		
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe oceniające wzrost ryzyka hospitalizacji u pacjentów, którzy nie otrzymali pełnej profilaktyki PLV włączonych do programu Medicaid w okresie 2003–2009.		
Kryteria włączenia		
1) Dzieci urodzone pomiędzy 1 maja, a 30 września w latach 2003–2008; 2) Wypis ze szpitala po urodzeniu przed 1 października; 3) Ciągłość ubezpieczenia od momentu narodzin do co najmniej 30 kwietnia; 3) ≥ 1 dawka PLV podana najwcześniej w sierpniu, ale przed końcem sezonu RSV; 4) Pacjenci wysokiego ryzyka (wcześniacy ≤ 34 tyg., CLD lub HSCHD).		
Kryteria wykluczenia		
-		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Profilaktyka niepełna (<5 dawek) ^a	Profilaktyka pełna (≥ 5 dawek) ^a
Liczebność grup	5615	2828
Płeć żeńska [%]	47	48
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	3,6 (1,3)	4,4 (1,8)

Krilov 2014 [34]	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd
Rodzaj CHD [%]	bd
Sinicze	bd
Niesinicze	bd
Korekcja CHD [%]	bd
Brak	bd
Częściowa	bd
Całkowita	bd
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV
Dawkowanie	Średnia rzeczywista liczba przyjętych dawek: 3,8 (profilaktyka niepełna); 6,3 (profilaktyka pełna)
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIID
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	bd
Oceniane punkty końcowe	Hospitalizacje, długość pobytu w szpitalu, konieczność mechanicznego wspomaganie oddechu lub podania tlenu.
a) w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono podgrupę pacjentów z HSCHD (606 pacjentów, którzy otrzymali niepełną profilaktykę PLV oraz 195 pacjentów, którzy otrzymali pełną profilaktykę PLV).	
Manzoni 2017 [35]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe przeprowadzone w celu określenia częstości hospitalizacji związanych z RSV u pacjentów, u których zastosowano profilaktykę PLV ze względu na wcześniactwo (grupa 1) lub inne wskazanie (grupa 2) w okresie 2001–2014.	
Kryteria włączenia	
1) Pacjenci pediatryczni, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę PLV; 2) Udokumentowane wcześniactwo (dzieci urodzone przed 35 tyg. ciąży), BPD, HSCHD, wrodzone wady dróg oddechowych, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i płucne, mukowiscydoza, zespół Downa.	
Kryteria wykluczenia	
bd	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	HSCHD ^a
Liczebność grup	1438

Manzoni 2017 [35]	
Płeć żeńska [%]	bd
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd
Rodzaj CHD [%]	Sinicze
	Niesinicze
Korekcja CHD [%]	Brak
	Częściowa
	Całkowita
Interwencja	
Schemat leczenia	PLV
Dawkowanie	15 mg/kg m.c. im co miesiąc, 5 dawek (listopad–marzec)
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada, Włochy)
Sponsor badania	Rejestr CARESS: Abbvie
Oceniane punkty końcowe	I-rz. PK: hospitalizacje związane z RSV. Pozostałe PK: czas do pierwszej hospitalizacji związanej z RSV.

a) badanie Manzoni 2017 przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów włączonych do rejestrów CARESS oraz *Torino-Verona Northern Italy Network Registry*; część z wyżej opisanych pacjentów uwzględniona więc została również w badaniu CARESS, obejmującym pacjentów włączonych do tego rejestru w okresie 2004–2015.

Palivizumab Outcomes Registry [28]
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie rejestrowe obejmujące dzieci, u których zastosowano profilaktykę PLV w okresie 2000–2004.
Kryteria włączenia
1) Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę PLV; 2) Zgoda opiekunów na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia
-

Palivizumab Outcomes Registry [28]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	CHD^a	
Liczebność grup	1500	
Płeć żeńska [%]	49	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd	
Średni wiek ciąży w tyg. (SD)	bd	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	29
	Niesinicze	71
	Brak	
Korekcja CHD [%]	Częściowa	bd
	Całkowita	
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>nd</i>	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	bd	
Oceniane punkty końcowe	Hospitalizacje związane z RSV, stopień przestrzegania schematu profilaktyki.	

a) do rejestru włączano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę PLV; z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie uwzględniono podgrupę pacjentów z CHD.

Resch 2016 [36]		
Jednośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem była ocena skuteczności terapii PLV w populacji dzieci z CHD.		
Kryteria włączenia		
1) Zdiagnozowane CHD; 2) Urodzeni od 1 stycznia 2004 do 31 grudnia 2008 r.		
Kryteria wykluczenia		
1) Zgon w okresie badania; 2) Przyjęcie do szpitala wyłącznie na operacje serca; 3) Utrata z okresu FU w ciągu pierwszych 3 lat życia; 4) Operacja przetrwałego przewodu tętniczego w okresie noworodkowym.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	CHD	
Liczebność grup	602 ^a	
Płeć żeńska [%]	47	
Średni wiek pacjentów w mies. [zakres]	bd	
Średni wiek ciąży w tyg. (SD)	bd	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	8,1
	Niesinicze	16,9
Korekcja CHD [%]	Brak	
	Częściowa	bd
	Całkowita	
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	bd	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	3 sezony RSV (listopad–kwiecień)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Austria)	
Sponsor badania	brak	
Oceniane punkty końcowe	Długość hospitalizacji, wiek w chwili hospitalizacji, konieczność podawania tlenu, długość podaży tlenu, ocena infekcji dolnych dróg oddechowych, przyjęcia na OIOM, długość pobytu na OIOM, długość mechanicznej wentylacji.	

a) 151/602 (25,1%) pacjentów z HSCHD

Saji 2005 [37]		
Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii PLV w populacji dzieci wysokiego ryzyka w sezonie 2002/2003.		
Kryteria włączenia		
1) Potwierdzone CHD. 2) Leczenie PLV		
Kryteria wykluczenia		
-		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	CHD	
Liczebność grup	108	
Płeć żeńska [%]	37	
Średni wiek pacjentów w mies. [zakres]	bd	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	bd	
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	25
	Niesinicze	bd
	Brak	
Korekcja CHD [%]	Częściowa	bd
	Całkowita	
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV	
Dawkowanie	Średnia rzeczywista liczba przyjętych dawek (SD): 3,0 (1,4)	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Utrata z badania (%)	bd	
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	nd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)	
Sponsor badania	bd	
Oceniane punkty końcowe	Czas podania pierwszej dawki i ilość iniekcji, działania niepożądane, efektywność terapii, ilość hospitalizacji.	

14.2.3. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Haerskjold 2016 / Haerskjold 2017 [42, 43]				
Retrospektywna analiza krajowych danych rejestrowych przeprowadzona w celu określenia wpływu PLV na występowanie chorób autoimmunologicznych (Haerskjold 2016) oraz AZS, astmy i alergicznego nieżytu nosa (Haerskjold 2017) u dzieci urodzonych w okresie 1999–2010 (Dania) oraz 2005–2010 (Szwecja).				
Kryteria włączenia				
1) Dzieci urodzone w okresie 1999–2010 (Dania) oraz 2005–2010 (Szwecja), które przeżyły ≥ 1 dzień po narodzinach. 2) Pacjenci, którzy: otrzymali receptę na PLV i/lub u których udokumentowano procedurę profilaktyki RSV z zastosowaniem PLV i/lub uczestniczyli w badaniu klinicznym i/lub otrzymali refundację zastosowanego PLV (dla populacji PLV).				
Kryteria wykluczenia				
Dla analizy <i>propensity score</i> (PS): 1) Dzieci, które otrzymały PLV w wieku ≥ 24 mies.; 2) Diagnoza choroby autoimmunologicznej w wieku ≤ 24 mies..				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	HSCHD		Ogółem	
	PLV	Brak profilaktyki	PLV	Brak profilaktyki
Liczebność grup	288 ^a	1559 ^b	1192 ^c	1 350 073
Płeć żeńska [%]	bd	bd	bd	bd
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	bd	bd	bd	bd
Średni wiek ciążowy w tyg. [zakres]	bd	bd	bd	bd
Masa ciała w kg [zakres]	bd	bd	bd	bd
Rodzaj CHD [%]	Sinicze	bd	bd	bd
	Niesinicze	bd	bd	bd
Korekcja CHD [%]	Brak	bd	bd	bd
	Częściowa	bd	bd	bd
	Całkowita	bd	bd	bd
Interwencja				
Schemat leczenia	PLV vs brak leczenia			
Dawkowanie	bd			
Kointerwencje	bd			
Okres obserwacji	Dania: do 11 lat Szwecja: do 6 lat			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC			
Testowana hipoteza wyjściowa	bd			
Metoda analizy wyników	bd			
Utrata z badania, (%)	bd			
Metody implementacji danych utraconych	nie implementowano			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd			

Haerskjold 2016 / Haerskjold 2017 [42, 43]		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Dania, Szwecja)	
Sponsor badania	AbbVie	
Oceniane punkty końcowe	Atopowe zapalenie skóry, astma, alergiczny nieżyt nosa, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń romieniowaty układowy, układowe zapalenia naczyń, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba Kawasaki, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, cukrzyca, celiakia, nieswoiste zapalenie jelit.	
a) w tym: 42 (15%) pacjentów z rejestru duńskiego, 246 (85%) pacjentów z rejestru szwedzkiego; b) w tym: 899 (58%) pacjentów z rejestru duńskiego, 660 (42%) pacjentów z rejestru szwedzkiego; c) w tym: 264 (22%) pacjentów z rejestru duńskiego, 928 (78%) pacjentów z rejestru szwedzkiego; d) w tym: 769 259 (57%) pacjentów z rejestru duńskiego, 580 814 (43%) pacjentów z rejestru szwedzkiego.		
Makari 2014 [44, 45]		
Randomizowane, wieloośrodkowe podwójnie zaślepienie badania fazy IV, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające bezpieczeństwo i immunogenność dwóch różnych postaci PLV (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 PLV, IGIV lub innych przeciwciał monoklonalnych anti-RSV w ciągu ostatnich 3 mies.; 2) Mechaniczna wentylacja podczas włączenia pacjenta do badania; 3) Zdiagnozowane CHD; 4) Oczekiwana długość życia <6 mies. 5) Ostra niewydolność oddechowa lub inne ostre zakażenie lub choroba; 5) Matka ze zdiagnozowanym zakażeniem HIV (wyjątek stanowią dzieci, które nie zostały zakażone tym wirusem).		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	PLV postać liofilizowana	PLV postać płynna
Liczebność grup	202	211
Płeć żeńska [%]	49	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)
Średnia masa urodzeniowa w kg (SD)	bd	bd
Odsetek dzieci z CLD/BPD [%]	12,9	16,6
Interwencja		
Schemat leczenia	PLV (w postaci liofilizowanej lub płynnej)	
Dawkowanie	PLV 15 mg/kg m.c. co 30 dni podczas trwania sezonu zakażeń RSV, 5 dawek	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	150 dni lub do momentu rozstrzygnięcia wszelkich SAE	
Metodyka		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	Nie testowano	
Randomizacja	Tak	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Tak, podwójne	

Makari 2014 [44, 45]	
Metoda analizy wyników	Bezpieczeństwo: mITT, z uwzględnieniem pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku Ocena ADA: mITT, z uwzględnieniem pacjentów, którzy przyjęli ≥ 2 dawki leku, od których pozyskano ≥ 1 próbkę krwi do analizy
Utrata z badania [%]	PLV postać liofilizowana: 6,9 PLV postać płynna: 7,5
Metody implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 10.1
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	MedImmune
Oceniane punkty końcowe	Bezpieczeństwo, reaktywność immunologiczna (poziom ADA)

ADA – przeciwciała przeciwko lekowi (An i-drug antibodies).

14.3. Szczegółowa ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

14.3.1. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 44.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność		Bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
			Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników				
Ryzyko	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Feltes 2003	Uzasadnienie	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją względem ośrodka i wady serca; 1:1.	Przydział prowadzony centralnie z wykorzystaniem IVRS.	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją, roztwory przygotowane przez zaślepionego farmaceutę w jednakowych strzykawkach	Nie opisano metodyki zaślepienia oceny wyników; przyjęcie pacjenta na oddział w wyniku subiektywnej oceny lekarza, który nie posiadał informacji na temat przydziału do grupy, błąd rozłożony równomiernie w obu grupach.	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją	Ocenę wyników przeprowadzał badacz, który nie był świadomy przydziału do grupy, nie opisano metody zaślepienia	Analiza ITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	Nie stwierdzono
Ryzyko	NJ	NJ	N	N	N	N	NJ	N	N	
Makari 2014	Uzasadnienie	Brak wystarczających informacji nt. procesu randomizacji	Brak wystarczających informacji	Badanie podwójnie zaślepienie, formułacje podane w identycznie wyglądających strzykawkach	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Badanie podwójnie zaślepienie, formułacje podane w identycznie wyglądających strzykawkach	Oceniający wyniki zostali zaślepieni	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy, brak informacji nt. metody implementacji danych utraconych	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań	Nie stwierdzono

14.3.2. Ocena wiarygodności badań bez randomizacji

Tabela 45.
Ocena wiarygodności w skali NOS.

NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE										
Badanie	Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks. 2)		Wyniki (maks. 3)			Łącznie (maks. 9 punktów)
Chiu 2018 [12]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9
Harris 2011 [14]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9
Human 2010	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6/9
Krilov 2014 [34]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9
NCT01075178 [16, 17]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9
Ozyurt 2015 [18]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9
Saji 2008 [19]	1	0	1	1	1	0	1	1	0	6/9
Soraiz 2017 [21]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9

14.3.3. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 46.
Ocena wiarygodności w skali NICE

Badanie	[10]	[13]	[20]	[23]	[24]	[25]	[27]	[30]	[35]	[22]	[32]	[33]	[28]	[37]	[29]	[36]	[42, 43]
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1
SUMA	6	7	6	5	5	7	7	7	7	4	7	6	7	5	5	5	7

14.3.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena wiarygodności ^a przeglądu systematycznego wg AMSTAR-2		
Andabaka 2013 [46]	T	T	N	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	N	T	Niska		
Checchia 2011 [47]	T	C ^b	N	C	T	T	N	C	C	T	N	N	N	N	T	N	N	T	Krytycznie niska
Diez-Domingo 2014 [48]	T	N	N	N	N	N	N	N	T	T	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Dunfield 2007 [49]	T	N	N	N	N	N	N	T	N	N	T	BM	BM	BM	N	T	BM	T	Krytycznie niska
Fenton 2004 [50]	T	N	N	C	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	N	Krytycznie niska
Homaira 2014 [51]	T	N	T	N	N	N	N	T	BBR	T	N	BM	BM	BM	T	T	BM	T	Krytycznie niska
Morris 2009 [52]	T	C	N	C	T	T	N	N	C	BBN	N	T	BBN	N	N	N	T	T	Krytycznie niska
Paes 2013 [53]	T	N	T	C	N	N	N	C	BBR	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Pons 2011 [54]	T	N	N	C	T	T	N	T	N	N	T	T	BM	N	N	T	N	T	Krytycznie niska
Simoes 2018 [55]	T	C	T	T	T	T	T	T	T	T	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Niska
Wang 2007, 2008 [56, 57]	T	C	N	C	T	T	T	T	T	T	T	BM	N	N	T	T	N	T	Krytycznie niska
Wegzyn 2014 [58]	T	N	N	C	T	N	N	C	N	N	N	T	BM	N	N	T	N	T	Krytycznie niska

b) Rating overall confidence: high, moderate, low, critically low.

c) Badanie sporządzone w oparciu o nieopublikowany protokół, opis badania wskazuje na kompletność informacji w nim zawartych.

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBR – brak badań randomizowanych; BBN – brak badań nierandomizowanych;

Jasno niebieski – domeny krytyczne (*ang. critical domain*)

14.4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

14.4.1. Szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu Feltes 2003

Tabela 47.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością $\geq 5\%$, raportowane w badaniu Feltes 2003

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	p
AE					
Infekcja górnych dróg oddechowych	303/639 (47,4)	299/648 (46,1)	1,03 [0,91; 1,15] 1,05 [0,85; 1,31]	nd	bd
Wada serca	216/639 (33,8)	231/648 (35,6)	0,95 [0,82; 1,10] 0,92 [0,73; 1,16]	nd	bd
Zapalenie ucha środkowego	117/639 (27,7)	197/648 (30,4)	0,91 [0,77; 1,08] 0,88 [0,69; 1,12]	nd	bd
Gorączka	173/639 (27,1)	155/648 (23,9)	1,13 [0,94; 1,36] 1,18 [0,92; 1,52]	nd	bd
Wysypka	163/639 (25,5)	175/648 (27,0)	0,94 [0,79; 1,13] 0,93 [0,72; 1,19]	nd	bd
Katar	151/639 (23,6)	165/648 (25,5)	0,93 [0,77; 1,12] 0,91 [0,70; 1,17]	nd	bd
Biegunka	124/639 (19,4)	123/648 (19,0)	1,02 [0,82; 1,28] 1,03 [0,78; 1,36]	nd	bd
Zapalenie żołądka i jelit	101/639 (15,8)	107/648 (16,5)	0,96 [0,75; 1,23] 0,95 [0,71; 1,28]	nd	bd
Wymioty	92/639 (14,4)	100/648 (15,4)	0,93 [0,72; 1,21] 0,92 [0,68; 1,25]	nd	bd
Ból	78/639 (12,2)	75/648 (11,6)	1,05 [0,78; 1,42] 1,06 [0,76; 1,49]	nd	bd
Kaszel	76/639 (11,9)	91/648 (14,0)	0,85 [0,64; 1,13] 0,83 [0,60; 1,15]	nd	bd
Zapalenie spojówek	72/639 (11,3)	60/648 (9,3)	1,22 [0,88; 1,68] 1,24 [0,87; 1,79]	nd	bd
Zakażenie RSV	58/639 (9,1)	86/648 (13,3)	0,68 [0,50; 0,94] 0,65 [0,46; 0,93]	nd	bd
Sinica	58/639 (9,1)	45/648 (6,9)	1,31 [0,90; 1,90] 1,34 [0,89; 2,01]	nd	bd
Nerwowość	56/639 (8,8)	73/648 (11,3)	0,78 [0,56; 1,08] 0,76 [0,52; 1,09]	nd	bd
Zapalenie płuc	48/639 (7,5)	64/648 (9,9)	0,76 [0,53; 1,09] 0,74 [0,50; 1,10]	nd	bd
Zaparcia	43/639 (6,7)	46/648 (7,1)	0,95 [0,63; 1,42] 0,94 [0,61; 1,45]	nd	bd
Infekcja wirusowa	41/639 (6,4)	48/648 (7,4)	0,87 [0,58; 1,30] 0,86 [0,56; 1,32]	nd	bd
Zapalenie gardła	40/639 (6,3)	52/648 (8,0)	0,78 [0,52; 1,16] 0,77 [0,50; 1,17]	nd	bd

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	p
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	40/639 (6,3)	39/648 (6,0)	1,04 [0,68; 1,59] 1,04 [0,66; 1,64]	nd	bd
Płyn w jamie opłucnej	36/639 (5,6)	42/648 (6,5)	0,87 [0,56; 1,34] 0,86 [0,54; 1,36]	nd	bd
Infekcja	36/639 (5,6)	19/648 (2,9)	1,92 [1,11; 3,31] 1,98 [1,12; 3,48]	NNH = 37 [20; 203]	bd
Zapalenie oskrzelików	34/639 (5,3)	47/648 (7,3)	0,73 [0,48; 1,12] 0,72 [0,46; 1,13]	nd	bd
Anemia	32/639 (5,0)	39/648 (6,0)	0,83 [0,53; 1,31] 0,82 [0,51; 1,33]	nd	bd
Świszczący oddech	32/639 (5,0)	33/648 (5,1)	0,98 [0,61; 1,58] 0,98 [0,60; 1,62]	nd	bd
Kandydoza jamy ustnej	31/639 (4,9)	48/648 (7,4)	0,65 [0,42; 1,02] 0,64 [0,40; 1,02]	nd	bd
Zastoinowa niewydolność serca	28/639 (4,4)	34/648 (5,2)	0,84 [0,51; 1,36] 0,83 [0,50; 1,38]	nd	bd
Niedotlenienie	22/639 (3,4)	35/648 (5,4)	0,64 [0,38; 1,07] 0,62 [0,36; 1,08]	nd	bd
SAE					
Sinica wśród pacjentów z sinicznymi wadami serca	20/339 (5,9)	14/343 (4,1)	1,45 [0,74; 2,81] 1,47 [0,73; 2,97]	nd	bd
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z sinicznymi wadami serca	203/339 (59,9)	230/343 (67,1)	0,89 [0,80; 1,001] 0,73 [0,54; 1,003]	nd	0,056
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z niesinicznymi wadami serca	151/300 (50,3)	179/305 (58,7)	0,86 [0,74; 0,99] 0,71 [0,52; 0,98]	NNT = 12 [7; 224]	0,041

14.5. Definicje punktów końcowych wykorzystane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 48.

Definicja punktu końcowego: hospitalizacji z powodu RSV (odsetek pacjentów)

Badanie	Opis
Alexander 2012	Hospitalizacje związane z infekcją RSV zdiagnozowaną za pomocą metod immunofluorescencyjnych, przeprowadzonych na wydzielinach z nosogardzieli.
Butt 2014	Hospitalizacje związane z infekcją RSV (pierwsze wskazanie) zdiagnozowaną za pomocą immunofluorescencji bezpośredniej, hodowli wirusów lub RT-PCR, przeprowadzonych na aspiracie lub wymazie z nosogardzieli.
CARESS	Hospitalizacje związane z układem oddechowym zdefiniowane jako objawowe przyjęcia z powodu głębokiego lub mokrego kaszlu, świszczącego oddechu, chrypki, stridoru lub duszności oraz z potwierdzoną infekcją RSV. Obecność zakażenia RSV badano testem enzymatycznym lub immunofluorescencyjnym, reakcją łańcuchową polimerazy lub hodowlą wirusową dla RSV z wymazu tylnego nosogardzieli, wyplączyn lub wydzielin.

Badanie	Opis
Feltes 2003	Hospitalizacja sercowa/oddechowa, podczas której stwierdzono dodatni wynik komercyjnie dostępnego testu na antygen RSV, który wykonany został w ciągu 48 godzin przed przyjęciem lub od przyjęcia do szpitala, lub zakażenie szpitalne RSV, podczas której pacjent hospitalizowany doświadczył obiektywnego pogorszenia stanu układu oddechowo-kръżeniowego z dodatnim wynikiem komercyjnie dostępnego testu na antygen RSV. Dodatkowo, wliczano również dzieci, które zmarły poza szpitalem z objawami, które mogły wykazywać związek z RSV.
Kim 2016	Zakażenie RSV potwierdzono poprzez za pomocą immunofluorescencji bezpośredniej, hodowli lub RT-PCR na wymazach lub aspiratach z nosogardzieli.
Krilov 2014	Hospitalizacje związane z RSV zdefiniowano kodami ICD-9-CM dla RSV (079.6); ostre zapalenie oskrzelików spowodowane RSV (466.11); zapalenie płuc spowodowane RSV (480.1), ostre zapalenie oskrzeli (466.0); ostre zapalenie oskrzelików spowodowane innymi organizmami zakaźnymi (466.19), wirusowe zapalenie płuc, nieokreślone (480.9); odoskrzelowe zapalenie płuc, organizm nieokreślony (485.xx); zapalenie płuc, organizm nieokreślony (486.xx).
Manzoni 2017	Hospitalizacje z powodu głębokiego lub mokrego kaszlu, świszczącego oddechu, chrypki, stridoru lub duszności. Zakażenie RSV potwierdzone testem enzymatycznym lub immunofluorescencyjnym, reakcją łańcuchową polimerazy lub pozytywną hodowlą wirusową dla RSV z wydzielin nosogardzieli. Dla każdego dziecka brano pod uwagę tylko pierwsze zdarzenie.
Ozyurt 2015	Zakażenie RSV potwierdzono za pomocą immunochromatografii, immunofluorescencji bezpośredniej, hemadsorpcji, hodowli w próbówce lub hodowli wirusowej w otoczce. Próbkę pobierano od każdego pacjenta, u którego stwierdzono LRTI, z nosogardzieli lub tchawicy.
Palivizumab Outcomes Registry	Hospitalizacje z potwierdzoną infekcją RSV za pomocą testu wybranego przez lekarza.
Resch 2016	Hospitalizacje związane z LRTI z dodatnim wynikiem testu na RSV. Zakażenie RSV potwierdzone testami z apiratów nosogardzieli przy użyciu testu RSV-ELISA.
Turti 2012	Hospitalizacje sercowe/oddechowe, podczas których stwierdzono dodatni wynik testu na antygen RSV oraz rozwój zakażenia RSV u pacjenta już hospitalizowanego lub zgon z powodu RSV w dowolnym punkcie czasowym od pierwszej dawki PLV do 30±5 dni po ostatniej dawce PLV. Zakażenie PLV powinno być potwierdzone w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala za pomocą testu immunochromatograficznego do wykrywania RSV (QuickStripe®). Płukanie jamy nosowo-gardłowej było preferowaną metodą pobierania próbek.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

Tabela 49.
Definicja punktu końcowego: hospitalizacji z powodu RSV wymagającej zwiększonego podawania tlenu (odsetek pacjentów lub liczba dni)

Badanie	Definicja PK
Feltes 2003	Liczba dni spędzonych w szpitalu z powodu RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu w przeliczeniu na 100 dzieci zrandomizowanych. Całkowitą liczbę dni hospitalizacji z powodu RSV, wymagających zwiększonego podawania tlenu dla dzieci, które chronicznie przyjmują tlen zostało określone na podstawie dni, w których zapotrzebowanie na tlen wzrosło powyżej ostatnio ustalonej wartości wyjściowej.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

Tabela 50.
Definicja punktu końcowego: hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM (odsetek pacjentów i/lub liczba dni)

Badanie	Definicja PK
Feltes 2003	Liczba dni spędzonych w szpitalu z powodu RSV wymagająca przyjęcia na OIOM w przeliczeniu na 100 dzieci zrandomizowanych. Dni liczono od momentu przyjęcia na OIOM do momentu wypisu z OIOM-u. Dodatkowo obliczano odsetek pacjentów, którzy zostali przyjęci do szpitala z powodu RSV oraz wymagali przyjęcia na OIOM.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

Tabela 51.

Definicja punktu końcowego: hospitalizacje z powodu RSV wymagające zastosowania wentylacji mechanicznej (odsetek pacjentów i/lub liczba dni)

Badanie	Definicja PK
Feltes 2003	Liczba dni spędzonych w szpitalu z powodu RSV, wymagająca zastosowania wentylacji mechanicznej w przeliczeniu na 100 dzieci zrandomizowanych. Dodatkowo obliczano odsetek pacjentów, którzy zostali przyjęci do szpitala z powodu RSV oraz wymagali zastosowania wentylacji mechanicznej.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

14.6. Badania w toku

Tabela 52.

Badania kliniczne w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy					
ClinicalTrialsRegister.eu					
Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy					
Data przeszukania: 21 marca 2018 r.					

14.7. Badania wykluczone z analizy

Tabela 53.

Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Abusamra 2012	Archives of Disease in Childhood. 2012;97:A521	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
2.	Afghani 2008	Pediatrics. 2008;121:868	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
3.	Andabaka 2013	Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;(4):CD006602.	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
4.	Andabaka 2013	Evidence-Based Child Health. 2013;8:2377-2379	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
5.	Banerji 2014	Can Respir J. 2014 May-Jun;21(3):185-9	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
6.	Bowen 2009	Value in Health. 2009;12:A118	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
7.	Cabezas 2015	European Journal of Hospital Pharmacy. 2015;22:A37	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
8.	Champ 2011	Journal of Managed Care Pharmacy. 2011;17:257	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
9.	Chan 2015	Value in Health. 2015;18:A228-A229	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
10.	Checchia 2017	Infectious Diseases and Therapy. 2017;6:37-56	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
11.	Elliott 2014	Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. 2014;99:A76	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
12.	Estrada 2011	Vitae. 2011;18:S39-S40	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
13.	Figueras-Aloy 2016	Infect Dis Ther. 2016 Dec;5(4):417-452	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
14.	García Lagunar 2016	European Journal of Hospital Pharmacy. 2016;23:A38	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
15.	Hernanz 2012	European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice. 2012;19:177	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
16.	Hosheh 2017	Archives of Disease in Childhood. 2017;102:A174	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
17.	Hu 2010	World J Pediatr. 2010 Nov;6(4):296-300	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
18.	Hu 2010	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2010;21:20A	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
19.	Ignatyeva 2014	Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2014;27:164-165	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
20.	Klimek 2009	Przegl Lek. 2009;66(1-2):34-8.	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
21.	Krilov 2002	Expert Opin Biol Ther. 2002 Oct;2(7):763-9.	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
22.	Krilov 2012	Value in Health. 2012;15:A53	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
23.	Lizardi 2015	European Journal of Hospital Pharmacy. 2015;22:A58	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
24.	Lyubov 2017	Archives of Disease in Childhood. 2017;102:A135-A136	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
25.	Martel 2013	International Journal of Clinical Pharmacy. 2013;35:930-931	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
26.	Michaels 2009	Pediatr Transplant. 2009 Jun;13(4):451-6	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
27.	Milczewska 2008	Pediatrics Polska. 2008;83:264-269	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
28.	Mitchell 2012	European Respiratory Journal. 2012;40:	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
29.	Mitchell 2010	Canadian Respiratory Journal. 2010;17:12B	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
30.	Mitchell 2011	European Respiratory Journal. 2011;38:	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
31.	Mitchell 2012	European Respiratory Journal. 2012;40:	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
32.	Mitchell 2010	Canadian Respiratory Journal. 2010;17:55A	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
33.	Mori 2014	Pediatric Infectious Disease Journal. 2014;33:1183-1185	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
34.	Nader 2016	European Journal of Pediatrics. 2016;175:1780-1781	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
35.	Nageotte 2016	Congenital Heart Disease. 2016;11:501	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
36.	Ovsyannikov 2012	European Respiratory Journal. 2012;40:	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
37.	Paes 2015	Paediatrics and Child Health (Canada). 2015;20:e34-e35	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
38.	Paes 2011	Paediatrics and Child Health. 2011;16:24A	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
39.	Paes 2009	Value in Health. 2009;12:A172	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
40.	Paes 2010	Value in Health. 2010;13:A318	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
41.	Paes 2010	Paediatrics and Child Health. 2010;15:36A-37A	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
42.	Paes 2010	Paediatrics and Child Health. 2010;15:36A	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
43.	Paes 2010	Value in Health. 2010;13:A318	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
44.	Paes 2011	Value in Health. 2011;14:A398-A399	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
45.	Paes 2011	Value in Health. 2011;14:A398	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
46.	Paes 2013	Value in Health. 2013;16:A366	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
47.	Paes 2011	Value in Health. 2011;14:A398	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
48.	Palumbo 2012	Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012;25:76	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
49.	Parmigiani 2009	Journal of Perinatal Medicine. 2009;37:304-305	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
50.	Pezzotti 2009	BMC Pediatr. 2009 Sep 10;9:56	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
51.	Prescrire International 2000	Prescrire Int. 2000 Dec;9(50):171-2, 174.	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
52.	Robinson 2016	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
53.	Rodriguez-Auad 2012	Int J Infect Dis. 2012 Jul;16(7):e508-13. doi: 10.1016/j.ijid.2012.03.001	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
54.	Romero J.R. 2003	Pediatric Infectious Disease Journal. 2003;22:S46-S54	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
55.	Sáez-Llorens 2004	Pediatric Infectious Disease Journal. 2004;23:707-712	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
56.	Simon 2007	Eur J Pediatr. 2007 Dec;166(12):1273-83	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
57.	Simon 2011	Klin Padiatr. 2011 Sep;223(5):292-8	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
58.	Simpson 2001	Database of Abstracts of Reviews of Effects. 2001;:33	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
59.	Vendetti 2016	Hosp Pediatr. 2016 Jun;6(6):354-8	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
60.	Walpert 2018	Congenital Heart Disease. 2018;	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
61.	Wang 2017	European Journal of Pediatrics. 2017;176:413-422	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
62.	Wang 2000	Cochrane database of systematic reviews (Online). 2000;:CD001725	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
63.	Watabe 2011	Paediatric Respiratory Reviews. 2011;12:S87	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
64.	Winterstein 2009	Pharmacoepidemiology and Drug Safety (PDS). 2009;18:S97-S98	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej.
65.	Duppenthaler 2004	Arch Dis Child. 2004 Oct;89(10):961-5	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji.
66.	Fixler 1996	Pediatric Cardiology. 1996;17:163-168	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji.
67.	Groothuis 1993	New England Journal of Medicine. 1993;329:1524-1530	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji.
68.	Meissner 1993	Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1993;37:1655-1658	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji.
69.	Prais 2003	Pediatrics. 2003 Sep;112(3 Pt 1):548-52.	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji.
70.	Winterstein 2011	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2011;20:S322-S323	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji.
71.	Feltes 2011	Pediatr Res. 2011 Aug;70(2):186-91	Komparator	Komparator niebędący przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy (motavizumab).
72.	NCT00538785	Http://clinicaltrials.gov/show/nct00538785. 2005;	Komparator	Komparator niebędący przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy (motavizumab).
73.	Abusamra 2012	Archives of Disease in Childhood. 2012;97:A25	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
74.	Alexander 2010	Heart Lung and Circulation. 2010;19:S252	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Alexander 2012
75.	Ambrose 2014	Hum Vaccin Immunother. 2014;10(10):2785-8	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
76.	Ambrose 2014	Human vaccines & immunotherapeutics. 2014;10:2785-2788	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
77.	Bellavance 2006	Paediatr Child Health. 2006 Jan;11(1):19-23.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
78.	Frogel 2008	J Perinatol. 2008 Jul;28(7):511-7. doi: 10.1038/jp.2008.28	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do Palivizumab Outcomes Registry.
79.	Granbom 2015	Cardiology in the Young. 2015;25:S5-S6	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
80.	Groothuis 2008	Journal of Perinatology. 2008;28:319-323	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
81.	Hampf 2010	J Pediatr. 2010 Jun;156(6):953-9, 959.e1	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
82.	Lévy 2012	International Journal of Clinical Pharmacy. 2012;34:231-232	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
83.	Li 2015	Value in Health. 2015;18:A232-A233	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
84.	Manzoni 2017	Infectious Diseases and Therapy. 2017;6:383-411	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
85.	Meberg 2006	Acta Paediatr. 2006 Apr;95(4):404-6	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
86.	Medrano 2007	Cardiol Young. 2007 Aug;17(4):360-71	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania CIVIC.
87.	Mitchell 2014	Paediatrics and Child Health (Canada). 2014;19:e49	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do bazy CARESS.
88.	Mitchell 2014	Paediatrics and Child Health (Canada). 2014;19:e76	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
89.	Naumburg 2013	Cardiology in the Young. 2013;23:S96-S97	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
90.	Ozyurt 2014	Cardiology in the Young. 2014;24:S41	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Ozyurt 2015.
91.	Paes 2016	European Journal of Pediatrics. 2016;175:1494	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do bazy CARESS.
92.	Pongiglione 2015	Cardiology in the Young. 2015;25:S96-S97	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SYNERGY.
93.	Rackham 2005	Cardiol Young. 2005 Jun;15(3):251-5	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
94.	Raguz 2017	Klin Padiatr. 2017 Sep;229(5):281-285	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
95.	Resch 2015	Journal of Perinatal Medicine. 2015;43:	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
96.	Tulloh 2011	Archives of Disease in Childhood. 2011;96:A37-A38	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
97.	Tulloh 2016	Cardiology in the Young. 2016;26:S88	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
98.	Tulloh 2016	Archives of Disease in Childhood. 2016;101:A204	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
99.	Turner 2009	Cardiology in the Young. 2009;19:346-351	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
100.	Warren 2007	Can J Cardiol. 2007 May 1;23(6):463-6	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
101.	Anderson 2017	Pediatr Infect Dis J. 2017 Aug;36(8):699-704	Typ badania	Badanie ukierunkowane na ocenę czynników ryzyka u pacjentów już hospitalizowanych.
102.	Baysal 2013	European Heart Journal. 2013;34:691-692	Typ badania	Badanie ukierunkowane na ocenę czynników ryzyka u pacjentów już hospitalizowanych.
103.	Blanken 2011	Current Respiratory Medicine Reviews. 2011;7:203-212	Typ badania	Analiza koszt-efektywności. Wtórne opracowanie danych o efektywności.
104.	Cabalka 2004	Pediatr Infect Dis J. 2004 Jan;23(1 Suppl):S41-5	Typ badania	Opracowanie wtórne.

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
105.	Chang 2010	Pediatr Cardiol. 2010 Jan;31(1):90-5	Typ badania	Badanie ukierunkowane na ocenę czynników ryzyka u pacjentów już hospitalizowanych.
106.	Chu 2017	Cardiol Young. 2017 Jan;27(1):16-25	Typ badania	Badanie ukierunkowane na ocenę czynników ryzyka u pacjentów już hospitalizowanych.
107.	Feltes 2005	Cardiology in the Young. 2005;15:239-240	Typ badania	Opracowanie wtórne.
108.	Halsey 1998	Pediatrics. 1998;102:1211-1216	Typ badania	Opracowanie wtórne.
109.	Hampp 2011	Arch Pediatr Adolesc Med. 2011 Jun;165(6):498-505	Typ badania	Badanie ekonomiczne.
110.	Hampp 2009	Value in Health. 2009;12:A301-A302	Typ badania	Analiza koszt-efektywności. Wtórne opracowanie danych o efektywności.
111.	Hussman 2013	J Med Econ. 2013;16(1):115-24	Typ badania	Analiza koszt-efektywności. Wtórne opracowanie danych o efektywności.
112.	Jung 2011	Korean J Pediatr. 2011 May;54(5):192-6	Typ badania	Opracowanie wtórne.
113.	Kantharajah 2011	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;	Typ badania	Protokół PS.
114.	Kneyber 2004	J Pediatr. 2004 Jun;144(6):837	Typ badania	Opracowanie wtórne.
115.	Langley 2003	Paediatrics and Child Health. 2003;8:631-636	Typ badania	Opracowanie wtórne.
116.	Palumbo 2009	Infectious Diseases in Clinical Practice. 2009;17:214-216	Typ badania	Opracowanie wtórne.
117.	Prescrire International 2004	Prescrire International. 2004;13:213-216	Typ badania	Opracowanie wtórne.
118.	Resch 2012	Pediatr Infect Dis J. 2012 Jan;31(1):e1-8	Typ badania	Analiza koszt-efektywności. Wtórne opracowanie danych o efektywności.
119.	Resch 2012	World J Clin Pediatr. 2012 Oct 8;1(3):8-12	Typ badania	Opracowanie wtórne.
120.	Resch 2008	Pediatric Health. 2008;2:265-278	Typ badania	Opracowanie wtórne.
121.	Robinson 2000	Am J Health Syst Pharm. 2000 Feb 1;57(3):259-64.	Typ badania	Opracowanie wtórne.
122.	Robinson 2014	Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2014;25:11-12	Typ badania	Opracowanie wtórne.
123.	Robinson 2011	Paediatrics and Child Health. 2011;16:488-490	Typ badania	Opracowanie wtórne.
124.	Saadah 2014	Pharmacotherapy. 2014 Mar;34(3):251-9	Typ badania	Nieodpowiedni projekt badania.
125.	Sandritter 1999	J Pediatr Health Care. 1999 Jul-Aug;13(4):191-5; quiz 196-7	Typ badania	Opracowanie wtórne.
126.	Walpert 2018	Congenit Heart Dis. 2018 Feb 13	Typ badania	Nieodpowiedni projekt badania.
127.	Wang 2007	Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007;:CD001725	Typ badania	Przegląd wycofany.

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
128.	Wang 2006	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;:	Typ badania	Przegląd wycofany.
129.	Yount 2004	Pediatrics. 2004 Dec;114(6):1606-11	Typ badania	Analiza koszt-efektywności. Wtórne opracowanie danych o efektywności.
130.	Zar 2016	South African Medical Journal. 2016;106:330-332	Typ badania	Opracowanie wtórne.
131.	Aladjidi 1998	Journal de Pediatrie et de Puericulture. 1998;11:139-142	Język	Publikacja w języku francuskim.
132.	Aygun 1999	Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 1999;42:445-453	Język	Publ kacja w języku niemieckim.
133.	Bauer 2009	Arch Argent Pediatr. 2009 Apr;107(2):111-8	Język	Publ kacja w języku hiszpańskim.
134.	Bernard 2015	Archives de Pediatrie. 2015;22:146-153	Język	Publikacja w języku francuskim.
135.	Figueras-Aloy 2008	Anales de Pediatria Continuada. 2008;6:288-291	Język	Publ kacja w języku hiszpańskim.
136.	Langer 2003	Deutsche Apotheker Zeitung. 2003;143:46-47	Język	Publ kacja w języku niemieckim.
137.	Marchac 2006	Archives de Pediatrie. 2006;13:S12-S17	Język	Publikacja w języku norweskim.
138.	Pinquier 2009	Arch Pediatr. 2009 Nov;16(11):1443-52	Język	Publikacja w języku francuskim.
139.	Alexander 2012	Journal of Paediatrics and Child Health. 2012;48:395-401		Duplikat
140.	Andabaka 2013	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;		Duplikat
141.	Chang 2010	Pediatric Cardiology. 2010;31:90-95		Duplikat
142.	Turner 2009	Cardiol Young. 2009 Aug;19(4):346-51		Duplikat
143.	Wang 2011	Health Technology Assessment Database. 2011;:1		Duplikat
144.	Butt 2014	Cardiology in the young. 2014;24:337-343		Publikacja niedostępna
145.	Buttress 2011	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011;183:		Publikacja niedostępna
146.	Cheng 2011	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011;183:		Publikacja niedostępna
147.	Chu 2017	Cardiology in the Young. 2017;27:16-25		Publikacja niedostępna
148.	DeVincenzo 1997	Adv Pediatr Infect Dis. 1997;13:1-47.		Publikacja niedostępna
149.	Fenton 2004	Paediatr Drugs. 2004;6(3):177-97.		Publikacja niedostępna
150.	Fenton 2004	Pediatric Drugs. 2004;6:177-197		Publikacja niedostępna

Lp.	Badanie	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
151.	Fixler 1996	Pediatr Cardiol. 1996 May-Jun;17(3):163-8		Publikacja niedostępna
152.	Mitchell 2017	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195:		Publikacja niedostępna
153.	Morris 2009	BMC Infect Dis. 2009 Jul 5;9:106		Publikacja niedostępna
154.	Ozyurt 2014	Cardiology in the young. Conference 2014;24:S41		Publikacja niedostępna
155.	Pin 2002	Allergie et Immunologie. 2002;34:371-374		Publikacja niedostępna
156.	Pongiglione 2016	Pediatric cardiology. 2016;37:1581-1589		Publikacja niedostępna
157.	Prescrire International 2000	Prescrire International. 2000;9:171-174		Publikacja niedostępna
158.	Prescrire International 2004	Prescrire Int. 2004 Dec;13(74):213-6.		Publikacja niedostępna
159.	Prince 2001	J Ark Med Soc. 2001 Oct;98(4):115-8.		Publikacja niedostępna
160.	Resch 2008	Pediatric Health. 2008;2:265-278		Publikacja niedostępna
161.	Saji 2008	Pediatr Infect Dis J. 2008 Dec;27(12):1108-9.		Publikacja niedostępna
162.	Tchana 2011	Giornale Italiano di Cardiologia. 2011;12:42S-43S		Publikacja niedostępna
163.	Wegzyn 2014	Infectious Diseases and Therapy. 2014;3:133-158		Publikacja niedostępna
164.	Wolf 2003	Pharmazeutische Zeitung. 2003;148:22-23		Publikacja niedostępna

14.8. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

14.8.1. Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
	PROCES RANDOMIZACJI Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.
Niskie	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup).

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Wysokie	<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 obciążone 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.
Niejasne / nieznane	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.	
Niskie	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zabezpieczonych kopert.
Wysokie	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantujący poufności procesu alokacji.
Niejasne / nieznane	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, nieprzezroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Niejasne / nieznane	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Niejasne / nieznanne	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>as treated</i> zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
Niejasne / nieznanne	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 metaanalizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
Niejasne / nieznanne	<p>Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.</p>
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ	
Błędy nieuwzględnione powyżej	
Niskie	<p>Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.</p>
Wysokie	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfałszowania badań; • Inne.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Niejasne / nieznanne	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.

14.8.2. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
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 prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

14.8.3. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali NOS

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

- Reprezentatywność kohorty narażonej
 - w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności,
 - w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności,
 - określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
 - nie określono metody doboru kohorty.
- Dobór kohorty bez narażenia
 - z tej samej społeczności co narażona kohorta,
 - z innego środowiska (z innej populacji),
 - 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.

14.8.4. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych w skali NOS

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów” zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia,
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) lub sposób bazujący na zgłoszeniach,
 - c. spontanicznych przez pacjentów,
 - d. brak opisu.
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna seria przypadków,
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona.
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej,
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej,
 - c. brak opisu.
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie,
 - b. brak opisu.

Czynniki zakłócające

5. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____,
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających

Ekspozycja

6. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja,
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy,
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia,
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna,
 - e. brak opisu.
7. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak,
 - b. nie.
8. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach,
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi,
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu.

14.8.5. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: Zawarte oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierające WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełnienie wszystkich kryteriów dla „częściowego tak”. Dodatkowo w przeglądzie powinna znaleźć się informacja, iż protokół przeglądu został zarejestrowany i powinien on zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publ kacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencji/bibliografii odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 miesięcy przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano założenia dla danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć tak.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> autorzy uzasadnili kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Meta-analiza nie została przeprowadzona
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> autorzy uzasadnili kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB autorzy opisali swoje źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

14.9. Formularze ekstrakcji danych z badania

Badanie	Populacja	n/N (%)			RR [95%CI]	NNT [95%CI]
		PLV	Okres zbierania danych	Brak profilaktyki		
Oceniany pkt. końcowy						

Badanie	Populacja	Ramię	Sezon	N pacjentów	Wyniki
Oceniany pkt. końcowy					
Oceniany pkt. końcowy					

Badanie	Metodyka	Sezon	Punkty końcowe n/N (%)				Lb. dawek PLV, średnia (SD) [zakres]
			Hospitalizacje z powodu RSV	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające mechanicznej wentylacji	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające suplementacji tlenem	
Populacja							

Badanie	Populacja	n/N (%)			RR [95%CI]	NNT [95%CI]
		PLV	Okres zbierania danych	Brak profilaktyki		
Oceniany pkt. końcowy						

Badanie	Populacja	Ramię	Sezon	N pacjentów	Wyniki
Oceniany pkt. końcowy					

Badanie	Metodyka	Sezon	AE	AE związane z leczeniem	SAE	SAE związane z leczeniem	Zgon
Populacja							

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
Badanie				