

SYNAGIS (paliwizumab)

w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych
dróg oddechowych, wymagającej
hospitalizacji i wywołanej przez
syncytialny wirus oddechowy (ang.
respiratory syncytial virus, RSV) – analiza
kliniczna

Instytut Arcana
a CERTARA Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, marzec 2022



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	Postępu 14 02-676 Warszawa Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Polska
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	marzec 2022	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Eksperti kliniczni

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
---------------	---------------

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI.....	3
Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	8
1. Metodyka.....	17
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	17
1.2. Pytanie kliniczne	18
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	18
1.4. Metody identyfikacji badań	21
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	21
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	21
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	22
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	28
1.6. Ocena jakości danych	28
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	28
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	30
1.7. Analiza ilościowa	30
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	30
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	30
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	31
1.8. Metaanaliza statystyczna	31
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	31
1.8.2. Analiza heterogeniczności.....	31
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	32
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	32
2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	33
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
4. Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci poniżej 2 roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej	40
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	40
4.2. Ocena heterogeniczności badań	40
4.3. Skuteczność kliniczna	41
4.4. Bezpieczeństwo	46
5. Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca.....	51
5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	51
5.2. Ocena heterogeniczności badań	51
5.3. Skuteczność kliniczna	51
5.4. Bezpieczeństwo	57

6. Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g	61
6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	61
6.2. Ocena heterogeniczności badań	62
6.3. Skuteczność kliniczna	63
6.4. Bezpieczeństwo	75
7. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....	80
8. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	92
8.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	92
8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Synagis®	93
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA.....	94
8.3.1. Makari 2014 [59].....	103
8.3.2. Feltes 2011 [58].....	106
9. Wnioski końcowe.....	109
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	109
9.2. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.....	117
10. Ograniczenia	119
11. Dyskusja.....	121
11.1. Wyszukiwanie	121
11.2. Wybór komparatora.....	122
11.3. Wiarygodność zewnętrzna	122
11.4. Wiarygodność wewnętrzna	126
11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądaniami	126
12. Załączniki	128
12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	128
12.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	131
12.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	132
12.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy.....	185
12.4.1. Ocena wg Cochrane Collaboration	185
12.4.2. Ocena badań w skali NOS	186
12.4.3. Ocena badań w skali NICE.....	190
12.4.4. Ocena przeglądów w skali AMSTAR 2.....	195
13. Piśmiennictwo.....	201
14. Spis tabel	210
15. Spis wykresów	212

INDEKS SKRÓTÓW

- RSV	Ujemny wynik testu przeciwko wirusowi RS
+ RSV	Dodatni wynik testu przeciwko wirusowi RS
ADR	Niepożądane reakcje lekowe (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AMSTAR 2	Narzędzie do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (ang. <i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARIs	Ostre zakażenia dróg oddechowych (ang. <i>acute respiratory tract infections</i>)
ASD	Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ang. <i>atrial septal defect</i>)
bd	Brak danych
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. <i>bronchopulmonary dysplasia</i>)
CHD	Wrodzona wada serca (ang. <i>congenital heart disease</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLD	Przewlekła choroba płuc (ang. <i>chronic lung disease</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European public assessment reports</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
g	gram/gramy
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (ang. <i>hemodynamically significant congenital heart disease</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IB	Klasyfikacja doniesień naukowych; systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICU	Oddział Intensywnej Terapii (ang. <i>Intensive Care Unit</i>)
IgG	Immunoglobulina G
IGIV	Otrzymanie dożylniej immunoglobuliny (ang. <i>Immune globulin intravenous</i>)
IIA	Klasyfikacja doniesień naukowych; badanie eksperymentalne, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją

IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>)
kg	Kilogram
LRI	Skala służąca do oceny zaawansowania chorób układu oddechowego (ang. <i>Low Respiratory Tract Illness/Infection</i>)
LRTI	Infekcja dolnych dróg oddechowych (ang. <i>lower respiratory tract infection</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference; difference in means</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mies.	Miesiąc
ml	Mililitr
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i>)
NOS	Skala oceny jakości badań obserwacyjnych (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PAL	Paliwizumab
PDA	Przetrwały przewód tętniczy (ang. <i>patent ductus arteriosus</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PL	Placebo
r.	Rok/roku
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RIH	Hospitalizacja z powodu chorób układu oddechowego (ang. <i>respiratory-related illness hospitalization</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	Względne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>relative risk reduction</i>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>)
RSVH	Hospitalizacja z powodu zakażenia przez syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus hospitalization</i>)
RWE	Badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world evidence</i>)

SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGA	Niemowlęta mniejsze niż przeciętne w danym wieku ciążowym (ang. <i>small for gestational age</i>)
st.	Stopień/stopnia
t.c	Tydzień ciąży
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment emergent adverse events</i>)
tyg.	Tydzień/tygodnie/tygodnia
URPLWMiPB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLBWI	Niemowlęta z bardzo niską masą urodzeniową (ang. <i>very low birth weight infants</i>)
vs	Versus
VSD	Ubytek przegrody międzykomorowej (ang. <i>ventricular septal defect</i>)
WHO-UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre
ww.	Wyżej wymienione

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu podawanego w postaci iniekcji domięśniowych (produkt leczniczy Synagis®) w porównaniu z brakiem profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Synagis® i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)” oraz jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego oraz przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, jak i charakterystyki ocenianej technologii medycznej (produkt leczniczy Synagis®). Wykonano przegląd rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, posłukowano się również wynikami konsultacji przeprowadzonych wśród kluczowych ekspertów klinicznych w Polsce. Na podstawie tych informacji dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library (via Ovid)* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*; *clinicaltrialsregister.eu*) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas identyfikowania doniesień kwalifikujących się do włączenia w ramach niniejszego przeglądu, planowano uwzględnić publikacje dotyczące efektywności praktycznej. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Wiarygodność badań bez grupy kontrolnej, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia NICE, natomiast badania bez randomizacji z grupą kontrolną oceniono wg skali NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku zastosowanego wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 7 przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających predefiniowane kryteria PICO: *Wang 2008* wraz z aktualizacją - *Wang 2011*, *Checchia 2011*, *Andabaka 2013*, *Homaira 2014*, *Simões 2018* i *Garegnani 2021*. Jednakże, w związku z tym, że niektóre pierwotne badania kwalifikujące się do włączenia do niniejszego opracowania opublikowane zostały w latach późniejszych aniżeli daty wyszukiwani ujętych w ww. opracowaniach, uwzględniono w ramach niniejszego rozdziału tylko najnowsze przeglądy systematyczne z ostatnich pięciu lat. Efektem końcowym było włączenie i analiza opracowań: *Garegnani 2021* – oceniający efektywność stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiemu zakażeniu

wirusem RS u dzieci oraz *Simões 2018* – będący systematycznym przeglądem opcji terapeutycznych, w postaci m.in. paliwizumabu, w populacji pediatrycznej w ciągu ostatnich 20 lat.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono 3 pierwotne randomizowane badania kliniczne, w tym: 1) w subpopulacji **dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej** – 1 randomizowane badanie oceniające efektywność podawania paliwizumabu względem placebo (brak profilaktyki): *Impact-RSV (Impact-RSV 1998, Notario 2014)*; 2) W subpopulacji **dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca** – 1 randomizowane badanie oceniające efektywność podawania paliwizumabu w porównaniu z placebo (brak profilaktyki): *Feltes 2003*; 3) W subpopulacji **dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g** – 2 randomizowane badania oceniające efektywność podawania paliwizumabu vs placebo (brak profilaktyki), tj. *Impact-RSV (Impact-RSV 1998, Notario 2014)* oraz paliwizumabu vs brak profilaktyki, tj. *Tavsu 2014*.

Zidentyfikowano także publikacje przedstawiające wyniki z zakresu efektywności praktycznej analizowanej interwencji w wnioskowanej populacji pacjentów (zarówno badań z danymi porównawczymi jak i nieporównawczymi), a które były, z uwagi na dużą liczbę włączonych pacjentów doniesieniami dobrze reprezentującymi warunki rzeczywiste. Uwzględniono następujące badania: *Li 2017, Medrano López 2010, Simon 2018/Simon 2018b, Lin 2019, Rutkowska 2011, Pedraz 2003, Faldella 2010, Lacaze-Masmonteil 2004, Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Parnes 2003, Pineros 2021, Torchin 2021, Elhalik 2019*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zamieszczono listę działań/zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie jest możliwe podczas terapii paliwizumabem na podstawie aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Synagis®. Przeszukano również komunikaty dotyczące ww. zakresu opublikowane na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC. Zdaniem autorów niniejszego przeglądu zasadne było również uwzględnienie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (*Feltes 2011* – nieadekwatny komparator, *Makari 2014* – nieadekwatny komparator), a poszerzających zakres dowodów na temat profilu bezpieczeństwa profilaktyki z udziałem paliwizumabu.

Analiza efektywności klinicznej (analiza główna)

Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej

Skuteczność

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że **paliwizumab** w analizowanej populacji cechuje się **lepszą skutecznością**, niż brak profilaktyki/placebo (PL). Statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w **subpopulacji pacjentów z BPD (7,9% vs 12,8%, p=0,029; redukcja względna wyniosła 39%)** jak i populacji ogółem (4,8% vs 10,6%, p<0,001; redukcja względna wyniosła 55%) odnotowano w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego badania *Impact RSV*, tj. **częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV**. Statystycznie znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wśród pacjentów z masą ciała >5kg, z masą ciała ≤5kg, dzieci urodzone w wieku ciążowym <32 tyg., dzieci urodzone w wiek ciążowym 32-35 tyg.). Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU): 1,3% (PAL) vs 3% (PL);
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 24% (PAL) vs 31% (PL);
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym: 16% (PAL) vs 22% (PL);
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen;
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score≥3);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym.
- Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii/100 dzieci (13,3 dni vs 12,7 dni).

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 2) Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 3) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej, 4) Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 5) Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Warto zwrócić uwagę na to, iż częstość przyjęć na oddział intensywnej terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej z powodu RSV była w grupie pacjentów objętych paliwizumabem bardzo niska (~1%).

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie punktu końcowego **częstość występowania AEs ocenionych jako związane z leczeniem** w trakcie 150-dniowego okresu obserwacji w badaniu *Impact RSV* (11% vs 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo).

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Zgony ogółem: 0,4% w grupie PAL vs 1,0% w ramieniu PL; 2) Zgony związane z leczeniem : brak zdarzeń w obu grupach; 3) Zapalenie ucha środkowego; 4) Reakcja w miejscu iniekcji (ogółem oraz w podziale na typy reakcji); 5) Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione przez poddanego zaślepieniu badacza jako potencjalnie związane z badanym lekiem: gorączka, nerwowość, reakcja w miejscu iniekcji, biegunka, wysypka, podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, choroba górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, katar.

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo (brak profilaktyki) raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (3,6% vs 1,6%; $p=0,036$), jednak z uwagi na bardzo szeroki przedział ufności parametru NNT nie można wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, nie potwierdzono takiej zależności, tj. pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

W przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z badania, z uwagi na brak danych w podziale na pacjentów otrzymujących paliwizumab lub placebo (z badania utracono ogółem 1,1% pacjentów), brak jest możliwości przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej.

Najczęściej raportowanymi AEs były: zapalenie ucha środkowego (42% vs 40%), reakcja w miejscu iniekcji (2,7% vs 1,8%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%) oraz podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,3% vs 2,0%). Natomiast wśród AEs potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, które notowano najczęściej należy wymienić: gorączkę (2,8% vs 3,0%) oraz nerwowość (2,5% vs 2,6%).

Dodatkowo wskazano, iż reakcje w miejscu iniekcji miały w większości łagodny i krótkotrwały przebieg, żadna z nich nie była ciężka, a podwyższenie poziomu kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi oraz zdarzenia niepożądane w obrębie nerek były rzadkie i a ich częstość była zbliżona w obu grupach.

Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca

Skuteczność

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego oparta o dane zaczerpnięte z badania *Feltes 2003*, w postaci **częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV**, wykazała **statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, $p=0,003$)**. Statystycznie znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wśród pacjentów z CHD innym niż postać sinicza oraz w grupie dzieci ≤ 6 m.ż.). Warto dodać, iż w podgrupie pacjentów w wieku 12-24 miesiące odnotowano znaczne różnice w surowych wartościach odsetków pacjentów, hospitalizowanych z powodu RSV, tj. 1,8% w ramieniu PAL vs 4,3% w grupie PL (brak profilaktyki).

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV: 0,8% (PAL) vs 2,5% (PL);
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% (PAL) vs 62,3% (PL);

- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen.

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano natomiast w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV, 2) Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU), 3) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 4) Częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych, 5) Częstość operacji serca/interwencyjnego cewnikowania, 6) Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii, 7) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej.

Bezpieczeństwo

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji w badaniu *Feltes 2003* odnotowano wystąpienie AEs ogółem u 95,6% i 96,5% pacjentów, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu i placebo. **Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ok. 7% dzieci** z obu grup. AEs w układzie sercowo-naczyniowym wystąpiły u 44,8% pacjentów objętych profilaktyką z udziałem PAL oraz u 48,6% dzieci bez profilaktyki (grupa placebo), natomiast AEs w układzie oddechowym odpowiednio u 82,4% (PAL) vs 84,4% (PL) dzieci. U większości pacjentów (<90% w obu grupach) zdarzenia niepożądane wymagały interwencji medycznej. **Nie stwierdzono AEs związanych z leczeniem, które prowadziłyby do jego przerwania.** We wszystkich ww. przypadkach **nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami** co wskazuje na **bardzo dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji, mając na uwadze, że grupą referencyjną jest placebo.**

Statystycznie znamienne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść paliwizumabu odnotowano w przypadku następujących parametrów oceny bezpieczeństwa:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAEs): 55,4% w grupie PAL vs 63,1% w grupie PL;
- sAEs w grupie z CHD inną niż postać sinicza: 50,3% (PAL) vs 58,7% (PL).

Statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami, na korzyść placebo odnotowano w przypadku infekcji, której wystąpienie raportowano u 5,6% w ramieniu PAL oraz 2,9% w grupie PL ($p=0,018$). Szeroki przedział ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą paliwizumabu oraz placebo wykazano podczas analizy następujących parametrów: 1) sAEs związane z leczeniem (0% vs 0,5% odpowiednio w PAL vs PL), 2) Zgony ogółem (3,3% vs 4,2%), 3) Zgony związane z chorobą układu oddechowego (0,3% w obu grupach), 4) Zgony nagłe, 5) Zgony związane z operacją, 6) Zgony związane z podaniem badanej interwencji (brak zdarzeń w obu grupach), 7) Zgony związane z RSV, 8) Pozostałe zgony, 9) Utrata pacjentów z badania, 10) Poszczególne zdarzenia niepożądane: gorączka, reakcja w miejscu iniekcji, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek, arytmia, sinica.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: Infekcje górnych dróg oddechowych (u ponad 45% w obu grupach), gorączka (>20% w obu grupach) oraz zapalenie spojówek (u ~10% zarówno w ramieniu PAL jak i PL).

Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g

Skuteczność

Impact RSV

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, w postaci **częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV**, wykazała **statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu**, zarówno w subpopulacji pacjentów urodzonych w ≤35 t.c. (bez BPD) (1,8% vs 8,1%, $p<0,001$; redukcja względna wyniosła 78%) jak i populacji ogółem w próbie klinicznej *Impact-RSV* (4,8% vs 10,6%, $p<0,001$; redukcja względna wyniosła 55%). Statystycznie znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wydzielonych względem masy ciała, wieku ciążowego). Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii ($p=0,025$);
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę ($p=0,004$);
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym ($p=0,004$);
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV ($p<0,001$);

- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen ($p < 0,001$);
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych ($LRI\ score \geq 3$) ($p < 0,001$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę ($p = 0,005$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym ($p = 0,004$).

Według autorów badania *Impact-RSV*, statystycznie istotną różnicę na korzyść komparatora (PL) wykazano w przypadku punktu końcowego Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii/100 dzieci (13,3 dni w grupie PAL vs 12,7 dni w grupie PL, $p = 0,023$).

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 2) Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 3) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej, 4) Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 5) Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Częstość przyjęć na oddział intensywnej terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej z powodu RSV była w grupie pacjentów objętych paliwizumabem bardzo niska ($\sim 1\%$).

Tavsu 2014

Statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu względem braku profilaktyki wykazano w ramach analizy punktu końcowego **częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV**, zarówno w pierwszym (**0% vs $\sim 24\%$** , $p = 0,025$ w populacji ITT) jak i drugim sezonie (**0% vs $\sim 24\%$** , $p = 0,025$ w populacji ITT). **Statystycznie istotnie różnice** pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki **na korzyść ocenianej interwencji** odnotowano również w przypadku punktu końcowego **częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem RSV** (pierwszy sezon: $\sim 22\%$ vs $\sim 52\%$, $p = 0,005$ w populacji ITT; drugi sezon: $\sim 15\%$ vs $\sim 48\%$, $p = 0,002$).

Brak statystycznej znamienności różnic pomiędzy grupami odnotowano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie RSV, 2) Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem RSV, 3) Monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą narzędzia GMCD (uwzględnione parametry oceny: obawy dotyczące rozwoju dziecka, język i komunikacja, język – sprawność receptywna, motoryka, relacje społeczne i emocjonalne, umiejętności zabawy, samodzielność) oraz 4) Pomiary antropometryczne dokonywane w skorygowanym wieku 18 miesięcy: masa ciała (w grupie badanej odnotowano średnio wyższe wartości masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej: 10,98 kg vs 10,52 kg), długość ciała, obwód głowy.

Ocena rozwoju (wg GMCD) wykazała dodatkowo, iż w ok. 93% przypadków w obu grupach (ITT), rodzice nie mieli obaw dotyczących prawidłowego rozwoju dziecka. Prawidłowy rozwój w zakresie „języka i komunikacji” oceniono u blisko $\sim 80\%$ zarówno w ramieniu objętym profilaktyką paliwizumabem jak i w przypadku braku profilaktyki. Znaczne odsetki rodziców oceniło rozwój swoich dzieci jako prawidłowy także w zakresie parametrów takich jak: motoryka (PAL: $\sim 71\%$ vs brak profilaktyki: 76%), relacje społeczne i emocjonalne ($\sim 93\%$ vs $\sim 86\%$), umiejętności zabawy ($\sim 88\%$ vs $\sim 81\%$) i samodzielność ($\sim 81\%$ vs 76%) – w populacji ITT.

Podsumowując, *Tavsu 2014* jest to pierwsze badanie oceniające częstość występowania zakażenia RSV w roku po zastosowaniu profilaktyki oraz **wpływ profilaktyki paliwizumabu na wzrost i rozwój niemowląt**. Profilaktyka RSV za pomocą paliwizumabu znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych z powodu RSV i hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u niemowląt urodzonych < 32 tygodnia ciąży (ze średnią urodzeniową masą ciała na poziomie 1300 - 1400 g). Co ważne, efekt ten utrzymuje się w 2. roku życia, nawet jeśli nie stosuje się profilaktyki. W skorygowanym wieku 18 miesięcy nie raportowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami pod względem parametrów wzrostu oraz wyników neurorozwojowych.

Bezpieczeństwo

Impact RSV i Tavsu 2014

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była bardzo zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego. Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Zgony ogółem: 0,4% w grupie PAL vs 1,0% w ramieniu PL (*Impact-RSV*) oraz brak zdarzeń w obu grupach (*Tavsu 2014*); 2) Zgony związane z leczeniem: brak zdarzeń w obu grupach; 3) Utrata pacjentów z badania: (*Tavsu 2014*); 4) Reakcja w miejscu iniekcji (ogółem oraz w podziale na typy reakcji); 5) Zapalenie ucha środkowego; 6) Podniesiony poziom

aminotransferazy alaninowej (ALT); 7) Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione jako potencjalnie związane z podaną interwencją: gorączka, nerwowość, reakcja w miejscu iniekcji, biegunka, wysypka, podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, choroba górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, katar.

W przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z badania, z uwagi na brak danych w podziale na pacjentów otrzymujących paliwizumab lub placebo, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej. Z badania utracono ogółem 16/1502 pacjentów (1,1%).

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%; $p=0,036$), jednak z uwagi na bardzo szeroki przedział ufności parametru NNT nie można wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, nie potwierdzono tego trendu, tj. pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie ucha środkowego (42% vs 40%), reakcja w miejscu iniekcji (2,7% vs 1,8%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%) oraz podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,3% vs 2,0%). Natomiast AEs potencjalnie związanymi z zastosowanym leczeniem, które notowano najczęściej były: gorączka (2,8% vs 3,0%) i nerwowość (2,5% vs 2,6%).

Dodatkowo autorzy badania podali, iż reakcje w miejscu iniekcji miały w większości łagodny i krótkotrwały przebieg, żadna z nich nie była ciężka, a podwyższenie poziomu kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi oraz zdarzenia niepożądane w obrębie nerek były rzadkie i a ich częstość była zbliżona w obu grupach.

Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

Dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej

W populacji dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną **stosowanie paliwizumabu wiąże się z statystycznie istotnym** (względem braku profilaktyki) **obniżeniem częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV**, co wykazano w badaniach *Lin 2019* (2,5% vs 8,7%) i *Pedraz 2003* (5,5% vs 19,7%). Niskie odsetki pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (objętych profilaktyką) określonych w części badań także jako liczba hospitalizacji i hazard względny dla hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, odnotowano także w badaniach, tj. *Simon 2018*, *Rutkowska 2011* i *Mitchell 2021*.

Dodatkowo w badaniu *Lin 2019* nie odnotowano w ramieniu PAL przypadków hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej. **Statystycznie istotny krótszy pobyt w szpitalu** raportowano w badaniu *Lin 2019* w grupie **pacjentów objętych profilaktyką** vs brak profilaktyki (6,9 dni vs 12,3 dni). Przewagę PAL wykazano w tym badaniu także w zakresie punktu końcowego zgonu ogółem (2,9% vs 8,2%), podobnej zależności nie stwierdzono w analizie częstości zgonów związanych z chorobą układu oddechowego (<1% w ramieniu paliwizumabu vs 1,6% w grupie bez profilaktyki).

Ponadto w badaniu *Rutkowska 2011* raportowano u pacjentów objętych profilaktyką PAL niską częstość stosowania tlenoterapii u pacjentów hospitalizowanych z powodów oddechowych (RSV jako główna przyczyna) (<2%) oraz częstość stosowania wentylacji mechanicznej u pacjentów hospitalizowanych z powodów oddechowych (RSV jako główna przyczyna) (<1%). Wykazano także spadek związany z podaniem kolejnych dawek/paliwizumabu, w średniej liczbie epizodów zakażeń dróg oddechowych) w przeliczeniu na jedno dziecko (0,24 po 1 dawce PAL i 0,08 po 5 dawkach) i średniego czasu trwania epizodów zakażeń dróg oddechowych (RSV jako główna przyczyna) (10 dni w po 1 dawce PAL i 6 dni po 5 dawkach). W badaniu *Rutkowska 2011* odsetek zgonów ogółem był bardzo niski (<1%), a zgony związane z chorobą układu oddechowego (RSV) i zgony związane z podaniem ocenianej interwencji nie wystąpiły.

Dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca

Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV była w sposób **statystycznie istotny niższa** wśród pacjentów z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (w badaniu *Medrano Lopez 2010*), u których podawano **paliwizumab** w porównaniu do braku profilaktyki (3,3% vs 7,9%). Niską częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS odnotowano także w badaniach: *Li 2017* (1,8%), *Mohammed Hassan 2021* (2,5%) i *Simon 2018* (0,2%). Współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV był także niski i wynosił 0,8% i 2,2% (odpowiednio w badaniach *Simon 2018b* i *Li 2017*), a wartość hazardu względnego dla hospitalizacji z powodu zakażenia RSV uzyskany w badaniu *Mitchell 2021* potwierdza powyższe dane. Średni czas trwania hospitalizacji związanej z RSV wyniósł 7 dni (*Medrano Lopez 2010*).

Potwierdzone zakażenie RSV odnotowano u 2,6% w badaniu *Mohammed Hassan 2021*. Natomiast częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii raportowano w tym badaniu u 0,1% pacjentów stosujących PAL.

W badaniu *Mohammed Hassan 2021* odsetek zgonów ogółem był bardzo niski (2,1%), nie odnotowano natomiast zgonów związanych z chorobą układu oddechowego (RSV).

Dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g

Statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji vs brak profilaktyki wykazano w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych z masą urodzeniową ≤1500 g, w przypadku punktu końcowego **częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV** w badaniach: *Lin 2019* (3,5% vs 6,9%), *Pedraz 2003* (4% vs 13,3%), *Faldella 2010* (1,9% vs 9,9%). Natomiast brak istotnych różnic pomiędzy grupami PAL vs brak profilaktyki wystąpił w badaniu *Elhalik 2019* (2,4% vs 5,3%) z uwagi na niską liczebność grupy bez profilaktyki.

Ponadto statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji wykazano w przypadku punktów końcowych:

- Współczynnik hospitalizacji (z ogółu hospitalizacji) z powodu zakażenia RSV - *Lacaze-Masmonteil 2004* (8,4% vs 20,1%);
- Mediana czasu pobytu w szpitalu z powodu RSV – *Pedraz 2003* (6 vs 8 dni).

W badaniach *Lin 2019* (1,1% vs 2,8%) oraz *Pedraz 2003* (0,003% vs 0,014%) wystąpienie zgonu ogółem raportowano częścię (w sposób statystycznie istotny) w grupach bez profilaktyki.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Odsetek pacjentów hospitalizowanych ≥1 raz z powodu zakażenia RSV - *Lacaze-Masmonteil 2004* (6,1% vs 7,2%), 2) Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii – *Lin 2019* (8,3% vs 9,1%) i *Pedraz 2003* (13% vs 20%), 3) Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU) związanych z układem oddechowym – *Faldella 2010* (0% vs 4,2%), 4) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej - *Lin 2019* (8,3% vs 6,8%), *Pedraz 2003* (11% vs 8%), 5) Wtórna całkowita długość pobytu w szpitalu – *Lin 2019* (11,9 vs 9,6 dni), 6) Zgony ogółem – *Faldella 2010* (brak zdarzeń w obu grupach), 7) Zgony związane z chorobą układu oddechowego - *Lin 2019* (0,5% vs 0,9%), 8) Zgony związane z RSV – *Pedraz 2003* (0,05% vs 0%) i *Lacaze-Masmonteil 2004* (0% vs 0,08%), 9) Zgony związane z podaniem badanej interwencji – *Pedraz 2003* (brak zdarzeń w obu grupach).

Niski odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV potwierdzono także w badaniu bez danych porównawczych, tj. *Pineros 2021* (1,8%). Współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (populacja urodzona w <32 t.c.), kształtował się w badaniu *Parnes 2003* na poziomie 4,5%. Mediana czasu pobytu w szpitalu z powodu RSV wyniosła w próbie *Elhalik 2019* 10,8 dni (subpopulacja <32 t.c.)

W badaniu *Pineros 2021* odsetek zgonów ogółem wyniósł 1,2%, a zgonów związanych z RSV 0,2%, co potwierdza wyniki uzyskane z badań z rzeczywistej praktyki zawierającymi dane porównawcze.

Podsumowanie kluczowych wyników uzyskanych w ramach badań z rzeczywistej praktyki względem doniesień naukowych przedstawiających rezultaty badań klinicznych z randomizacją przedstawia się następująco:

1) Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV:

Populacja dzieci z BPD - *Impact RSV vs RWD* → 7,9% vs 0,8%-5,5%;

Populacja dzieci z HSCHD - *Feltes 2003 vs RWD* → 5,3% vs 0,2%-3,3%;

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - *Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsu 2014 vs RWD* → 1,8%/0% vs 1,8%-4%;

2) Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV:

Populacja dzieci z BPD - *Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD* → 6,9 (średnia) dni vs 6,9 dni (średnia);

Populacja dzieci z HSCHD - *Feltes 2003 vs RWD* → 10,9 dni (średnia) vs 7 dni (mediana);

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - *Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsu 2014 vs RWD* → 6,9 dni (średnia) vs 6-10,8 (mediana) i 11,9 (średnia);

3) Zgony związane z podaną interwencją:

Populacja dzieci z BPD - *Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD* → brak zdarzeń vs brak zdarzeń;

Populacja dzieci z HSCHD - *Feltes 2003 vs RWD* → brak zdarzeń vs brak danych;

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - *Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsu 2014 vs RWD* → brak zdarzeń vs brak zdarzeń;

4) **Zgony związane z RSV:**

Populacja dzieci z BPD - *Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD* → brak danych vs brak zdarzeń - 0,4%;

Populacja dzieci z HSCHD - *Feltes 2003 vs RWD* → 0,3% vs brak zdarzeń;

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - *Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsu 2014 vs RWD* → brak danych/ brak zdarzeń vs brak zdarzeń – 0,2%.

Powyższe dane wskazują, iż w przypadku punktu końcowego **częstość hospitalizacji z powodu zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym, w próbach klinicznych uzyskiwano wartości wyższe aniżeli w badaniach typu RWD**, w subpopulacjach z **dzieci z dysplazją oskrzelowo płuca lub hemodynamicznie istotną wrodzą wadą serca lub zbliżone** jak w subpopulacji **dzieci urodzonych przedwcześnie z urodzeniową masą ciała nieprzekraczającą 1 500 g**.

Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV była natomiast zbliżona w badaniach klinicznych vs dane typu real-life w subpopulacji **dzieci z BPD, wyższa w grupie dzieci z HSCHD oraz niższa w subpopulacji niemowląt urodzonych przedwcześnie**.

Zarówno w **badaniach klinicznych jak i praktyce zgony związane z podaną interwencją nie występowały**, natomiast **zgony związane z RSV albo nie odnotowywano albo ich częstość była bardzo niska (bliska zeru)**.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że **produkt leczniczy Synagis[®] (paliwizumab) stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy jest bezpieczny oraz bardzo dobrze tolerowany**.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Synagis[®] najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie profilaktyki paliwizumabem były: wysypka i gorączka notowane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz bezdech i odczyn w miejscu wstrzyknięcia notowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Częstości występowania tych działań niepożądanych nie wskazywały na różnice między grupami otrzymującymi paliwizumab i placebo, a działania nie miały związku ze stosowaniem leku.

W odnalezionym podsumowaniu *European public assessment report* dla produktu leczniczego Synagis[®] na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) odnotowano tożsame zdarzenia niepożądane, były to: gorączka oraz wysypka (obserwowane u 1-10/100 pacjentów).

Ponadto, wyniki bezpieczeństwa 17 badań pediatrycznych, zidentyfikowanych na stronie EMA, potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa oraz bardzo dobrą tolerancję leku. Większość lub wszystkie zdarzenia niepożądane miały charakter przejściowy oraz były ocenione jako łagodne lub umiarkowane. Dodatkowo zwrócono uwagę, że ciężkie zdarzenia niepożądane nie miały związku z paliwizumabem.

W *Green Book*, odnalezionym na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę, biegunkę oraz niepokój. Większość pojawiających się reakcji była tymczasowa i miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>. Całkowita liczba zgłoszeń działań niepożądanych zareportowanych do bazy wyniosła: 12 349, z czego 6507 zgłoszeń dotyczyło populacji poniżej 23 miesięcy życia, co stanowi 52% wszystkich ADR. Najwięcej działań niepożądanych odnotowano ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, różnego typu zakażeń, a także zaburzeń ogólnych i odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii: FDA, WHO-UMC, URPL nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Synagis[®] (paliwizumab).

W badaniu *Makari 2014* częstość zgłaszanych ciężkich AEs wyniosła: 8,5% w grupie pacjentów otrzymujących płynny PAL i 5,9% w grupie pacjentów otrzymujących paliwizumab w postaci liofilizowanej. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zapalenia oskrzelików (2,8% vs 1,5%), zapalenia żołądka i jelit (0,9% vs 1%) oraz niewydolności oddechowej (0% vs 1%). Odnotowano 1 zgon w grupie pacjentów przyjmujących PAL w postaci liofilizowanej, jednak nie był on związany z badanym lekiem. Dodatkowo, żadne odnotowane w badaniu sAEs nie było związane ze stosowanym lekiem.

W próbie *Feltes 2011* co najmniej 1 AEs wystąpiło u 92,5% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 49,7% pacjentów przyjmujących PAL. Większość notowanych zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej występującym AEs była: gorączka (29,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (28,1%), nieżyt nosa (12,6%), kaszel (11,6%) oraz zapalenie ucha środkowego (11,4%). Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały schorzenia związane z sercem; tetralogię Fallota (8%) oraz ubytek przegrody między komorowej (5,9%). W czasie trwania badania u 8,8% odnotowano więcej niż jedno AEs związane z badanym lekiem, a u 1% odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem.

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

Podsumowanie

Podsumowując, na podstawie wyników randomizowanych badań *Impact RSV*, *Feltes 2003* oraz *Tavsu 2014*, wykazano, iż stosowanie **paliwizumabu** w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) cechuje się **wyższą skutecznością** w zakresie istotnych wyników zdrowotnych, m.in., poprzez redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV czy skrócenie długości pobytu w szpitalu z powodu zakażenia RSV, w porównaniu z **brakiem profilaktyki** połączonej z postępowaniem objawowym. Uwzględniony komparator stanowi obecnie praktykę, z uwagi na brak innych opcji terapeutycznych w analizowanych subpopulacjach pacjentów, tj. **dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej, dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g**. Wyniki badań typu *real-life* potwierdziły skuteczność paliwizumabu.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano natomiast, iż **profil bezpieczeństwa** ocenianej interwencji jest **bardzo dobry**, mając także na uwadze stan pacjentów kwalifikujących się do profilaktyki z udziałem PAL oraz fakt, iż komparatorem był brak profilaktyki (w dwu badaniach określone jako placebo).

Wartym podkreślenia jest fakt, iż subpopulacje małych pacjentów, które miałyby zostać objęte profilaktyką w ramach poszerzonego ale już istniejącego programu lekowego, aktualnie nie mają innej opcji terapeutycznej, co skutkuje wzrostem częstości zachorowań o ciężkim przebiegu, wywołanych RSV i wymagających hospitalizacji w tej grupie niemowląt i dzieci.

Wnioskuje się zatem, iż **wprowadzenie postępowania profilaktycznego** w analizowanych grupach, tj. dzieci do 6 m.ż. urodzonych przedwcześnie z bardzo małą masą urodzeniową (<1500 g), dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, które nie ukończyły drugiego roku życia, **przyczyni się do zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu RSV i skrócenia czasu pobytu w szpitalu** oraz co jest niemniej ważne, będzie pozytywnie rzutowało na stan zdrowia pacjentów także w późniejszym życiu. Każda hospitalizacja, a w szczególności na wczesnych etapach życia, negatywnie wpływa na rozwój dziecka, z uwagi na pogorszenie jakości życia, wysoki poziom stresu, a możliwe powikłania dodatkowo spowalniają powrót na prawidłową ścieżkę rozwojową. Nie można także pomijać kwestii wpływu stanu zdrowia dziecka i jego hospitalizacji na rodziców czy opiekunów. Każdorazowo pobyt w szpitalu ma negatywny wpływ emocjonalny na rodziców, zakłóca ich życie, a także przekłada się na obawy medyczne, skutki finansowe czy relacje rodzinne.

Reasumując, terapia paliwizumabem przyniesie zatem znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne, poprzez umożliwienie dostępu do nowoczesnej opcji postępowania w postaci przeciwciała monoklonalnego we wnioskowanej populacji pacjentów. Zasadne jest więc przyjęcie założenia, że **wprowadzenie refundacji ze środków publicznych dla produktu leczniczego Synagis dla wnioskowanych podgrup pacjentów w ramach wskazania: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy, przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów i wpłynie pozytywnie na ich rozwój**. Stanowić to będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów pediatrycznych z poszczególnych subpopulacji wnioskowanego wskazania.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV), z brakiem profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym, w populacji pacjentów spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)”.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i> , RSV):	<ul style="list-style-type: none">• Populacja określona inaczej niż wnioskowana#

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> dzieci poniżej 2. roku życia (pomiędzy 1 a 2 rokiem życia) wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej; dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym lub sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90%); dzieci urodzone w wieku ciążowym do 35 tyg. z masą urodzeniową ≤1500 g, do 6 miesiąca życia. <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [15].</p>	
Interwencja	Produkt leczniczy Synagis (paliwizumab) dawkowany zgodnie z ChPL [14] oraz programem lekowym B.40 [15].	Dawkowanie i sposób podania niezgodne z ChPL i programem lekowym
Komparatory	Brak profilaktyki (co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT, tj. brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym)	<ul style="list-style-type: none"> Inne interwencje alternatywne
Wyniki	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV; Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS; Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV; Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen; Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU); Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii; Częstość występowania wentylacji mechanicznej; Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej; Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS; Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS; Inne parametry oceny skuteczności związane z zakażeniem RSV; Pomiary antropometryczne (masa ciała, długość ciała oraz obwód głowy) i inne metody monitorowania rozwoju dziecka; Ocena jakości życia; Parametry przeżycia (m.in. OS, PFS); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem; Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; 	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane ogółem 3-4 stopnia nasilenia; Zdarzenia niepożądane ogółem 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem; Poszczególne zdarzenia niepożądane. Utrata pacjentów z badania/leczenia; Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do przerwania leczenia; Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane; Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; Poważne (ang. <i>severe</i>) zdarzenia niepożądane; Zgony. 	
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) III fazy oraz przeglądy systematyczne.	<ul style="list-style-type: none"> Badania nierandomizowane, obserwacyjne, Badania wtórne niestanowiące przeglądów systematycznych, Opisy przypadków, Listy, komentarze
	W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej**, dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą także prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym)	Inne

*W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W analizach dodatkowych nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;

**do niniejszego przeglądu do rozdziału dotyczącego efektywności praktycznej kwalifikowano badania, w których włączono >200 pts w przypadku prób z danymi porównawczymi PAL vs brak profilaktyki oraz >500 pts w przypadku doniesień nieporównawczych

#w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania paliwizumabu w analizowanej populacji pacjentów, włączano również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana

W niniejszym przeglądzie systematycznym zostaną również uwzględnione, jak po części wspomniano powyżej, dodatkowe badania/dane oceniające terapię z udziałem paliwizumabu, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa paliwizumabu na podstawie ChPL Synagis®;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA, WHO-UMC;
 - badania obserwacyjne (prospektywne i retrospektywne);
- w ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej:
 - prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne, RWE (ang. *real-world evidence*).

Do analizy włączono także opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji.

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność podawania paliwizumabu, w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE via PubMed;
 - EMBASE via Ovid;
 - Cochrane Library – *Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews* via Ovid.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE* (przez *PubMed*), *EMBASE* (via *Ovid*) oraz *Cochrane Library* (via *Ovid*) zamieszczono w Załączniku 12.1.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 11.02.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

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

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline via PubMed;
 - Cochrane Library (*Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews via Ovid*);
 - EMBASE via Ovid;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (Z.M., W.M.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 11.02.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 12.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (Z.M., W.M.). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (paliwizumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „Synagis OR paliwizumab OR MEDI-493”. Wyniki zawężono do wyników dotyczących populacji pacjentów <18 r.ż.

W wyniku przeszukiwania (8.02.2022 r.) rejestru badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 31 rekordów, spośród których 29 posiada status badań zakończonych (*completed*), 1 – z ukończoną fazą

rekrutacji (*active, not recruiting*) oraz 1 w fazie rekrutacji (*recruiting*). W przypadku 18 rekordów dostępne są wyniki badania. 11 badań spełniało kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

W wyniku przeszukiwania rejestru *clinicaltrialsregister.eu* na dzień 8.02.2022 r. odnaleziono 16 rekordów, z czego włączono 8.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej.

Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
NCT03959488 (A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus(RSV) Lower Respiratory Track Infection (LRTI) in High-risk Children)	Badanie randomizowane, 2 i 3 fazy podwójnie zaślepione, grupami równoległymi, okres obserwacji: 360 dni	N=925 Dzieci (do 1 r.ż.) w dwóch kohortach: 1) urodzone przedwcześnie (≤ 35 tyg. wieku ciążowego) bez przewlekłej choroby płuc (CLD) lub wrodzonej wady serca (CHD); 2) wcześniaki z CLD lub hemodynamicznie CHD	MEDI8897 vs paliwizumab	Aktywne, zakończony etap rekrutacji
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488				
NCT02968173 (A Prospective, International, Multicenter, Open-Label, Non-Controlled Study of Safety and Effectiveness of Palivizumab, in Children at High Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in the Russian Federation and the Republic of Belarus)	Prospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe badanie fazy 3b, okres obserwacji: ok. 6 miesięcy	N=50 Niemowlęta urodzone przedwcześnie (≤ 35 tyg. wieku ciążowego) w wieku ≤ 6 miesięcy w momencie włączenia do badania; lub dzieci w wieku do 24 miesięcy z rozpoznaniem przewlekłej choroby płuc (CLD) wcześniaków wymagające stałego leczenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niemowlęta w wieku do 24 miesięcy z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca choroba (CHD)	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02968173				
NCT02282982 (Prospective, Multi-Center, Observational Program to Assess RSV Hospitalization Rate in Population of Children at High-risk of Serious RSV Illness Who Received Palivizumab Immunoprophylaxis in Routine Clinical Setting in the Russian Federation)	Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, okres obserwacji: ok. 7 miesięcy	N=359 Niemowlęta z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia poważnego przebiegu choroby związanej z RSV: urodzone ≤ 35. tygodnia ciąży, w wieku ≤ 24 miesięcy w momencie włączenia do badania, z dysplazją oskrzelowo-płucną lub wrodzoną wadą serca	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02282982				
NCT01297504 (A One-Year Observational Study of Palivizumab in Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus Infection in Latin America)	Prospektywne, badanie obserwacyjne okres obserwacji: 12 miesięcy	N=464 Dzieci z grupy wysokiego ryzyka zakażeniem RSV, m.in. z dysplazją oskrzelowo-płucną w wywiadzie, wcześniactwem (urodzone w ≤ 35 tygodniu wieku ciążowego), z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, z rodzeństwem w wieku poniżej 6 lat.	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01297504				
NCT01537198 (Post-Marketing Surveillance of Synagis in Korean Pediatric Patients Under the "New Drug Re-Examination")	Prospektywne, obserwacyjne badanie postmarketingowe okres obserwacji: 6 miesięcy	N=618 Niemowlęta urodzone przedwcześnie (≤ 35 tyg. wieku ciążowego) w wieku ≤ 6 miesięcy w momencie włączenia do badania na początku sezonu RSV (sezon RSV zdefiniowany od 1 października do 31 marca następnego roku) Dzieci w wieku poniżej 2 r.ż. i wymagające leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) w ciągu ostatnich 6 miesięcy poprzedzających sezon RSV Dzieci w wieku poniżej 2 lat z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537198				
NCT01155193 (Prospective, Non-interventional Observation Study for the Use of Palivizumab in High-risk Children in Germany- SYNAGIS)	Prospektywne, obserwacyjne, nieinterwencyjne (rejestr pacjentów) okres obserwacji: 10 miesięcy	N=30 804 Dzieci urodzone ≤ 35 . tygodnia ciąży, w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu RSV Dzieci w wieku < 2 lat i wymagające leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Dzieci w wieku < 2 lat z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca.	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01155193				

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
NCT01006629 (A Prospective, Multicenter, Open-label, Non-comparative Study of Safety and Efficacy of Synagis in Children at High Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in the Russian Federation)	Prospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie obserwacyjne fazy 2 i 3 okres obserwacji: 30 dni po ostatnim podaniu paliwizumabu	N=100 Dzieci urodzone ≤35. tygodnia ciąży, w wieku poniżej 6 miesięcy w momencie kwalifikacji Dzieci w wieku ≤24 m.ż. z dysplazją oskrzelowo-płucną Dzieci w wieku ≤24 m.ż. z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006629				
NCT01075178 (Palivizumab (Synagis [®]) Post-marketing Surveillance Cohort Study in Children < 24 Months of Age With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease)	Retrospektywne, postmarketingowe badanie obserwacyjne okres obserwacji: 8 miesięcy	N=2036 Dzieci w wieku poniżej 24 m.ż. z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca	paliwizumab vs grupa kontrolna	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075178				
NCT00233064 (A Phase IV, Randomized, Double-Blind Study to Assess the Immune Reactivity of the Liquid and Lyophilized Formulations of Palivizumab (MEDI-493, Synagis) in Children at High Risk for the Development of Serious RSV Disease)	Badanie randomizowane fazy 4, z podwójnym zaślepieniem okres obserwacji: 240-300 dni	N=417 Dzieci w stanie stabilnym medycznie z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków, wieku ≤24 miesiące w momencie randomizacji Dzieci urodzenie przedwcześnie (wiek ciąży ≤35 tygodni) w wieku ≤6 miesięcy podczas randomizacji	paliwizumab w płynie vs liofilizowany paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00233064				
NCT00129766 (A Pivotal Phase 3 Study of MEDI-524 (Numax; Motavizumab), an Enhanced Potency Humanized RSV Monoclonal Antibody, for the Prophylaxis of Serious RSV Disease in High-Risk Children)	Wieloośrodkowe badanie randomizowane, z zaślepieniem i grupami równoległymi okres obserwacji: 150 dni	N=6635 Dzieci w wieku ≤24 m.ż. w momencie randomizacji, z rozpoznaniem przewlekłej choroby płuc wcześniaków wymagającej interwencji medycznej / leczenia (tj. dodatkowego tlenu, leków rozszerzających oskrzela lub leków moczopędnych) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją	motawizumab vs paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
		Dzieci urodzone przedwcześnie (≤35. tydzień wieku ciążowego), w wieku ≤6 miesięcy w czasie randomizacji		
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00129766				
NCT00538785 (A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of MEDI-524, a Humanized Enhanced Potency Monoclonal Antibody Against Respiratory Syncytial Virus (RSV), in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease)	Badanie randomizowane, z zaślepieniem i grupami równoległymi okres obserwacji: max. 150 dni	N=1236 Dzieci w wieku poniżej 24 m.ż w momencie randomizacji, z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca	motawizumab vs paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00538785				

Data ostatniego wyszukiwania: 9.02.2022 r.

Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2007-004105-10 (Effect of palivizumab on respiratory syncytial virus-associated burden of disease – a randomized controlled trial)	Dzieci urodzone przedwcześnie (32-35 tydzień wieku ciążowego), w wieku <24 miesięcy (N=452)	paliwizumab vs placebo	W toku, brak wyników
EudraCT Number: 2005-001671-35 (A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of MEDI-524, a Humanized Enhanced Potency Monoclonal Antibody Against Respiratory Syncytial Virus (RSV), in Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease)	Dzieci w wieku poniżej 24 m.ż w momencie randomizacji, z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (N=600)	motawizumab vs paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
EudraCT Number: 2007-002070-61 (A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of MEDI-524, a Humanized Enhanced Potency Monoclonal Antibody Against Respiratory Syncytial Virus (RSV), in	Dzieci w wieku poniżej 24 m.ż w momencie randomizacji, z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (N=800)	motawizumab vs paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease)			
EudraCT Number: 2004-000039-27 (A pivotal phase 3 study of MEDI-524 (Numax), an enhanced potency humanized respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibody, for the prophylaxis of serious RSV disease in high-risk children)	Dzieci w wieku ≤ 24 m.ż. w momencie randomizacji, z rozpoznaniem przewlekłej choroby płuc wcześniaków wymagającej interwencji medycznej / leczenia (tj. dodatkowego tlenu, leków rozszerzających oskrzela lub leków moczopędnych) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją Dzieci urodzone przedwcześnie (≤ 35 . tydzień wieku ciążowego), w wieku ≤ 6 miesięcy w czasie randomizacji (N=6600)	motawizumab vs paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
EudraCT Number: 2016-000221-39 (A Prospective, International, Multicenter, Open-Label, Non-Controlled Study of Safety and Effectiveness of Palivizumab, in Children at High Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in the Russian Federation and the Republic of Belarus)	Dzieci urodzone ≤ 35 . tygodnia ciąży, w wieku poniżej 6 miesięcy w momencie kwalifikacji Dzieci w wieku ≤ 24 m.ż. z dysplazją oskrzelowo-płucną Dzieci w wieku ≤ 24 m.ż. z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (N=50)	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
EudraCT Number: 2014-004527-42 (A Prospective, Multicenter, Open-label, Non-comparative Study of Safety and Efficacy of Synagis® in Children at High Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in the Russian Federation)	Dzieci urodzone ≤ 35 . tygodnia ciąży, w wieku poniżej 6 miesięcy w momencie kwalifikacji Dzieci w wieku ≤ 24 m.ż. z dysplazją oskrzelowo-płucną Dzieci w wieku ≤ 24 m.ż. z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (N=100)	paliwizumab	Zakończone, dostępne wyniki
EudraCT Number: 2020-005996-11 (A Phase 3, Multicenter, Randomized, Partially Blinded, Palivizumab-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Infants and Children at Increased Risk for Severe RSV Disease)	Dzieci urodzone ≤ 35 . tygodnia ciąży bez BPD lub CHD Dzieci z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków (BPD) Dzieci z hemodynamicznie istotną CHD (N=1000)	paliwizumab vs placebo	W toku, brak wyników
EudraCT Number: 2019-000201-69 (A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an	Dzieci urodzone ≤ 35 . tygodnia ciąży bez CLD lub CHD Dzieci z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków (BPD)	nirsewimab vs paliwizumab	W toku, brak wyników

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY))	Dzieci z hemodynamicznie istotną CHD (N=1500)		

Data wyszukiwania: 9.02.2022 r.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [12]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę Newcastle Ottawa Scale (NOS) [13] – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych.

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

W przypadku zidentyfikowania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy wykorzystano skalę AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [8].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 12.4.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [4, 7, 9, 10].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

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

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

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [4]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie

(rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

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

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

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMIiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews* via Ovid),
- MEDLINE via Pubmed,
- EMBASE via Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 11.02.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych, spełniających predefiniowane kryteria PICO:

- *Wang 2008* wraz z aktualizacją - *Wang 2011* [16, 17];
- *Checchia 2011* [18];
- *Andabaka 2013* [19];
- *Homaira 2014* [20];
- *Simões 2018* [21];
- *Garegnani 2021* [22].

Z uwagi na fakt, iż część badań pierwotnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszej ekspertyzy opublikowane zostało w latach późniejszych aniżeli daty publikacji ww. opracowań, zasadne jest uwzględnienie w ramach niniejszego rozdziału przeglądów systematycznych z ostatnich 5 lat, jako opracowań o najszerszym zakresie. W związku z tym metodykę, kryteria selekcji, najważniejsze wyniki oraz kluczowe wnioski najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych, tj. *Simões 2018* i *Garegnani 2021* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																														
<p>Cel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematyczny przegląd opcji terapeutycznych: paliwizumabu, motawizumabu i rybawiryny w populacji pediatrycznej w ciągu ostatnich 20 lat; -przeprowadzenie niesystematycznego przeglądu w celu zidentyfikowania i oceny obiecujących nowych terapii i szczonek przeciwko RSV, które będą dostępne w najbliższej przyszłości. <p>Synteza wyników:</p> <p>przeгляд systematyczny i niesystematyczny</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem:</p> <p>1 stycznia 1995r. – 31 grudnia 2017</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niemowlęta urodzone w terminie lub wcześniaki z (lub bez) przewlekłą chorobą płuc/dysplazją oskrzelowo-płucną lub wadami wrodzonymi serca, lub innymi chorobami współistniejącymi wysokiego ryzyka (np. anatomiczną nieprawidłowością płuc, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, zespołem Downa, niedoborami odporności i mukowiscydozą) z zakażeniem wirusem RS; - niemowlęta otrzymujące lub nieotrzymujące profilaktyki przed zakażeniem wirusem RS; - niemowlęta urodzone <37 t.c. <p>Interwencje:</p> <p>Paliwizumab, motawizumab, rybawiryna</p> <p>Komparatory:</p> <p>W przypadku badań oceniających skuteczność profilaktyki paliwizumabem, komparatorem powinna być dostępna odpowiednia populacja kontrolna, najlepiej placebo, a w przypadku jej braku populacja nieotrzymująca profilaktyki.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność kliniczna: zmniejszenie częstości hospitalizacji, zachorowalności, śmiertelności z powodu zakażenia wirusem RS.</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 1441 badań, z których włączono 161. Zdecydowana większość włączonych badań (120) obejmowała profilaktykę paliwizumabem.</p> <p>Wyniki:</p> <p>W tabelach poniżej przedstawiono wyniki z prospektywnych badań porównawczych, przedstawiające częstość hospitalizacji z powodu zakażeń wirusem RS u pacjentów przyjmujących profilaktykę paliwizumabem oraz grupy nieleczonej.</p> <p>- <u>Wcześniaki z lub bez przewlekłej choroby płuc/dysplazji oskrzelowo-płucnej:</u></p>	<p>Wnioski:</p> <p>Wnioski z badań w grupie wcześniaków z lub bez przewlekłej choroby płuc/dysplazji oskrzelowo-płucnej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th colspan="6">RSVH (%) – u wcześniaków</th> </tr> <tr> <th><29 t.c</th> <th>29-32 t.c</th> <th>32-35 t.c</th> <th>35-37 t.c</th> <th>37-40 t.c</th> <th>≥35 t.c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMPACT-RSV</td> <td>10</td> <td>7,7</td> <td>10,1</td> <td>10,1</td> <td>8,1</td> <td>1,8^c</td> </tr> <tr> <td>Pedraz</td> <td>13</td> <td>9,9</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>10,4^f</td> <td>3,7^{ef}</td> </tr> <tr> <td>Blanken (MAKI)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>5,1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Figueras-Aloy</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>4,1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Faldella</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1,9^g</td> </tr> <tr> <td>Grimaldi</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,2-16,7ⁱ</td> <td>0-2^h</td> </tr> <tr> <td>Madrano Lopez, średni odsetek [95%CI]</td> <td>12,5 [11,5-13,5]</td> <td>9,5 [8,7-10,4]</td> <td>2,4 [1,9-2,8]</td> <td>4,8 [4,1-5,4]</td> <td>1,4 [1,1-1,6]</td> <td>2,9-3,0 [2,3-3,2; 2,5-3,4]</td> </tr> </tbody> </table> <p>- <u>Niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc/dysplazją oskrzelowo-płucną, wadami wrodzonymi serca, wcześniactwem z CHD/BPD lub innymi chorobami współistniejącymi:</u></p>	Badanie	RSVH (%) – u wcześniaków						<29 t.c	29-32 t.c	32-35 t.c	35-37 t.c	37-40 t.c	≥35 t.c	IMPACT-RSV	10	7,7	10,1	10,1	8,1	1,8 ^c	Pedraz	13	9,9	-	-	10,4 ^f	3,7 ^{ef}	Blanken (MAKI)	-	-	-	5,1	-	-	Figueras-Aloy	-	-	-	4,1	-	-	Faldella	-	-	-	-	-	1,9 ^g	Grimaldi	-	-	-	-	0,2-16,7 ⁱ	0-2 ^h	Madrano Lopez, średni odsetek [95%CI]	12,5 [11,5-13,5]	9,5 [8,7-10,4]	2,4 [1,9-2,8]	4,8 [4,1-5,4]	1,4 [1,1-1,6]	2,9-3,0 [2,3-3,2; 2,5-3,4]
Badanie	RSVH (%) – u wcześniaków																																																																
	<29 t.c	29-32 t.c	32-35 t.c	35-37 t.c	37-40 t.c	≥35 t.c																																																											
IMPACT-RSV	10	7,7	10,1	10,1	8,1	1,8 ^c																																																											
Pedraz	13	9,9	-	-	10,4 ^f	3,7 ^{ef}																																																											
Blanken (MAKI)	-	-	-	5,1	-	-																																																											
Figueras-Aloy	-	-	-	4,1	-	-																																																											
Faldella	-	-	-	-	-	1,9 ^g																																																											
Grimaldi	-	-	-	-	0,2-16,7 ⁱ	0-2 ^h																																																											
Madrano Lopez, średni odsetek [95%CI]	12,5 [11,5-13,5]	9,5 [8,7-10,4]	2,4 [1,9-2,8]	4,8 [4,1-5,4]	1,4 [1,1-1,6]	2,9-3,0 [2,3-3,2; 2,5-3,4]																																																											

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski					
			CLD/BPD		CHD		Wcześniejsi z CHD/BPD lub innymi chorobami współistniejącymi	
	krytycznie niska	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania cross-over, badania jednoramienne, rejestry/medyczne bazy danych, badania kohortowe (prospektywne/retrospektywne), badania kliniczno-kontrolne (prospektywne/retrospektywne), opis serii przypadków (ang. case series). przeszukiwane bazy: PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library, Clinicaltrials.gov. słowa kluczowe: ["RSV" OR "respiratory syncytial virus" OR "lower respiratory tract infection" OR "bronchiolitis" OR "acute respiratory tract infection" OR "LRTI" OR "ARTI"] AND ["palivizumab" OR "Synagis" OR "motavizumab" OR "immunoprophylax" OR "prophylax" OR "immunoglobulin" OR "immune globulin" OR "IVIG" OR "RespiGam" OR "ribavirin"] AND limits: "human, child (birth to 18 years)". kryteria wykluczenia: Wyłączono badania na podstawie typu badania (metaanaliza, przegląd), bez 	Badanie	Nieleczony	Nieleczony	Nieleczony	Nieleczony	
			12,8	7,9 ^b	-	-	-	-
			19,7	5,5 ^e	-	-	13,25	3,95 ^e
			-	-	-	-	46,2	3,8–11,8 ^f
			-	-	9,7 (sinice: 7,9) (inne, niesinicze: 11,8)	5,3 ^h (sinice: 7,9 ^g) (inne, niesinicze: 11,8 ^g)	-	-
			-	-	7,9	3,3 ⁱ	-	-
			17,6 [16,5-18,6]	6,2 [5,5-6,9]	8,5 [7,6-9,4]	4,0 [3,3-4,6]	13,9 [12,7-14,9]	4,0-4,1 [3,3-4,6; 3,5-4,8]

Wnioski:

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																										
		<p>adekwatnych punktów końcowych, oraz z brakiem dostępu do pełnych publikacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> język: Nie ustalono limitów dotyczących języka, lecz zastrzeżono, że przynajmniej abstrakt musi być dostępny w języku angielskim. 	<p>W przypadku niektórych grup niemowląt wysokiego ryzyka, w tym wcześniaków z CLD/BPD i bez tych schorzeń oraz dzieci z HSCHD, paliwizumab okazał się skuteczny i dobrze tolerowany strategią zapobiegania hospitalizacji w powodu zakażeń wirusem RS. Przedstawione w przeglądzie badania potwierdzają <u>dobry profil bezpieczeństwa</u>, z niskimi odsetkami ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>																																										
<p>Garegnani 2021 [22] Źródło finansowania: - Podtyp badania: IB</p>	<p>Ocena skuteczności w paliwizumabu zapobieganiu ciężkiemu zakażeniu wirusem RS u dzieci.</p> <p>Cel:</p> <p>Ocena skuteczności w paliwizumabu zapobieganiu ciężkiemu zakażeniu wirusem RS u dzieci.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 14 października 2021 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Wysoka</p>	<p>Kryteria selekcji</p> <p>adekwatnych punktów końcowych, oraz z brakiem dostępu do pełnych publikacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> język: Nie ustalono limitów dotyczących języka, lecz zastrzeżono, że przynajmniej abstrakt musi być dostępny w języku angielskim. <p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dzieci od 0 do 24 miesięcy życia; - obie płcie; - niezależnie od historii infekcji RSV; - z zaburzeniami związanymi w niedoborem odporności. <p>Interwencje: paliwizumab, podawany w dawce 15 mg/kg, raz w miesiącu (maksymalnie pięć dawek).</p> <p>Komparatory: placebo, bez interwencji lub standardowa opieka.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu zakażenia wirusem RS; • śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyn; • zdarzenia niepożądane; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu chorób układu oddechowego; • długość pobytu w szpitalu; • zakażenie wirusem RS; 	<p>Włączone badania: Łącznie włączono 5 badań RCT (<i>Blanken 2013, Feltes 2003, Impact-RSV Study Group 1998, Subramanian 1998, Tavsu 2014</i>) obejmujących 3343 dzieci. Większość włączonych badań przeprowadzono u dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia wirusem RS z powodu: chorób współistniejących, takich jak dysplazja oskrzelowo-płucna i wrodzona wada serca. Ryzyko błędów systematycznych wyników we wszystkich badaniach było podobne i przeważnie niskie.</p> <p>Wyniki: Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników paliwizumabu w porównaniu z placebo, braku interwencji lub standardowej opieki w celu zapobiegania zakażeniu wirusem RS u dzieci.</p>																																										
			<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wyniki</th> <th rowspan="2">Follow up</th> <th colspan="2">Oczekiwane efekty bezwzględne (95% CI)*</th> <th rowspan="2">Efekt względny RR (95% CI)</th> <th rowspan="2">Średnia różnica (95% CI)</th> <th rowspan="2">Liczba pacjentów (badań)</th> <th rowspan="2">Pewność dowodów (stopień)</th> </tr> <tr> <th>Ryzyko z placebo</th> <th>Ryzyko z PAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hospitalizacja z powodu zakażenia wirusem RS</td> <td>2 lata</td> <td>98 na 1000</td> <td>43 na 1000 (29 - 62)</td> <td>0,44 (0,30 - 0,64)</td> <td>-</td> <td>3343 (5 RCTs)</td> <td>Wysoki^a</td> </tr> <tr> <td>Śmiertelność</td> <td>2 lata</td> <td>23 na 1000</td> <td>16 na 1000 (10 - 27)</td> <td>0,69 (0,42 - 1,15)</td> <td>-</td> <td>3343 (5 RCTs)</td> <td>Umiarkowanie^{a, **}</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia niepożądane</td> <td>150 dni</td> <td>84 na 1000</td> <td>91 na 1000 (71 - 117)</td> <td>1,09 (0,85 - 1,39)</td> <td>-</td> <td>2831 (3 RCTs)</td> <td>Umiarkowanie^{a, #}</td> </tr> <tr> <td>Hospitalizacja z powodu chorób układu</td> <td>2 lata</td> <td>351 na 1000</td> <td>274 na 1000 (218 - 340)</td> <td>0,78 (0,62 - 0,97)</td> <td>-</td> <td>3343 (5 RCTs)</td> <td>Umiarkowanie^{a, **}</td> </tr> </tbody> </table>	Wyniki	Follow up	Oczekiwane efekty bezwzględne (95% CI)*		Efekt względny RR (95% CI)	Średnia różnica (95% CI)	Liczba pacjentów (badań)	Pewność dowodów (stopień)	Ryzyko z placebo	Ryzyko z PAL	Hospitalizacja z powodu zakażenia wirusem RS	2 lata	98 na 1000	43 na 1000 (29 - 62)	0,44 (0,30 - 0,64)	-	3343 (5 RCTs)	Wysoki ^a	Śmiertelność	2 lata	23 na 1000	16 na 1000 (10 - 27)	0,69 (0,42 - 1,15)	-	3343 (5 RCTs)	Umiarkowanie ^{a, **}	Zdarzenia niepożądane	150 dni	84 na 1000	91 na 1000 (71 - 117)	1,09 (0,85 - 1,39)	-	2831 (3 RCTs)	Umiarkowanie ^{a, #}	Hospitalizacja z powodu chorób układu	2 lata	351 na 1000	274 na 1000 (218 - 340)	0,78 (0,62 - 0,97)	-	3343 (5 RCTs)	Umiarkowanie ^{a, **}
Wyniki	Follow up	Oczekiwane efekty bezwzględne (95% CI)*				Efekt względny RR (95% CI)	Średnia różnica (95% CI)					Liczba pacjentów (badań)	Pewność dowodów (stopień)																																
		Ryzyko z placebo	Ryzyko z PAL																																										
Hospitalizacja z powodu zakażenia wirusem RS	2 lata	98 na 1000	43 na 1000 (29 - 62)	0,44 (0,30 - 0,64)	-	3343 (5 RCTs)	Wysoki ^a																																						
Śmiertelność	2 lata	23 na 1000	16 na 1000 (10 - 27)	0,69 (0,42 - 1,15)	-	3343 (5 RCTs)	Umiarkowanie ^{a, **}																																						
Zdarzenia niepożądane	150 dni	84 na 1000	91 na 1000 (71 - 117)	1,09 (0,85 - 1,39)	-	2831 (3 RCTs)	Umiarkowanie ^{a, #}																																						
Hospitalizacja z powodu chorób układu	2 lata	351 na 1000	274 na 1000 (218 - 340)	0,78 (0,62 - 0,97)	-	3343 (5 RCTs)	Umiarkowanie ^{a, **}																																						

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																								
		<ul style="list-style-type: none"> liczba dni ze świszczącym oddechem (ang. wheezing); liczba dni, w których potrzebna była tlenoterapia; długość pobytu na oddziale intensywnej terapii; liczba dni, w których potrzebna była wentylacja mechaniczna. <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ badania: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT), w tym cluster-RCT. przeszukiwane bazy: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (Ovid), Latin American and Caribbean Health Science Information (LILACS) (BIREME), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Scopus (do 14 października 2021 r.), Embase (do października 2020 r.); ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) słowa kluczowe: respiratory syncytial virus infection, bronchiolitis, pneumonia, respiratory tract infections, lower respiratory infection, palivizumab, synagis, medi-493, medi 493, med493. 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>oddechowe go</th> <th>2 lata</th> <th>195 na 1000</th> <th>64 na1000 (39 - 107)</th> <th>0,33 (0,20 – 0,55)</th> <th>-</th> <th>554 (3 RCTs)</th> <th>Niski^{c, a}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zakażenie wirusem RS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liczba dni ze świszczącym oddechem</td> <td>12 miesięcy</td> <td>45 na 1000</td> <td>18 na 1000 (16 - 19)</td> <td>0,39 (0,35 - 0,44)</td> <td>-</td> <td>429 (1 RCT)</td> <td>Wysoki^a</td> </tr> <tr> <td>Długość pobytu w szpitalu</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-42,24 (-84,77, 0,29)</td> <td>2789 (2 RCTs)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Liczba dni, w których potrzebna była tlenoterapia</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-36,85 (-85,19, 11,49)</td> <td>2789 (2 RCTs)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Długość pobytu na oddziale intensywnej terapii</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-13,51 (-61,11, 34,08)</td> <td>2789 (2 RCTs)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Liczba dni, w których potrzebna była wentylacja mechaniczna</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>5,78 (-10,37, 21,92)</td> <td>2789 (2 RCTs)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aRzyżko w grupie interwencyjnej (i jej 95%, przedział ufności) opiera się na założonym ryzyku w grupie porównawczej i względny efekt interwencji (i jej 95% CI).</p> <p>Stopnie pewności dowodów:</p> <p>^a Wysoki - bardzo pewne, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego.</p> <p>^b Umiarkowany - umiarkowana pewność oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego.</p> <p>^c Niski - pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego.</p> <p>^d Bardzo niski - bardzo mała pewność co do oszacowania efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie się znacznie różnił od oszacowanego efektu.</p> <p>** Obniżony o 1 poziom z powodu niedokładności. 95% przedział ufności obejmuje znaczącą korzyść i niewielki lub brak wpływu.</p> <p># Obniżony o 1 poziom z powodu niedokładności. 95% przedział ufności obejmuje znaczące korzyści i szkody.</p> <p>^ Obniżony o 2 poziomy ze względu na niewielką liczbę wydarzeń i uczestników w obu grupach.</p>	oddechowe go	2 lata	195 na 1000	64 na1000 (39 - 107)	0,33 (0,20 – 0,55)	-	554 (3 RCTs)	Niski ^{c, a}	Zakażenie wirusem RS								Liczba dni ze świszczącym oddechem	12 miesięcy	45 na 1000	18 na 1000 (16 - 19)	0,39 (0,35 - 0,44)	-	429 (1 RCT)	Wysoki ^a	Długość pobytu w szpitalu	-	-	-	-	-42,24 (-84,77, 0,29)	2789 (2 RCTs)	-	Liczba dni, w których potrzebna była tlenoterapia	-	-	-	-	-36,85 (-85,19, 11,49)	2789 (2 RCTs)	-	Długość pobytu na oddziale intensywnej terapii	-	-	-	-	-13,51 (-61,11, 34,08)	2789 (2 RCTs)	-	Liczba dni, w których potrzebna była wentylacja mechaniczna	-	-	-	-	5,78 (-10,37, 21,92)	2789 (2 RCTs)	-
oddechowe go	2 lata	195 na 1000	64 na1000 (39 - 107)	0,33 (0,20 – 0,55)	-	554 (3 RCTs)	Niski ^{c, a}																																																				
Zakażenie wirusem RS																																																											
Liczba dni ze świszczącym oddechem	12 miesięcy	45 na 1000	18 na 1000 (16 - 19)	0,39 (0,35 - 0,44)	-	429 (1 RCT)	Wysoki ^a																																																				
Długość pobytu w szpitalu	-	-	-	-	-42,24 (-84,77, 0,29)	2789 (2 RCTs)	-																																																				
Liczba dni, w których potrzebna była tlenoterapia	-	-	-	-	-36,85 (-85,19, 11,49)	2789 (2 RCTs)	-																																																				
Długość pobytu na oddziale intensywnej terapii	-	-	-	-	-13,51 (-61,11, 34,08)	2789 (2 RCTs)	-																																																				
Liczba dni, w których potrzebna była wentylacja mechaniczna	-	-	-	-	5,78 (-10,37, 21,92)	2789 (2 RCTs)	-																																																				
			<p>Wnioski:</p>																																																								

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • kryteria wykluczenia: dzieci ze zdiagnozowaną mukowiscydozą; badania niespełniające kryteriów włączenia PICOS • język: brak zawężeń. 	<p>Wyniki tego przeglądu wskazują, że profilaktyka paliwizumabem <u>zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS</u>, a także w porównaniu z komparatorem, wykazuje niewielką różnicę (lub jej brak) w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz odsetku śmiertelności. Oceniana interwencja zmniejszała również liczbę dni ze świszczącym oddechem.</p>

Dyskusję wyników uzyskanych w przeglądach *Simões 2018* i *Garegnani 2021* względem rezultatów niniejszej analizy przedstawiono w rozdziale Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne badania z randomizacją, spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS (które w zakresie populacji oparte są o zapisy programu lekowego B.40: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)”, w tym:

- 1) 1 randomizowane badanie oceniające efektywność podawania paliwizumabu u **dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej** – Impact-RSV (Impact-RSV 1998 [24], Notario 2014 [25]): wieloośrodkowe (139 ośrodków w USA, Kanadzie i Wlk. Brytanii), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab (5 dawek) N=1002; placebo N=500);
- 2) 1 randomizowane badanie oceniające efektywność podawania paliwizumabu u **dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca** – Feltes 2003 [23]: wieloośrodkowe (76 ośrodków w: USA, Kanadzie, Szwecji, Niemczech, Polsce, Francji i Wlk. Brytanii), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab (5 dawek) N=639, placebo N=648);
- 3) 2 randomizowane badania oceniające efektywność podawania paliwizumabu u **dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g** – Impact-RSV (Impact-RSV 1998 [24], Notario 2014 [25]); Tavsu 2014 [27]: jednoośrodkowe badanie z randomizacją i grupą kontrolną (paliwizumab N=39, kontrola - brak profilaktyki N=41).

Odnalezione dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem zakresu danych dla wnioskowanych subpopulacji docelowych, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Ponadto zidentyfikowano badania z zakresu efektywności praktycznej profilaktyki z udziałem paliwizumabu oraz próby niekwalifikujące się do analizy głównej niniejszego opracowania a zawierające uzupełniające dane z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa (ich wyniki zaprezentowano w stosownych rozdziałach: Dodatkowa analiza efektywności praktycznej i Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa). Należą do nich: *Li 2017* [28], *Medrano López 2010* [29], *Simon 2018* [30, 31], *Lin 2019* [32], *Rutkowska 2011* [33], *Pedraz 2003* [34], *Faldella 2010* [35], *Lacaze-Masmonteil 2004* [36], *Mitchell 2021* [40], *Mohammed Hassan 2021* [41], *Parnes 2003* [42], *Pineros 2021* [38], *Torchin 2021* [37], *Elhalik 2019* [39] oraz *Feltes 2011* [61], *Makari 2014* [62].

Pełne charakterystyki wszystkich badań odnalezionych w ramach systematycznego wyszukiwania, które uwzględniono w analizie głównej i analizach dodatkowych niniejszego raportu HTA zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.3).

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALIWIZUMABU W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH, WYMAGAJĄCEJ HOSPITALIZACJI I WYWOŁANEJ PRZEZ SYNCYTIALNY WIRUS ODDECHOWY – DZIECI PONIŻEJ 2. ROKU ŻYCIA WYMAGAJĄCE LECZENIA Z POWODU DYSPLAZJI OSKRZELOWO-PŁUCNEJ

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach niniejszej części analizy głównej przedstawiono wyniki badania *Impact-RSV*. Celem omawianej próby klinicznej była ocena efektywności klinicznej paliwizumabu podawanego w postaci iniekcji domięśniowych w dwóch grupach pacjentów:

- 1) dzieci urodzone w ≤ 35 tygodniu wieku ciążowego, które miały ≤ 6 miesięcy w momencie kwalifikacji do badania;
- 2) **dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy**, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie **dysplazję oskrzelowo-płucną** wymagającą ciągłego leczenia (tj. suplementacja tlenem, steroidy, leki rozszerzające oskrzela lub leki moczopędne).

W ramach niniejszego rozdziału analizie poddano wyniki dotyczące subpopulacji dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną. Dodatkowo, z uwagi na wąski zakres dostępnych rezultatów dla ww. podgrupy, zamieszczono wyniki również dla szerszej populacji, tj. wszystkich pacjentów włączonych do badania *Impact-RSV*.

Metodologicznie próba kliniczna *Impact-RSV* jest wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem III fazy z grupą placebo.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub identycznie wyglądającego placebo (produkt bez przeciwciała). Łącznie 5 dawek obu substancji było podawane w zastrzyku domięśniowym. Iniekcje powtarzano co 30 dni. Paliwizumab i placebo były podawane w postaci liofilizowanej, które zostały rozpuszczone w wodzie do wstrzykiwań (końcowe stężenie paliwizumabu wynosiło 100 mg/ml).

Badanie *Impact-RSV* jest zakończoną próbą kliniczną z dostępnymi wynikami, które opublikowano w postaci opracowań pełnotekstowych: *Impact-RSV 1998* [24] oraz analiza post-hoc *Notario 2014* [25].

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

4.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby ekspertyzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w subpopulacji dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej, odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (*Impact-RSV*), zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *Impact-RSV* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 12.3).

4.3. Skuteczność kliniczna

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

- Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV;
- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU);
- Częstość stosowania wentylacji mechanicznej;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę;
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym;
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV);
- Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen;
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score ≥ 3);
- Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii;
- Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV).

Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo (brak profilaktyki) dla 150-dniowego okresu obserwacji w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badania *Impact-RSV*.

Tabela 5. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. PL (Impact-RSV)

Punkt końcowy	Interw.	N	n (%)	Redukcja wzgl. (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p
Populacja ogółem	PAL	1002	48 (4,8)	55 (38; 72)	0,42 (0,28; 0,64)	18 (12; 34)	<0,001
	PL	500	53 (10,6)				
Populacja z BPD	PAL	496	39 (7,9)	39 (20; 58)	0,58 (0,36; 0,95)	21 (11; 199)	0,038
	PL	266	34 (12,8)				
Masa ciała >5kg	PAL	bd	bd	51 (bd)	nd	nd	0,014
	PL	bd	bd				
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL	bd	bd	57 (bd)	nd	nd	0,001
	PL	bd	bd				
Wiek ciążowy <32 tyg.	PAL	bd	bd	47 (bd)	nd	nd	0,003
	PL	bd	bd				
Wiek ciążowy 32-35 tyg.	PAL	bd	bd	80 (bd)	nd	nd	0,002
	PL	bd	bd				
Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL	1002	7 (0,7)	bd	1,17 (0,30; 4,53)	nd	0,825*
	PL	500	3 (0,6)				
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU)	PAL	1002	13* (1,3)	bd	0,43 (0,20; 0,90)	59 (28; 460)	0,026
	PL	500	15* (3,0)				
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej	PAL	1002	7* (0,7)	bd	3,51 (0,43; 28,61)	nd	0,280
	PL	500	1* (0,2)				
Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę	PAL	1002	240* (24)	bd	0,70 (0,55; 0,89)	15 (9; 44)	0,011

	PL	500	155* (31)		0,004*			
Chęstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym	PAL	1002	160* (16)	bd	0,008			
	PL	500	110* (22)		0,004*			
Chęstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV)	PAL	1002	130* (13)	bd	0,470			
	PL	500	70* (14)	bd	0,581*			
				0,92 (0,67; 1,25)	nd			
				0,67 (0,51; 0,88)	17 (10; 54)			
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)/ N dni	Redukcja wzgl. (95% CI)	Różnica MD (95% CI)*	p
Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	populacja ogółem		PAL	53	6,89* (bd)	bd	nd	bd
			PL	48	6,52* (bd)			
Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	łącznie		PAL	1002	365*			
	/100 dzieci		PL	500	313*			
			PAL	1002	36,4	bd	nd	<0,001
			PL	500	62,6			
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen	/100 dzieci	Impact- RSV	PAL	1002	30,3	bd	nd	<0,001
			PL	500	50,6			
Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score≥3)	/100 dzieci		PAL	1002	29,6	bd	nd	<0,001
			PL	500	47,4			
Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii	/100 dzieci		PAL	1002	13,3	bd	nd	0,023
			PL	500	12,7			
Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej	/100 dzieci		PAL	1002	8,4	bd	nd	0,210
			PL	500	1,2			

Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę	/100 dzieci	PAL	1002	191	bd	nd	0,005
		PL	500	242			
Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym	/100 dzieci	PAL	1002	124	bd	nd	0,004
		PL	500	180			
Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV)	/100 dzieci	PAL	1002	88	bd	nd	0,369
		PL	500	118			

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w subpopulacji pacjentów z BPD (7,9% vs 12,8%, p=0,029; redukcja względna wyniosła 39%) jak i populacji ogółem w próbie klinicznej *Impact-RSV* (4,8% vs 10,6%, p<0,001; redukcja względna wyniosła 55%). Wąski przedział ufności parametru NNT pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku w populacji ogółem. Statystycznie znaczne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wśród pacjentów z masą ciała >5kg: p=0,014, z masą ciała ≤5kg: p=0,001, dzieci urodzone w wieku ciążowym <32 tyg.: p=0,003, dzieci urodzone w wiek ciążowym 32-35 tyg.: p=0,002).

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU): 1,3% (PAL) vs 3% (PL) (p=0,025). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej tego wyniku;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 24% (PAL) vs 31% (PL) (p=0,004). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym: 16% (PAL) vs 22% (PL) (p=0,004). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV (p<0,001);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen (p<0,001);
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score≥3) (p<0,001);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę (p=0,005) – różnice te można przypisać obserwowanemu zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu RSV, ponieważ nie zanotowano istotnych różnic w częstości występowania lub łącznej liczbie dni hospitalizacji (w przeliczeniu na 100 dzieci) z przyczyn związanych z układem oddechowym niezwiązanych z RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (p=0,004).

Według autorów badania *Impact-RSV*, statystycznie istotną różnicę na korzyść komparatora (PL) wykazano w przypadku punktu końcowego Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii/100 dzieci (13,3 dni w grupie PAL vs 12,7 dni w grupie PL, $p=0,023$). Mając na uwadze bardzo niewielką różnicę pomiędzy grupami, trudno wnioskować o poprawności przedstawionej wartości „p”, tym bardziej, że ze względu na brak stosownych danych nie ma możliwości przeprowadzenia kalkulacji własnych.

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 2) Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 3) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej, 4) Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 5) Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. O istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w zakresie punktu końcowego „Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV” trudno wnioskować z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

Warto podkreślić, iż częstość przyjęć na oddział intensywnej terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej z powodu RSV była w grupie pacjentów objętych paliwizumabem bardzo niska ($\sim 1\%$).

4.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Przerwanie profilaktyki z powodu AEs;
- Utrata pacjentów z badania;
- Poszczególne, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (w tym potencjalnie związane z badanym lekiem);
- Zgony.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badania *Impact-RSV*.

Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa dla porównania PAL vs. PL (*Impact-RSV*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	PAL			1002	110* (11)			
	PL			500	50 (10)	1,11 (0,78; 1,58)	nd	0,568*
Zgony	PAL			1002	4 (0,4)			
	PL			500	5 (1,0)	0,40 (0,11; 1,48)	nd	0,170*
związane z leczeniem	PAL	<i>Impact-RSV</i>		1002	0 (0)			
	PL		500	0 (0)	Brak zdarzeń, brak różnic pomiędzy grupami			
ogółem	PAL			1002	16 (1,1)*			
	PL			500		Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
Utrata pacjentów z badania## z powodu zgonu	PAL			1002	7 (0,5)*			
	PL			500		Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		

wycofanie zgody na udział w badaniu	PAL	1002	4 (0,3)*	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
	PL	500		
utrata z okresu obserwacji	PAL	1002	5 (0,3)*	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
	PL	500		
Przerwanie profilaktyki z powodu AEs	PAL	1002	3* (0,3)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
	PL	500	bd	
Zapalenie ucha środkowego	PAL	1002	421* (42)	1,09 (0,87; 1,35)
	PL	500	200* (40)	nd
ogółem	PAL	1002	27* (2,7)	1,51 (0,71; 3,24)
	PL	500	9* (1,8)	nd
rumień	PAL	1002	14* (1,4)	1,17 (0,45; 3,05)
	PL	500	6* (1,2)	nd
Reakcja w miejscu iniekcji	PAL	1002	6* (0,6)	10,05 (0,31; 327,18)
	PL	500	0* (0,0)	nd
stwardnienie /obrzęk	PAL	1002	6* (0,6)	3,01 (0,36; 25,04)
	PL	500	1* (0,2)	nd
siniak	PAL	1002	3* (0,3)	0,75 (0,13; 4,49)
	PL	500	2* (0,4)	nd
Podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	PAL	1002	36* (3,6)	2,29 (1,06; 4,97)
	PL	500	8* (1,6)	51 (29; 567)
Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	PAL	1002	23* (2,3)	1,15 (0,54; 2,44)
	PL	500	10* (2,0)	nd

Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione przez poddanego zaślepieniu badacza jako potencjalnie związane z badanym lekiem	
Gorączka	PAL 1002 28* (2,8) 0,93 (0,49; 1,76) nd 0,870
	PL 500 15* (3,0) 0,822*
Nerwowość	PAL 1002 25* (2,5) 0,96 (0,49; 1,89) nd 0,865
	PL 500 13* (2,6) 0,903*
Reakcja w miejscu iniekcji	PAL 1002 23* (2,3) 1,45 (0,64; 3,25) nd 0,444
	PL 500 8* (1,6) 0,374*
Biegunka	PAL 1002 10* (1,0) 2,51 (0,55; 11,50) nd 0,357
	PL 500 2* (0,4) 0,236*
Wysypka	PAL 1002 9* (0,9) 4,52 (0,57; 35,80) nd 0,179
	PL 500 1* (0,2) 0,153*
Impact-RSV 150 dni	
Podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	PAL 1002 5* (0,5) 0,83 (0,20; 3,49) nd 0,726
	PL 500 3* (0,6) 0,800*
Choroba górnych dróg oddechowych	PAL 1002 5* (0,5) 1,25 (0,24; 6,46) nd 1,000
	PL 500 2* (0,4) 0,791*
Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby	PAL 1002 3* (0,3) 1,50 (0,16; 14,44) nd 1,000
	PL 500 1* (0,2) 0,726*
Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	PAL 1002 3* (0,3) 0,75 (0,13; 4,49) nd 0,670
	PL 500 2* (0,4) 0,751*
Wymioty	PAL 1002 3* (0,3) 0,75 (0,13; 4,49) nd 0,670
	PL 500 2* (0,4) 0,751*
Kaszel	PAL 1002 3* (0,3) 1,50 (0,16; 14,44) nd 1,000
	PL 500 2* (0,4) 0,751*

	PL	500	1* (0,2)	0,726*
Katar	PAL	1002	3* (0,3)	0,406
	PL	500	3* (0,6)	0,394

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych, # 2 dzieci w grupie paliwizumabu zmarło podczas hospitalizacji z powodu RSV (w grupie PL brak takich zdarzeń), 1 po operacji rurki tympańnosłuchowej po wyzdrowieniu z RSV, u innego dziecka z BPD wystąpiły powikłania, w tym płymna wentylacja i odoskrzelowe zapalenie płuc; ## przed 150 dniem i przed jakąkolwiek hospitalizacją z powodu RSV

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była bardzo zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku następujących punktów końcowych:

- Zgony ogółem: 0,4% w grupie PAL vs 1,0% w ramieniu PL;
- Zgony związane z leczeniem: brak zdarzeń w obu grupach;
- Zapalenie ucha środkowego;
- Reakcja w miejscu iniekcji (ogółem oraz w podziale na typy reakcji);
- Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT);
- Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione przez poddanego zaślepieniu badacza jako potencjalnie związane z badanym lekiem: gorączka, nerwowość, reakcja w miejscu iniekcji, biegunka, wysypka, podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, choroba górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, katar.

W przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z badania, z uwagi na brak danych w podziale na pacjentów otrzymujących palawizumab lub placebo, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej. Z badania utracono ogółem 16/1502 pacjentów (1,1%).

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%; p=0,036), jednak z uwagi na bardzo szeroki przedział ufności parametru NNT nie można wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, nie potwierdzono tego trendu, tj. pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie ucha środkowego (42% vs 40%), reakcja w miejscu iniekcji (2,7% vs 1,8%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%) oraz podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,3% vs 2,0%). Natomiast wśród AEs potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, które notowano najczęściej należy wymienić: gorączkę (2,8% vs 3,0%) oraz nerwowość (2,5% vs 2,6%).

Dodatkowo autorzy badania podali, iż reakcje w miejscu iniekcji miały w większości łagodny i krótkotrwały przebieg, żadna z nich nie była ciężka, a podwyższenie poziomu kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi oraz zdarzenia niepożądane w obrębie nerek były rzadkie i a ich częstość była zbliżona w obu grupach.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALIWIZUMABU W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH, WYMAGAJĄCEJ HOSPITALIZACJI I WYWOŁANEJ PRZEZ SYNCYTIALNY WIRUS ODDECHOWY – DZIECI PONIŻEJ 2 ROKU ŻYCIA Z HEMODYNAMICZNIE ISTOTNĄ WRODZONĄ WADĄ SERCA

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją *Feltes 2003* [23], którego celem była ocena efektywności klinicznej paliwizumabu podawanego w postaci iniekcji domięśniowych w populacji **dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy w momencie włączenia do badania, z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca** (określoną przez badacza oraz nieoperowaną lub częściowo skorygowaną).

Metodologicznie próba kliniczna *Feltes 2003* była wielośrodkowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem, kontrolowanym placebo. Kwalifikujące się dzieci zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub identycznie wyglądającego placebo (produkt bez przeciwciała). Łącznie 5 dawek obu substancji było podawane w zastrzyku domięśniowym. Iniekcje powtarzano co 30 dni. Paliwizumab i placebo były podawane w postaci liofilizowanej w zakodowanych fiolkach, które zostały rozpuszczone w wodzie do wstrzykiwań (końcowe stężenie paliwizumabu wynosiło 100 mg/ml).

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodykę badania *Feltes 2003* przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

5.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby ekspertyzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w subpopulacji dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy w momencie włączenia do badania, z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (*Feltes 2003*), zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *Feltes 2003* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 12.3).

5.3. Skuteczność kliniczna

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

- Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV;
- Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV;

- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU);
- Częstość stosowania wentylacji mechanicznej;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę;
- Częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych;
- Częstość operacji serca /interwencyjnego cewnikowania;
- Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen;
- Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii;
- Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badania *Feltes 2003*.

Tabela 7. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. PL (Feltes 2003)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	Redukcja wzgl. (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*																																																																																																																																		
Ogółem	PAL			639	34 (5,3)	45 (23; 67)	0,52 (0,34; 0,80)	23 (14; 66)	0,003																																																																																																																																		
	PL			648	63 (9,7)					CHD - sinicze	PAL			339	19 (5,6)	bd	0,69 (0,38; 1,28)	nd	0,285	PL			343	27 (7,9)	CHD - pozostałe	PAL			300	15 (5,0)	bd	0,46 (0,21; 0,73)	15 (9; 42)	0,003	PL			305	36 (11,8)	Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			365	22 (6,9)	bd	0,46 (0,27; 0,78)	17 (10; 48)	0,004	PL			376	46 (12,2)	wiek ≤6 mies.	PAL			274	12 (4,4)	bd	0,69 (0,32; 1,47)	nd	0,332	PL			272	17 (6,3)	wiek >6 mies.	PAL			bd	bd (6,1)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (7,3)	wiek 6-12 mies.	PAL			bd	bd (1,8)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (4,3)	wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024	PL			648	16 (2,5)*	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094
CHD - sinicze	PAL			339	19 (5,6)	bd	0,69 (0,38; 1,28)	nd	0,285																																																																																																																																		
	PL			343	27 (7,9)					CHD - pozostałe	PAL			300	15 (5,0)	bd	0,46 (0,21; 0,73)	15 (9; 42)	0,003	PL			305	36 (11,8)	Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			365	22 (6,9)	bd	0,46 (0,27; 0,78)	17 (10; 48)	0,004	PL			376	46 (12,2)	wiek ≤6 mies.	PAL			274	12 (4,4)	bd	0,69 (0,32; 1,47)	nd	0,332	PL			272	17 (6,3)	wiek >6 mies.	PAL			bd	bd (6,1)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (7,3)	wiek 6-12 mies.	PAL			bd	bd (1,8)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (4,3)	wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024	PL			648	16 (2,5)*	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)										
CHD - pozostałe	PAL			300	15 (5,0)	bd	0,46 (0,21; 0,73)	15 (9; 42)	0,003																																																																																																																																		
	PL			305	36 (11,8)					Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			365	22 (6,9)	bd	0,46 (0,27; 0,78)	17 (10; 48)	0,004	PL			376	46 (12,2)	wiek ≤6 mies.	PAL			274	12 (4,4)	bd	0,69 (0,32; 1,47)	nd	0,332	PL			272	17 (6,3)	wiek >6 mies.	PAL			bd	bd (6,1)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (7,3)	wiek 6-12 mies.	PAL			bd	bd (1,8)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (4,3)	wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024	PL			648	16 (2,5)*	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)																									
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			365	22 (6,9)	bd	0,46 (0,27; 0,78)	17 (10; 48)	0,004																																																																																																																																		
	PL			376	46 (12,2)					wiek ≤6 mies.	PAL			274	12 (4,4)	bd	0,69 (0,32; 1,47)	nd	0,332	PL			272	17 (6,3)	wiek >6 mies.	PAL			bd	bd (6,1)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (7,3)	wiek 6-12 mies.	PAL			bd	bd (1,8)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (4,3)	wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024	PL			648	16 (2,5)*	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)																																								
wiek ≤6 mies.	PAL			274	12 (4,4)	bd	0,69 (0,32; 1,47)	nd	0,332																																																																																																																																		
	PL			272	17 (6,3)					wiek >6 mies.	PAL			bd	bd (6,1)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (7,3)	wiek 6-12 mies.	PAL			bd	bd (1,8)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (4,3)	wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024	PL			648	16 (2,5)*	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)																																																							
wiek >6 mies.	PAL			bd	bd (6,1)	bd	nd	nd	nd																																																																																																																																		
	PL			bd	bd (7,3)					wiek 6-12 mies.	PAL			bd	bd (1,8)	bd	nd	nd	nd	PL			bd	bd (4,3)	wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024	PL			648	16 (2,5)*	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)																																																																						
wiek 6-12 mies.	PAL			bd	bd (1,8)	bd	nd	nd	nd																																																																																																																																		
	PL			bd	bd (4,3)					wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024	PL			648	16 (2,5)*	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)																																																																																					
wiek 12-24 mies.	PAL			639	5 (0,8)*	bd	0,31 (0,11; 0,86)	60 (33; 323)	0,024																																																																																																																																		
	PL			648	16 (2,5)*					Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	PL			648	9 (1,4)*	Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)																																																																																																				
Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL			639	3 (0,5)*	bd	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102																																																																																																																																		
	PL			648	9 (1,4)*					Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	PL			648	17 (2,6)																																																																																																																			
Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV	PAL			639	13 (2,0)	46 (bd)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094																																																																																																																																		
	PL			648	17 (2,6)																																																																																																																																						

Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU)	PL	648	24 (3,7)							
	PAL	639	8 (1,3)							
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej	PL	648	14 (2,2)	41 (bd)	0,57 (0,24; 1,38)	nd	nd	0,282		
	PAL	639	351* (54,9)							
Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę	PL	648	404* (62,3)	11,8 (bd)	0,74 (0,59; 0,92)	14 (8; 49)	0,008			
	PAL	639	321* (50,2)							
Częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych	PL	648	359* (55,4)	bd	0,81 (0,65; 1,01)	nd	0,066			
	PAL	639	421 (65,9)							
brak interwencji	PL	648	410 (63,3)	bd	1,12 (0,89; 1,41)	nd	0,327			
	PAL	639	164 (25,7)							
Częstość operacji serca /interwencyjnego cewnikowania	PL	648	186 (28,7)	bd	0,86 (0,67; 1,10)	nd	0,221			
	PAL	639	34 (5,3)							
interwencja wykonana wcześniej niż planowana	PL	648	34 (5,2)	bd	1,01 (0,62; 1,65)	nd	0,953			
	PAL	639	20 (3,1)							
pilna interwencja	PL	648	18 (2,8)	bd	0,13 (0,59; 2,16)	nd	0,709			
	PAL	639	18 (2,8)							
Punkt końcowy	Interw.	N	Średnia (SD)/ N dni	Redukcja wzgl. (95% CI)	Różnica MD (95% CI)*	p				
Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	PAL	34	10,8* (bd)	nd	nd	bd				
	PL	63	13,3* (bd)							
łącznie	PAL	639	367	56 (bd)	nd	0,003				
	PL	648	836							

Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	PAL	639	57,4	
	PL	648	129	
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen	PAL	639	178	
	PL	648	658	
	PAL	639	27,9	73 (bd)
	PL	648	101,5	nd
Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii	PAL	639	101	
	PL	648	461	
	PAL	639	15,9	78 (bd)
	PL	648	71,2	nd
Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej	PAL	639	42	
	PL	648	354	
	PAL	639	6,5	88 (bd)
	PL	648	54,7	nd
				0,224

⁴Oszacowano na podstawie dostępnych danych

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, $p=0,003$). Umiarkowanie szeroki przedział ufności parametru NNT pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku. Statystycznie znaczne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wśród pacjentów z CHD innym niż postać sinicza: $p=0,003$ oraz w grupie dzieci ≤ 6 m.ż.: $p=0,004$). Warto dodać, iż w podgrupie pacjentów w wieku 12-24 miesiące odnotowano znaczne różnice w surowych wartościach odsetków pacjentów, hospitalizowanych z powodu RSV, tj. 1,8% w ramieniu PAL vs 4,3% w grupie PL. Ze względu na brak danych na temat liczb pacjentów w tej podgrupie w każdym z ocenianych ramion, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej uzyskanego wyniku.

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV: 0,8% (PAL) vs 2,5% (PL) ($p=0,024$). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej tego wyniku;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% (PAL) vs 62,3% (PL) ($p=0,008$). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV ($p=0,003$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen ($p=0,014$).

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV, 2) Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU), 3) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 4) Częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych, 5) Częstość operacji serca/interwencyjnego cewnikowania, 6) Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii, 7) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej. O istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w zakresie punktu końcowego „Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV” z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

5.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym (system COSTART);
- Zdarzenia niepożądane w układzie oddechowym (system COSTART);
- Zdarzenie niepożądane wymagające interwencji medycznej;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzącego do jego przerwania;
- Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badania *Feltes 2003*.

Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa dla porównania PAL vs. PL (*Feltes 2003*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem	PAL		PAL	639	611 (95,6)	0,80 (0,46; 1,41)	nd	0,477
	PL		648	625 (96,5)				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	<i>Feltes 2003</i>	150 dni	PAL	639	46 (7,2)	1,04 (0,68; 1,59)	nd	0,914
		PL	648	45 (6,9)				
Zdarzenia niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym	PAL		PAL	639	286 (44,8)	0,86 (0,69; 1,07)	nd	0,180
	PL		648	315 (48,6)				

Zdarzenia niepożądane w układzie oddechowym	PAL	639	525 (82,2)	0,85 (0,63; 1,14)	nd	0,296
	PL	648	547 (84,4)			
Zdarzenia niepożądane wymagające interwencji medycznej	PAL	639	588 (92)	0,82 (0,54; 1,25)	nd	0,392
	PL	648	605 (93,4)			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzącego do jego przerwania	PAL	639	0 (0)	Brak zdarzeń; brak różnic pomiędzy grupami		
	PL	648	0 (0)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAEs)	PAL	639	354 (55,4)	0,73 (0,58; 0,91)	13 (8; 43)	0,005
	PL	648	409 (63,1)			
sAEs związane z leczeniem	PAL	639	0 (0)	0,14 (0,01; 2,80)	nd	0,249
	PL	648	3 (0,5)			
sAEs w grupie z sinicą postacią CHD	PAL	339	203 (59,9)	0,73 (0,54; 1,003)	nd	0,056
	PL	343	230 (67,1)			
sAEs w grupie z CHD inną niż postać sinicza	PAL	300	151 (50,3)	0,71 (0,52; 0,98)	12 (7; 224)	0,041
	PL	305	179 (58,7)			
Zgony ogółem	PAL	639	21 (3,3)	0,78 (0,44; 1,40)	nd	0,463
	PL	648	27 (4,2)			
Zgony związane z chorobą układu oddechowego	PAL	639	2 (0,3)	1,01 (0,14; 7,22)	nd	0,989
	PL	648	2 (0,3)			
Zgony nagłe	PAL	639	5 (0,8)	0,63 (0,21; 1,94)	nd	0,421
	PL	648	8 (1,2)			
Zgony związane z operacją	PAL	639	6 (0,9)	1,22 (0,37; 4,01)	nd	0,745
	PL	648	5 (0,8)			

siniczne CHD	PAL	339	4 (1,2)	2,04 (0,37; 11,19)	nd	0,413
	PL	343	2 (0,6)			
pozostałe CHD	PAL	300	2 (0,7)	0,68 (0,11; 4,05)	nd	0,667
	PL	305	3 (1,0)			
Pozostałe zgony	PAL	639	8 (1,3)	0,67 (0,27; 1,66)	nd	0,387
	PL	648	12 (1,9)			
Zgony związane z podaniem badanej interwencji	PAL	639	0 (0)	Brak zdarzeń; brak różnic pomiędzy grupami		
	PL	648	0 (0)			
Zgony związane z RSV	PAL	639	2 (0,3)	0,51 (0,09; 2,77)	nd	0,432
	PL	648	4 (0,6)			
Utrata pacjentów z badania	PAL	639	28 (4,4)	0,98 (0,58; 1,66)	nd	0,935
	PL	648	29 (4,5)			
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥1%						
Gorączka	PAL	639	173* (21,1)	1,18 (0,92; 1,52)	nd	0,194
	PL	648	155* (23,9)			
Infekcja	PAL	639	36* (5,6)	1,98 (1,12; 3,48)	37 (20; 203)	0,018
	PL	648	19* (2,9)			
Reakcja w miejscu iniekcji	PAL	639	22* (3,4)	1,61 (0,82; 3,19)	nd	0,167
	PL	648	14* (2,2)			
Infekcja górnych dróg oddechowych (URI)	PAL	639	303* (47,4)	1,05 (0,85; 1,31)	nd	0,646
	PL	648	299* (46,1)			
Zapalenie spojówek	PAL	639	72* (11,3)	1,24 (0,87; 1,79)	nd	0,236
	PL	648	72* (11,3)			

	PL	648	60* (9,3)		
Arytmia	PAL	639	20* (3,1)	1,87 (0,89; 3,94)	nd
	PL	648	11* (1,7)		0,099
Sinica	PAL	639	58* (9,1)	1,34 (0,89; 2,01)	nd
	PL	648	45* (6,9)		0,160

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 95,6% i 96,5%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu i placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u ok. 7% w obu grupach. Zdarzenia niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym raportowano u 44,8% pacjentów objętych profilaktyką z udziałem paliwizumabu oraz u 48,6% dzieci bez profilaktyki (grupa placebo), natomiast zdarzenia niepożądane w układzie oddechowym odpowiednio u 82,4% (PAL) vs 84,4% (PL) dzieci. U większości pacjentów (<90% w obu grupach) zdarzenia niepożądane wymagały interwencji medycznej. Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które prowadziłyby do jego przerwania. We wszystkich ww. przypadkach nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami co dowodzi o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji, mając na uwadze, że grupą referencyjną jest placebo.

Statystycznie znaczne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść paliwizumabu odnotowano w przypadku następujących parametrów oceny bezpieczeństwa:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAEs): 55,4% w grupie PAL vs 63,1% w grupie PL (p=0,005) – kliniczna istotność wyniku z uwagi na stosunkowo wąską CI parametru NNH;
- sAEs w grupie z CHD inną niż postać sinicza: 50,3% (PAL) vs 58,7% (PL), p=0,041.

Statystycznie znaczne różnice pomiędzy grupami, na korzyść placebo odnotowano w przypadku infekcji, której wystąpienie raportowano u 5,6% w ramieniu PAL oraz 2,9% w grupie PL (p=0,018). Szeroki przedział ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą paliwizumabu oraz placebo wykazano podczas analizy następujących parametrów: 1) sAEs związane z leczeniem (0% vs 0,5% odpowiednio w PAL vs PL), 2) Zgony ogółem (3,3% vs 4,2%), 3) Zgony związane z chorobą układu oddechowego (0,3% w obu grupach), 4) Zgony nagłe, 5) Zgony związane z operacją, 6) Zgony związane z podaniem badanej interwencji (brak zdarzeń w obu grupach), 7) Zgony związane z RSV, 8) Pozostałe zgony, 9) Utrata pacjentów z badania, 10) Poszczególne zdarzenia niepożądane: gorączka, reakcja w miejscu iniekcji, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek, arytmia, sinica.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: Infekcje górnych dróg oddechowych (u ponad 45% w obu grupach), gorączka (>20% w obu grupach) oraz zapalenie spojówek (u ~10% zarówno w ramieniu PAL jak i PL).

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PALIWIZUMABU W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH, WYMAGAJĄCEJ HOSPITALIZACJI I WYWOŁANEJ PRZEZ SYNCYTIALNY WIRUS ODDECHOWY – DZIECI W WIEKU <6 MIESIĘCY, URODZONE W ≤35 TYG. CIĄŻY Z MASĄ URODZENIOWĄ ≤1500 G

6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach niniejszej części analizy głównej przedstawiono wyniki badania *Impact-RSV*. Celem omawianej próby klinicznej była ocena efektywności klinicznej paliwizumabu podawanego w postaci iniekcji domięśniowych w dwóch grupach pacjentów:

- 1) dzieci urodzone w ≤35 tygodniu wieku ciążowego, które miały ≤6 miesięcy w momencie kwalifikacji do badania;
- 2) dzieci w wieku ≤24 miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną wymagającą ciągłego leczenia (tj. uzupełniający tlen, steroidy, leki rozszerzające oskrzela lub leki moczopędne).

W ramach niniejszego rozdziału analizie poddano wyniki dotyczące subpopulacji dzieci urodzone w ≤35 tygodniu wieku ciążowego, które miały ≤6 miesięcy w momencie kwalifikacji do badania (średnia masa ciała pacjentów z badania *Impact-RSV* wynosiła **1300 g**).

Metodologicznie próba kliniczna *Impact-RSV* jest wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem III fazy z grupą placebo. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub identycznie wyglądającego placebo (produkt bez przeciwciała). Łącznie 5 dawek obu substancji było podawane w zastrzyku domięśniowym. Iniekcje powtarzano co 30 dni. Paliwizumab i placebo były podawane w postaci liofilizowanej, które zostały rozpuszczone w wodzie do wstrzykiwań (końcowe stężenie paliwizumabu wynosiło 100 mg/ml).

Badanie *Impact-RSV* jest zakończoną próbą kliniczną z dostępnymi wynikami, które opublikowano w postaci opracowań pełnotekstowych: *Impact-RSV 1998* [24] oraz analiza post-hoc *Notario 2014* [25].

Drugim doniesieniem naukowym wysokiej wiarygodności spełniającym kryteria włączenia jest próba *Tavsu 2014*, która jest jednoośrodkowym badaniem z randomizacją i grupą kontrolną (brak profilaktyki) z jednym opracowaniem pełnotekstowym [27]. W ramach tego badania oceniano efektywność podawania paliwizumabu w populacji **dzieci urodzonych w <32 tygodniu wieku ciążowego**. Kwalifikujące się dzieci zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) w postaci iniekcji domięśniowych lub grupy kontrolnej (brak interwencji). Pacjenci byli obserwowani przez dwa sezony zakażeń wirusem RS, w latach 2009/10 oraz 2010/11. Analiza wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do omawianej próby wykazała, iż **średnia urodzeniowa masa ciała wyniosła 1317g i 1404g**, odpowiednio dla grupy z paliwizumabem oraz ramienia kontrolnego.

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

6.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby ekspertyzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w subpopulacji dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, odnaleziono 2 badania z randomizacją (*Impact-RSV*, *Tavsu 2014*), przeprowadzono ocenę heterogeniczności obu prób.

Jak wskazano powyżej omawiane próby kliniczne zaprojektowano, jako badania randomizowane. Badanie *Impact-RSV* jest eksperymentem z podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*), natomiast w publikacji do badania *Tavsu 2014* podano jedynie informację o przeprowadzonej randomizacji oraz że badacze objęci zostali zaślepieniem.

Próba kliniczna *Impact-RSV* była eksperymentem wieloośrodkowym, a badanie *Tavsu 2014* przeprowadzono na Noworodkowym Oddziale Intensywnej Opieki jednego szpitala.

W badaniu *Impact-RSV* randomizację przeprowadzono centralnie, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice randomization system*). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub identycznie wyglądającego placebo. Natomiast w badaniu *Tavsu 2014* kwalifikujące się dzieci zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub grupy kontrolnej (brak interwencji). Autorzy publikacji od ww. badań nie podali informacji o stratyfikacji i metodzie randomizacji.

W obu omawianych próbach nie sprecyzowano hipotezy badawczej. Celem badania *Impact-RSV* była ocena bezpieczeństwa i skuteczności comiesięcznego podawania paliwizumabu jako profilaktyki wystąpienia ciężkiego przebiegu choroby wywołanej RSV u dzieci wysokiego ryzyka. Badanie *Tavsu 2014* miało na celu ocenę wskaźników rehospitalizacji wcześniaków, które otrzymały profilaktykę RSV oraz jej wpływu na wzrost i rozwój tych niemowląt. Zasadne jest jednak przypuszczenie, iż badania zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości paliwizumabem nad brakiem profilaktyki.

W obu analizowanych próbach zamieszczono natomiast informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu leczenia i obserwacji, przyczyn utraty z leczenia/badania podano jedynie w badaniu *Impact-RSV*.

Populację włączoną do badania *Impact-RSV* zdefiniowano poprzez następujące kryteria włączenia: **niemowlęta urodzone przedwcześnie w ≤35 tygodniu wieku ciążowego, które w momencie włączenia do badania, miały ≤6 miesięcy** (kryteria włączenia do analizy post hoc) lub dzieci w wieku ≤24 miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną, wymagającą ciągłego leczenia (tj. suplementacji tlenem, steroidami, lekami rozszerzającymi oskrzela lub diuretykami).

Do próby klinicznej *Tavsu 2014* zakwalifikowano natomiast niemowlęta bez przewlekłej choroby płuc urodzone w **29.-32. tygodniu wieku ciążowego w wieku <6 miesięcy**, na początku sezonu RSV lub urodzone w 28. tygodniu wieku ciążowego w wieku <12 miesięcy, na początku sezonu RSV.

Średni wiek ciążowy dzieci zakwalifikowanych do analizowanych badań wynosił: **29 tygodni** w obu grupach (*Impact-RSV*) oraz **29,4 i 29,7 tygodni**, odpowiednio dla grup PAL i braku profilaktyki (*Tavsu 2014*).

Natomiast średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił: 5,7 miesięcy (ramię paliwizumabu) i 6,0 miesięcy (w grupie placebo) w próbie *Impact-RSV*. W próbie *Tavsu 2014* nie przedstawiono takich danych, co stanowi ograniczenie tego badania.

Średnia urodzeniowa masa ciała pacjentów wynosiła: **1300 g** w obu grupach badania *Impact-RSV* oraz **1317 g** (PAL) vs **1404 g** (brak profilaktyki) w próbie *Tavsu 2014*.

Zatem wskazane wartości w zakresie wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała były do siebie zbliżone oraz odpowiadały kryteriom proponowanego programu lekowego.

W badaniu *Impact-RSV* ok. 30% w każdej z grup pochodziło z ciąży mnogich. Nie raportowano takich danych w próbie *Tavsu 2014*. Jednym z kryteriów wykluczenia z udziału w badaniu *Impact-RSV* była wentylacja mechaniczna w momencie przyjęcia do badania, natomiast do próby klinicznej *Tavsu 2014* zakwalifikowano ~77% w grupie PAL oraz ~66% pacjentów, u których konieczne było stosowanie wentylacji mechanicznej.

Oceniane w obu badaniach punkty końcowe poddano analizie dla odmiennych okresów obserwacji, tj. w *Impact-RSV* w trakcie 150 dni, natomiast w próbie *Tavsu 2014* w czasie dwóch sezonów.

Zbieżne punkty końcowe, których wyniki raportowano w ww. badaniach ze względu na powyższe różnice metodologiczne oraz odmienne cechy kliniczne analizowanych populacji nie kwalifikują się do przeprowadzenia wiarygodnej agregacji.

Jakość uwzględnionych w niniejszej analizie badań oceniano przy pomocy narzędzia zgodnego ze standardami *Cochrane Collaboration*. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próba *Impact-RSV* cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, co stanowi potwierdzenie wysokiej wiarygodności tego badania. Próbę kliniczną *Tavsu 2014* oceniono jako badanie ze średnim ryzykiem błędu, czyli umiarkowanej wiarygodności, z uwagi na brak szczegółowego opisu randomizacji oraz metodyki zaślepienia badaczy.

Podsumowując, zidentyfikowano różnice w zakresie metodologii oraz charakterystyce klinicznej pomiędzy badaniami włączonymi do niniejszego przeglądu, tym samym odnotowano wystąpienie heterogeniczności metodologicznej i klinicznej uniemożliwiających przeprowadzenie wiarygodnych kalkulacji wyników w ramach metaanalizy. Mając powyższe na uwadze, wyniki uzyskane w obu badaniach będą potraktowane w niniejszym rozdziale oddzielnie.

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych *Impact-RSV* oraz *Tavsu 2014* włączonych do analizy efektywności klinicznej, pełne charakterystyka wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 12.3).

6.3. Skuteczność kliniczna

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

a) Impact-RSV

- Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV;
- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU);
- Częstość stosowania wentylacji mechanicznej;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę;
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym;
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV);
- Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen;
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score ≥ 3);
- Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii;
- Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym;

- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV).

b) Tavsusu 2014

- Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie);
- Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie);
- Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie);
- Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie);
- Pomiary antropometryczne (masa ciała, długość ciała oraz obwód głowy);
- Monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą *Guide for Monitoring Child Development* (GMCD).

Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badania *Impact-RSV*.

Tabela 9. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. PL/brak profilaktyki (Impact-RSV)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	Redukcja wzgl. (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p
Populacja ogółem	PAL			1002	48 (4,8)				
	PL			500	53 (10,6)	55 (38; 72)	0,42 (0,28; 0,64)	18 (12; 34)	<0,001 <0,001*
≤35 t.c. (bez BPD)	PAL			506	9 (1,8)				
	PL			234	19 (8,1)	78 (66; 90)	0,21 (0,09; 0,46)	16 (10; 33)	<0,001 <0,001*
<28 t.c.	PAL			53	1 (1,9)	67,9 (-969,4; 99,0)	0,31 (0,02; 5,20)	nd	NS 0,414*
	PL			17	1 (5,9)				
<29 t.c.	PAL			102	2 (2,0)	80,4 (-8,3; 97,4)	0,18 (0,03; 1,03)	nd	Z NS 0,053*
	PL			40	4 (10,0)				
28-31 t.c.	PAL			220	4 (1,8)	73,0 (7,7; 95,1)	0,26 (0,07; 0,90)	21 (9; 198)	<0,05 0,033*
	PL			104	7 (6,7)				
29-30 t.c.	PAL	150 dni		117	0 (0)	100,0 (-564,0; 100,0)	0,23 (0,01; 4,39)	nd	NS 0,331*
	PL			53	1 (1,9)				
29-31 t.c.	PAL			171	3 (1,8)	64,5 (-64,0; 95,4)	0,34 (0,08; 1,57)	nd	NS 0,169*
	PL			81	4 (4,9)				
29-32 t.c.	PAL			256	4 (1,6)	79,7 (35,7; 96,9)	0,19 (0,06; 0,63)	17 (9; 56)	<0,05 0,007*
	PL			117	9 (7,7)				
29-33 t.c.	PAL			327	6 (1,8)	79,8 (49,0; 94,2)	0,19 (0,07; 0,50)	14 (8; 34)	<0,05 <0,001*
	PL			143	13 (9,1)				
32-34 t.c.	PAL			204	4 (2,0)	81,8 (45,4; 96,5)	0,17 (0,05; 0,53)	12 (7; 31)	<0,05 0,003*
	PL			102	11 (10,8)				

32-35 t.c.	PAL	221	4 (1,8)	82,1 (45,9; 96,6)	0,16 (0,05; 0,53)	13 (7; 33)	<0,05 0,002*
	PL	109	11 (10,1)				
33-34 t.c.	PAL	119	3 (2,5)	72,3 (-14,1; 96,3)	0,26 (0,06; 1,07)	nd	NS 0,062*
	PL	66	6 (9,1)				
33-35 t.c.	PAL	136	3 (2,2)	73,2 (-10,8; 96,4)	0,25 (0,06; 1,04)	nd	NS 0,056*
	PL	73	6 (8,2)				
Masa ciała >5kg	PAL	bd	bd	51 (bd)	nd	nd	0,014
	PL	bd	bd				
Masa ciała ≤5kg	PAL	bd	bd	57 (bd)	nd	nd	0,001
	PL	bd	bd				
Wiek ciążowy <32 tyg.	PAL	bd	bd	47 (bd)	nd	nd	0,003
	PL	bd	bd				
Wiek ciążowy 32-35 tyg.	PAL	bd	bd	80 (bd)	nd	nd	0,002
	PL	bd	bd				
Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL	1002	7 (0,7)	bd	1,17 (0,30; 4,53)	nd	0,825*
	PL	500	3 (0,6)				
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU)	PAL	1002	13* (1,3)	bd	0,43 (0,20; 0,90)	59 (28; 460)	0,026 0,025*
	PL	500	15* (3,0)				
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej	PAL	1002	7* (0,7)	bd	3,51 (0,43; 28,61)	nd	0,280 0,241*
	PL	500	1* (0,2)				
Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę	PAL	1002	240* (24)	bd	0,70 (0,55; 0,89)	15 (9; 44)	0,011 0,004*
	PL	500	155* (31)				

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)/ N dni	Redukcja wzgl. (95% CI)	Różnica MD (95% CI)*	p	
Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym	PAL	1002	160* (16)			bd	0,67 (0,51; 0,88)	17 (10; 54)	0,008
	PL	500	110* (22)						0,004*
Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV)	PAL	1002	130* (13)			bd	0,92 (0,67; 1,25)	nd	0,470
	PL	500	70* (14)						0,581*
Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	populacja ogółem								
Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	łącznie								
	/100 dzieci								
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen	łącznie								
	/100 dzieci								
Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score≥3)	łącznie								
	/100 dzieci								
Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii	łącznie								
	/100 dzieci								
Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę	łącznie								
	/100 dzieci								

	PAL		124	bd	nd	0,004
	1002	500				
Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym /100 dzieci	1002	500	124	bd	nd	0,004
Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV) /100 dzieci	1002	500	88	bd	nd	0,369

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w subpopulacji pacjentów urodzonych w ≤ 35 t.c. (bez BPD) (1,8% vs 8,1%, $p < 0,001$; redukcja względna wyniosła 78%) jak i populacji ogółem w próbie klinicznej /*Impact-RSV* (4,8% vs 10,6%, $p < 0,001$; redukcja względna wyniosła 55%). Wąski przedział ufności parametru NNT pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie oraz w populacji ogółem. Statystycznie znaczne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wśród pacjentów z masą ciała > 5 kg: $p = 0,014$, z masą ciała ≤ 5 kg: $p = 0,001$, dzieci urodzone w wieku ciążowym 28-31 t.c.: $p = 0,033$, 29-32 t.c.: $p = 0,007$, 29-33 t.c.: $p < 0,001$, 32-34 t.c.: $p = 0,003$, < 32 tyg.: $p = 0,003$, dzieci urodzone w wiek ciążowym 32-35 tyg.: $p = 0,002$ – w przypadku zdecydowanej większości podgrup, interpretacja zakresu CI parametru NNT pozwala wnioskować, iż uzyskane wyniki również istotne klinicznie).

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU): 1,3% (PAL) vs 3% (PL) ($p = 0,025$). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej tego wyniku;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 24% (PAL) vs 31% (PL) ($p = 0,004$). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym: 16% (PAL) vs 22% (PL) ($p = 0,004$). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV ($p < 0,001$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen ($p < 0,001$);
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score ≥ 3) ($p < 0,001$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę ($p = 0,005$) – różnice te można przypisać obserwowanemu zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu RSV, ponieważ nie zanotowano istotnych różnic w częstości występowania lub łącznej liczbie dni hospitalizacji (w przeliczeniu na 100 dzieci) z przyczyn związanych z układem oddechowym niezwiązanych z RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym ($p = 0,004$).

Według autorów badania *Impact-RSV*, statystycznie istotną różnicę na korzyść komparatora (PL) wykazano w przypadku punktu końcowego Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii/100 dzieci (13,3 dni w grupie PAL vs 12,7 dni w grupie PL, $p=0,023$). Mając na uwadze bardzo niewielką różnicę pomiędzy grupami, trudno wnioskować o poprawności przedstawionej wartości „p”, tym bardziej, że ze względu na brak stosownych danych nie ma możliwości przeprowadzenia kalkulacji własnych.

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 2) Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 3) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej, 4) Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 5) Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. O istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w zakresie punktu końcowego „Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV” trudno wnioskować z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

Warto podkreślić, iż częstość przyjęć na oddział intensywnej terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej z powodu RSV była w grupie pacjentów objętych paliwizumabem bardzo niska (~1%).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania paliwizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki w trakcie dwóch sezonów w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki zacerpnięte z próby klinicznej *Tavasu 2014*.

Tabela 10. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. brak profilaktyki (*Tavasu 2014*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	Redukcja wzgl. (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p
ITT			PAL	41	0 (0)	bd	0,037 (0,002; 0,66)	5 (3; 10)	0,025*
			brak profilaktyki	42	10 (23,8)*				
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	<i>Tavasu 2014</i>	sezon 1	PAL	39	0 (0)	bd	0,037 (0,002; 0,68)	5 (3; 10)	0,001 0,026*
			brak profilaktyki	41	10 (24,4)				
		sezon 2	PAL	41	0 (0)	bd	0,037 (0,002; 0,66)	5 (3; 10)	0,025*
			brak profilaktyki	42	10 (23,8)*				
PP**			PAL	39	0 (0)	bd	5 (3; 10)	0,001	

		brak profilaktyki	41	10 (24,4)	0,037 (0,002; 0,68)	0,026*
ITT		PAL	41	1 (2,4)*		
		brak profilaktyki	42	2 (4,8)*	bd	0,578*
sezon 1						
PP**		PAL	39	1 (2,6)		0,62
		brak profilaktyki	41	2 (4,8)	bd	0,592*
sezon 2						
ITT		PAL	41	5 (12,2)*		0,120*
		brak profilaktyki	42	1 (2,4)*	bd	5,69 (0,64; 51,05)
PP**		PAL	39	5 (12,8)		0,1
		brak profilaktyki	41	1 (2,4)	bd	5,88 (0,66; 52,84)
sezon 1						
ITT		PAL	41	9 (22,0)*		0,005*
		brak profilaktyki	42	22 (52,4)*	bd	0,26 (0,10; 0,67)
PP**		PAL	39	9 (23,1)		0,005
		brak profilaktyki	41	22 (53,7)	bd	0,26 (0,10; 0,68)
sezon 2						
ITT		PAL	41	6 (14,6)*		0,002*
		brak profilaktyki	42	20 (47,6)*	bd	0,19 (0,07; 0,54)
PP**		PAL	39	6 (15,4)		0,001
		brak profilaktyki	41	20 (48,8)	bd	0,19 (0,07; 0,55)
sezon 2						

ITT	PAL	41	10 (24,4)*	bd	0,58 (0,22; 1,51)	nd	0,263*
	brak profilaktyki	42	15 (35,7)*	bd			
PP**	PAL	39	10 (25,6)	bd	0,60 (0,23; 1,56)	nd	0,49 0,293*
	brak profilaktyki	41	15 (36,6)	bd			
ITT	PAL	41	16 (39,0)*	bd	1,43 (0,58; 3,53)	nd	0,441*
	brak profilaktyki	42	13 (31,0)*	bd			
PP**	PAL	39	16 (41,0)	bd	1,50 (0,60; 3,75)	nd	0,39 0,387*
	brak profilaktyki	41	13 (31,7)	bd			
ITT	PAL	41	38 (92,7)*	bd	0,97 (0,19; 5,13)	nd	0,976*
	brak profilaktyki	42	39 (92,9)*	bd			
pp**	PAL	39	38 (97,4)	bd	1,95 (0,17; 22,40)	nd	1,000 0,592*
	brak profilaktyki	41	39 (95,1)	bd			
ITT	PAL	41	31 (75,6)*	bd	0,85 (0,30; 2,36)	nd	Obliczone 0,748*
	brak profilaktyki	42	33 (78,6)*	bd			
pp**	PAL	39	31 (79,5)	bd	0,94 (0,31; 2,81)	nd	0,54 0,911*
	brak profilaktyki	41	33 (80,5)	bd			
PAL	41	22 (53,7)*	bd	0,96 (0,40; 2,27)	nd	0,920*	

język – sprawność receptywna (prawidłowy rozwój)	ITT	brak profilaktyki	42	23 (54,8)*			
	pp**	PAL	39	22 (56,4)	bd	1,01 (0,42; 2,45)	nd 0,94 0,978*
motoryka (prawidłowy rozwój)	ITT	brak profilaktyki	41	29 (70,7)*	bd	0,76 (0,28; 2,01)	nd 0,574*
	pp**	PAL	42	32 (76,2)*	bd	0,82 (0,29; 2,29)	nd 0,84 0,699*
relacje spoleczne i emocjonalne (prawidłowy rozwój)	ITT	brak profilaktyki	41	38 (92,7)*	bd	2,11 (0,49; 9,08)	nd 0,315*
	pp**	PAL	42	36 (85,7)*	bd	5,28 (0,59; 47,39)	nd 0,16 0,137*
umiejętność zabawy (prawidło wy rozwój)	ITT	brak profilaktyki	41	36 (87,8)*	bd	1,69 (0,50; 5,69)	nd 0,394*
	pp**	PAL	42	34 (81,0)*	bd	2,47 (0,59; 10,34)	nd 0,31 0,216*
samodzielność (ang. self-help skills)	ITT	brak profilaktyki	41	33 (80,5)*	bd	1,29 (0,45; 3,68)	nd 0,635*
		PAL	42	32 (76,2)*	bd		

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)/ N dni	Redukcja wzgl. (95% CI)	Różnica MD (95% CI)*	p
(prawidło wy rozwój) pp**				39	33 (84,6)	bd	1,55 (0,49; 4,85)	nd
				41	32 (78)			0,67 0,454*
				41	10981 (1346)			
				42	10522 (878)	bd	459 (-31,17; 947,17)	0,066*
				39	10981 (1346)			
				41	10522 (878)	bd	459 (-41,69; 959,69)	0,07 0,072*
				41	81,6 (3,6)			
				42	81,1 (2,6)	bd	0,50 (-0,85; 1,85)	0,469*
				39	81,6 (3,6)			
				41	81,1 (2,6)	bd	0,50 (-0,88; 1,88)	0,47 0,478*
				41	47,4 (1,3)			
				42	47,4 (1,3)	bd	0,00 (-0,56; 0,56)	1,000*
				39	47,4 (1,3)			
				41	47,4 (1,3)	bd	0,00 (-0,57; 0,57)	0,96 1,000*

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** Populacja oceniona wg autorów badania

Analiza punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść palivizumabu, zarówno w pierwszym (0% vs ~24%, p=0,025 w populacji ITT) jak i drugim sezonie (0% vs ~24%, p=0,025 w populacji ITT). Statystycznie istotnie różnice pomiędzy

paliwizumabem a brakiem profilaktyki na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w przypadku punktu końcowego częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem RSV (pierwszy sezon: ~22% vs ~52%, p=0,005 w populacji ITT; drugi sezon: ~15% vs ~48%, p=0,002).

Brak statystycznej znamienności różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie RSV, 2) Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem RSV, 3) Monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą narzędzia GMCD (uwzględnione parametry oceny: obawy dotyczące rozwoju dziecka, język i komunikacja, język – sprawność receptywna, motoryka, relacje społeczne i emocjonalne, umiejętności zabawy, samodzielność) oraz 4) Pomiary antropometryczne dokonywane w skorygowanym wieku 18 miesięcy: masa ciała (w grupie badanej odnotowano średnio wyższe wartości masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej: 10,98 kg vs 10,52 kg), długość ciała, obwód głowy.

Opóźnienia w rozwoju (oceniane wg GMCD) mieściły się w 1 odchyleniu standardowym od średniej z populacji, z wyjątkiem w przypadku w każdej z grup (PAL i brak profilaktyki) w zakresie parametru „język – sprawność receptywna” (opóźnienie w rozwoju: -2 SD). Warto podkreślić, iż w ok. 93% przypadków w obu grupach (ITT), rodzice nie mieli obaw dotyczących prawidłowego rozwoju dziecka. Prawidłowy rozwój w zakresie „języka i komunikacji” oceniono u blisko ~80% zarówno w ramieniu objętym profilaktyką paliwizumabem jak i w przypadku braku profilaktyki. Znaczne odsetki rodziców oceniło rozwój swoich dzieci jako prawidłowy także w zakresie parametrów takich jak: motoryka (PAL: ~71% vs brak profilaktyki: 76%), relacje społeczne i emocjonalne (~93% vs ~86%), umiejętności zabawy (~88% vs ~81%) i samodzielność (~81% vs 76%) – w populacji ITT.

6.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Przerwanie profilaktyki z powodu AEs;
- Utrata pacjentów z badania;
- Poszczególne, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (w tym potencjalnie związane z badanym lekiem);
- Zgony.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo/brakiem profilaktyki dla rozpatrywanych okresów obserwacji w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o wyniki badań: *Impact-RSV* i *Tavsu 2014*.

Tabela 11. Ocena bezpieczeństwa dla porównania PAL vs. PL (brak profilaktyki) (*Impact-RSV, Tavsu 2014*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	<i>Impact-RSV</i>	150 dni	PAL	1002	110* (11)	1,11 (0,78; 1,58)	nd	0,568*
			PL	500	50 (10)			
			PAL	1002	4 (0,4)	0,40 (0,11; 1,48)	nd	0,170*
			PL	500	5 (1,0)			
Zgony	<i>Tavsu 2014</i>	sezon 1 i 2	PAL	41	0 (0)	Brak zdarzeń, brak różnic pomiędzy grupami		
			brak profilaktyki	42	0 (0)			
związane z leczeniem	<i>Impact-RSV</i>	150 dni	PAL	1002	0 (0)	Brak zdarzeń, brak różnic pomiędzy grupami		
			PL	500	0 (0)			
			PAL	1002	16 (1,1)*	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
			PL	500				
Utrata pacjentów z badania##	<i>Tavsu 2014</i>	sezon 1 i 2	PAL	41	2 (4,9)*	2,10 (0,18; 24,13)	nd	0,551*
			PL	500				

	brak profilaktyki		1 (2,4)*		
z powodu zgonu	PAL	1002			Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
	PL	500		7 (0,5)*	
wycofanie zgody na udział w badaniu	PAL	1002			Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
	PL	500		4 (0,3)*	
utrata z okresu obserwacji	PAL	1002			Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
	PL	500		5 (0,3)*	
Przerwanie profilaktyki z powodu AEs	PAL	1002			Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń
	PL	500		3* (0,3)	
Zapalenie ucha środkowego	PAL	1002	421* (42)		1,09 (0,87; 1,35)
	PL	500	200* (40)		
ogółem	PAL	1002	27* (2,7)		1,51 (0,71; 3,24)
	PL	500	9* (1,8)		
rumień	PAL	1002	14* (1,4)		1,17 (0,45; 3,05)
	PL	500	6* (1,2)		
ból	PAL	1002	6* (0,6)		10,05 (0,31; 327,18)
	PL	500	0* (0,0)		
stwardnienie /obrzęk	PAL	1002	6* (0,6)		3,01 (0,36; 25,04)
	PL	500	1* (0,2)		
siniak	PAL	1002	3* (0,3)		0,75 (0,13; 4,49)
	PL	500	2* (0,4)		
	PAL	1002	36* (3,6)		2,29 (1,06; 4,97)
					51 (29; 567)
					0,036*

Impact-RSV 150 dni

Podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	PL	500	8* (1,6)			
Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	PAL	1002	23* (2,3)	1,15 (0,54; 2,44)	nd	0,713*
	PL	500	10* (2,0)			
Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione przez poddanego zaślepieniu badacza jako potencjalnie związane z badanym lekiem						
Gorączka	PAL	1002	28* (2,8)	0,93 (0,49; 1,76)	nd	0,870
	PL	500	15* (3,0)			0,822*
Nerwowość	PAL	1002	25* (2,5)	0,96 (0,49; 1,89)	nd	0,865
	PL	500	13* (2,6)			0,903*
Reakcja w miejscu iniekcji	PAL	1002	23* (2,3)	1,45 (0,64; 3,25)	nd	0,444
	PL	500	8* (1,6)			0,374*
Biegunka	PAL	1002	10* (1,0)	2,51 (0,55; 11,50)	nd	0,357
	PL	500	2* (0,4)			0,236*
Wysypka	PAL	1002	9* (0,9)	4,52 (0,57; 35,80)	nd	0,179
	PL	500	1* (0,2)			0,153*
Podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	PAL	1002	5* (0,5)	0,83 (0,20; 3,49)	nd	0,726
	PL	500	3* (0,6)			0,800*
Choroba górnych dróg oddechowych	PAL	1002	5* (0,5)	1,25 (0,24; 6,46)	nd	1,000
	PL	500	2* (0,4)			0,791*
Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby	PAL	1002	3* (0,3)	1,50 (0,16; 14,44)	nd	1,000
	PL	500	1* (0,2)			0,726*
Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	PAL	1002	3* (0,3)	0,75 (0,13; 4,49)	nd	0,670
	PL	500	2* (0,4)			0,751*

Wymioty	PAL	1002	3* (0,3)	0,75 (0,13; 4,49)	nd	0,670 0,751*
	PL	500	2* (0,4)			
Kaszel	PAL	1002	3* (0,3)	1,50 (0,16; 14,44)	nd	1,000 0,726*
	PL	500	1* (0,2)			
Katar	PAL	1002	3* (0,3)	0,50 (0,10; 2,47)	nd	0,406 0,394*
	PL	500	3* (0,6)			

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych, # 2 dzieci w grupie paliwizumabu zmarło podczas hospitalizacji z powodu RSV (w grupie PL brak takich zdarzeń), 1 po operacji rurki tympańnej po wyzdrowieniu z RSV, u innego dziecka z BPD wystąpiły powikłania, w tym płymna wentylacja i odoskrzelowe zapalenie płuc; ## przed 150 dniem i przed jakąkolwiek hospitalizacją z powodu RSV

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była bardzo zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku następujących punktów końcowych:

- Zgony ogółem: 0,4% w grupie PAL vs 1,0% w ramieniu PL (*Impact-RSV*) oraz brak zdarzeń w obu grupach (*Tavsu 2014*);
- Zgony związane z leczeniem: brak zdarzeń w obu grupach;
- Utrata pacjentów z badania: (*Tavsu 2014*);
- Zapalenie ucha środkowego;
- Reakcja w miejscu iniekcji (ogółem oraz w podziale na typy reakcji);
- Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT);
- Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione przez poddanego zaślepieniu badacza jako potencjalnie związane z badanym lekiem: gorączka, nerwowość, reakcja w miejscu iniekcji, biegunka, wysypka, podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, choroba górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, katar.

W przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z badania, z uwagi na brak danych w podziale na pacjentów otrzymujących palawizumab lub placebo, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej. Z badania utracono ogółem 16/1502 pacjentów (1,1%).

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%; p=0,036), jednak z uwagi na bardzo szeroki przedział ufności parametru NNT nie można wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, nie potwierdzono tego trendu, tj. pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie ucha środkowego (42% vs 40%), reakcja w miejscu iniekcji (2,7% vs 1,8%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%) oraz podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,3% vs 2,0%). Natomiast wśród AEs potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, które notowano najczęściej należy wymienić: gorączkę (2,8% vs 3,0%) oraz nerwowość (2,5% vs 2,6%).

Dodatkowo autorzy badania podali, iż reakcje w miejscu iniekcji miały w większości łagodny i krótkotrwały przebieg, żadna z nich nie była ciężka, a podwyższenie poziomu kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi oraz zdarzenia niepożądane w obrębie nerek były rzadkie i a ich częstość była zbliżona w obu grupach.

7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Dane dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego reprezentowane są przez szeroki zakres doniesień z rzeczywistej praktyki. W wyniku wyszukiwania i selekcji dostępnych badań, w ramach niniejszej analizy uwzględniono 14 badań oceniających efektywność praktyczną paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy również we wnioskowanych subpopulacjach, tj.

- dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej;
- dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca;
- dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤ 35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤ 1500 g.

Należą do nich doniesienia zawierające dane porównawcze dla PAL vs brak profilaktyki: *Lin 2019* [32], *Pedraz 2003* [34], *Faldella 2010* [35], *Lacaze-Masmonteil 2004* [36], *Medrano López 2010* [29] i *Elhalik 2019* [39] oraz dane nieporównawcze: *Li 2017* [28], *Simon 2018/Simon 2018b* [30, 31], *Rutkowska 2011* [33], *Medrano López 2010* [29], *Mitchell 2021* [40], *Mohammed Hassan 2021* [41], *Parnes 2003* [42], *Pineros 2021* [38], *Torchin 2021* [37] i *Elhalik 2019* [39].

Analizie poddano główne efekty zdrowotne zaczerpnięte z ww. prób (spełniających kryteria w zakresie populacji, interwencji czy wielkości próby) ze szczególnym uwzględnieniem punktów końcowych związanych z infekcją wirusem RS. Uwzględnione dane typu RWD cechują się znaczną heterogenicznością w zakresie danych klinicznych i/lub definicji punktów końcowych, a część wyników w nich zawartych dotyczy nieco szerszych grup pacjentów aniżeli wnioskowane subpopulacje, co wynika ze specyfiki tego typu doniesień, w których kryteria włączenia są z reguły mniej restrykcyjne w porównaniu do prób klinicznych.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniku z zakresu efektywności praktycznej paliwizumabu w podziale na dane porównawcze vs brak profilaktyki oraz uzupełniająco dane nieporównawcze.

Tabela 12. Efektywność praktyczna paliwizumabu – dane porównawcze (Lin 2019, Pedraz 2003, Faldella 2010, Lacaze-Masmonteil 2004, Medrano López 2010, Elhalik 2019)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NNH (95% CI)*	Wartość p
Populacja dzieci z BPD								
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Lin 2019	01.2011–12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL	243	6 (2,46)			<0,01
			brak profilaktyki	183	16 (8,74)	0,26 (0,10; 0,69)	16 (9; 52)	0,007*
	Pedraz 2003	2000/01 i 2001/02	PAL	217	12 (5,5)			<0,007
			brak profilaktyki	71	14 (19,7)	0,24 (0,10; 0,54)	8 (4; 18)	<0,001*
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU)	Lin 2019	01.2011–12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL	6	0 (0)			
			brak profilaktyki	16	11 (68,8)	0,21 (0,00; 1,12)	nd	0,057*
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej	Lin 2019	01.2011–12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL	6	0 (0)			
			brak profilaktyki	16	7 (43,8)	0,06 (0,001; 2,84)	nd	0,149*
Wtórna całkowita długość pobytu w szpitalu (LOS) [dni]								
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)	Różnica MD (95% CI)*	Wartość p	
			Lin 2019	01.2011–12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	243	6,86 (2,41)		
			PAL	183	12,31 (8,19)	-5,45 (-6,68; -4,23)	<0,001	
			brak profilaktyki				<0,001*	
Wtórna całkowita długość pobytu w szpitalu (LOS) [dni]								
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NNH (95% CI)*	Wartość p
			Lin 2019	01.2011–12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	183	12,31 (8,19)		
			PAL	183	12,31 (8,19)			
			brak profilaktyki					

Zgony ogółem	Lin 2019	01.2011– 12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL brak profilaktyki	243 183	7 (2,88) 15 (8,20)	0,33 (0,13; 0,83)	19 (10; 101)	<0,05 0,019*	
Zgony związane z chorobą układu oddechowego	Lin 2019	01.2011– 12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL brak profilaktyki	243 183	3 (0,41) 3 (1,64)	0,75 (0,15; 3,76)	nd	NS 0,726*	
Populacja dzieci z HSCHD									
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NNH (95% CI)*	Wartość p	
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Medrano Lopez 2010	październik– kwiecień przez 4 lata (średnio 142,5 dni)	PAL brak profilaktyki	2366 247	78* (3,3) 20* (7,9)	0,39 (0,23; 0,64)	21 (12; 53)	<0,01 <0,001*	
	Populacja wcześniaków z m.c. <1500 g								
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT /NNH (95% CI)*	Wartość p	
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Lin 2019	01.2011– 12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL brak profilaktyki	1031 639	36 (3,49) 44 (6,89)	0,49 (0,31; 0,77)	30 (18; 81)	<0,01 0,002*	
	Pedraz 2003	2000/01 i 2001/02	PAL brak profilaktyki	1919 1583	76* (3,95) 210* (13,25)	0,27 (0,21; 0,35)	11 (9; 14)	IS <0,001*	
	Faldella 2010**	30 miesięcy	PAL brak profilaktyki	154 71	3 (1,94) 7 (9,86)	0,18 (0,05; 0,73)	13 (6; 58)	0,016*	

<i>Elhalik 2019</i>		wrzesień-marzec (dane uśrednione z 5 sezonów)	PAL 372	9 (2,41)				
<i>(subpopulacja <32 t.c.)</i>			brak profiaktyki	38 2 (5,26)	0,45 (0,09; 2,15)	nd	0,314*	
<i>Lacaze-Masmonteil 2004</i>		1 rok	PAL 376	23 (6,1)	0,84 (0,54; 1,32)	nd	0,46 0,457*	
<i>Lacaze-Masmonteil 2004</i>		1 rok	brak profiaktyki	2370 170 (7,2)				
Współczynnik hospitalizacji (z ogółu hospitalizacji) z powodu zakażenia RSV			PAL 275	23 hospitalizacji (8,4%)	Brak możliwości wykonania obliczeń			<0,001
<i>Lin 2019</i>		01.2011– 12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	brak profiaktyki	878 44 (9,09)	0,91 (0,19; 4,35)	nd	NS 0,905*	
<i>Pedraz 2003</i>		2000/01 i 2001/02	PAL brak profiaktyki	71 161 33 (20)	0,56 (0,25; 1,25)	nd	NS 0,158*	
<i>Faldella 2010</i>		30 miesięcy	PAL brak profiaktyki	154 71 3 (4,2)	0,09 (0,01; 1,25)	nd	0,073*	
<i>Lin 2019</i>		01.2011– 12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL brak profiaktyki	36 44 3 (6,82)	1,24 (0,24; 6,57)	nd	NS 0,798*	
<i>Pedraz 2003</i>			PAL	71	1,45 (0,57; 3,66)	nd	NS	

	2000/01 i 2001/02	brak profilaktyki	161	13 (8,0)	0,437*			
Współczynnik hospitalizacji (ICU) z powodu zakażenia RSV, podczas których stosowano wentylację mechaniczną	Lacaze- Masmonteil 2004	1 rok	19	2	Brak możliwości wykonania obliczeń			
			hospitaliza cji	hospitalizacje (10,5)				
		brak profilaktyki	176	9				
			hospitaliza cji	hospitalizacji (5,1)				
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)/ mediana (IQR)	Różnica MD (95% CI) *	Wartość p	
Wtórna całkowita długość pobytu w szpitalu (LOS)	Lin 2019	01.2011– 12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL brak profilaktyki	1031 639	11,93 (16,77) 9,59 (6,99)	nd	0,397	
Mediana czasu pobytu w szpitalu z powodu RSV	Pedraz 2003	2000/01 i 2001/02	PAL brak profilaktyki	1919 1583	6 (4; 9) 8 (5; 11)	Brak możliwości wykonania obliczeń	<0,01	
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI) *	NNT /NNH (95% CI) *	Wartość p
Zgony ogółem	Lin 2019	01.2011– 12.2013/ ≥1 rok po pierwszej hospitalizacji#	PAL	1031	11 (1,07)	0,37 (0,18; 0,79)	58 (30; 235)	<0,05 0,010*
			brak profilaktyki	639	18 (2,82)			
	Pedraz 2003	2000/01 i 2001/02	PAL brak profilaktyki	1919 1583	6 (0,003)* 22 (0,014)*	0,22 (0,09; 0,55)	93 (56; 203)	0,001*
		30 miesięcy	PAL	154	0 (0)	Brak zdarzeń; brak różnic pomiędzy grupami		

<i>Faldella 2010</i>	brak profilaktyki	71	0 (0)		
Zgony związane z chorobą układu oddechowego	PAL	1031	5 (0,48)		
	brak profilaktyki	639	6 (0,94)	0,51 (0,16; 1,69)	nd NS 0,274*
Zgony związane z RSV	PAL	1919	1 (0,05)*		
	brak profilaktyki	1583	0 (0)*	2,83 (0,10; 77,74)	nd 0,539*
<i>Lacaze-Masmonteil 2004</i>	PAL	376	0 (0)		
	brak profilaktyki	2370	2 (0,08)*	0,30 (0,001; 68,24)	nd 0,665*
Zgony związane z podaniem badanej interwencji	PAL	1919	0 (0)		
	brak profilaktyki	1583	0 (0)		Brak zdarzeń; brak różnic pomiędzy grupami

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych; **w badaniu przyczynę hospitalizacji określono jako RTI – ostra infekcja dróg oddechowych podając jednocześnie, iż RSV jest najważniejszym czynnikiem powodującym takie infekcje; #dotyczy ramienia PAL, follow-up dla historycznej grupy kontrolnej mieścił się w okresie 01.2008-12.2009

Tabela 13. Efektywność praktyczna paliwizumabu – dane nieporównawcze (Li 2017, Simon 2018/Simon 2018b, Rutkowska 2011, Medrano López 2010, Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Parnes 2003, Pineros 2021, Torchin 2021, Elhalik 2019)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)
Populacja dzieci z BPD					
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Simon 2018	1 sezon (dane z lat 2009-2016)	PAL	883	7 (0,8)*
Liczba hospitalizacji z powodu zakażeń dróg oddechowych (RSV jako główna przyczyna)	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009	PAL	183 hospitalizacje dawce PAL i 0 po V dawce PAL	9 hospitalizacji (4,9%) w tym 5 po I dawce PAL i 0 po V dawce PAL

Częstość zakażeń dróg oddechowych (RSV jako główna przyczyna) – odsetek pts z co najmniej 1 infekcją	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009	1 dawka PAL	557	128 (22,9)
			5 dawek PAL	93	7 (7,5)
Częstość stosowania tlenoterapii u pacjentów hospitalizowanych z powodów oddechowych (RSV jako główna przyczyna)	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009	1 dawka PAL	557	10 (1,8)
			5 dawek PAL	93	0 (0)
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej u pacjentów hospitalizowanych z powodów oddechowych (RSV jako główna przyczyna)	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009	1 dawka PAL	557	1 (0,2)*
			5 dawek PAL	93	0 (0)
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	HR (95% CI)
Hazard względny dla hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Mitchell 2021	1 sezon (październik-maj) (rozpatrywano dane uśrednione z 12 sezonów)	PAL	2103	1,9 (1,3; 2,7)
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)
Średnia liczba epizodów zakażeń dróg oddechowych/ jedno dziecko	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009	1 dawka PAL	557	0,24 (0,46)
			5 dawek PAL	93	0,08 (0,27)
Średni czas trwania epizodów zakażeń dróg oddechowych (RSV jako główna przyczyna) [dni]	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009	1 dawka PAL	557	10 (8)
			5 dawek PAL	93	6 (3)
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)
Zgony ogółem	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009		557	5** (0,9)
	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009		557	0 (0)
Zgony związane z chorobą układu oddechowego (RSV)	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009	PAL	557	0 (0)
				557	0 (0)
Zdarzenia niepożądane ogółem	Rutkowska 2011	12.2008 – 04.2009		2001 dawek/557 pts	72 dawki (3,6%)
Populacja dzieci z HSCHD					

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Li 2017	I sezon		1380	28 (2,03)
		II sezon		529	7 (1,32)
		I i II sezon		1909	35 (1,83)
	Mohammed Hassan 2021	dane z 6 sezonów		530	13 (2,5)
Współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Simon 2018	1 sezon (dane z lat 2009-2016)		893	2 (0,2)*
	Li 2017	I sezon	PAL	1380	2,31%
		II sezon		529	1,68%
		I i II sezon		1909	2,15%
Potwierdzone zakażenie RSV	Simon 2018b	1 sezon (dane z lat 2009-2016)		bd	0,8%
	Mohammed Hassan 2021	dane z 6 sezonów		530	14 (2,6)
	Mohammed Hassan 2021	dane z 6 sezonów		530	1 (0,1)
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	HR (95% CI)
Hazard względny dla hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Mitchell 2021	1 sezon (październik-maj (rozpatrywano dane uśrednione z 12 sezonów)	PAL	2628	1,7 (1,2; 2,4)
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)/ mediana (IQR)
Czas trwania hospitalizacji związanej z RSV (dni)	Medrano Lopez 2010	październik-kwiecień przez 4 lata (średnio 142,5 dni)	PAL	2613	7 (5; 17)
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia /obserw.	Interw.	N	n (%)

Zgony ogółem	Mohammed Hassan 2021	dane z 6 sezonów		530	11 (2,1)*
Zgony związane z chorobą układu oddechowego (RSV)	Mohammed Hassan 2021	dane z 6 sezonów	PAL	530	0 (0)
Populacja wcześniaków z m.c. <1500 g					
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia / obserw.	Interw.	N	n (%)
Współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (populacja urodzona w <32 t.c.)	Parnes 2003	2 sezony (09.2000-05.2001)		986	4,5%
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Pineros 2021	1 sezon	PAL	596	11 (1,8)
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej u pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV	Pineros 2021	1 sezon		11	4 (36,4)
Częstość hospitalizacji z powodu ostrych infekcji dróg oddechowych##	Torchin 2021	10.2011-03.2012	częściowa profilaktyka	198	54 (26,7)##
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU)	Elhalik 2019 (subpopulacja <32 t.c.)	wrzesień-marzec (dane uśrednione z 5 sezonów)	pełna profilaktyka	781	149 (18,8)##
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia / obserw.	Interw.	N	Średnia (SD)/ mediana (IQR)
Mediana czasu pobytu w szpitalu z powodu RSV	Elhalik 2019 (subpopulacja <32 t.c.)	wrzesień-marzec (dane uśrednione z 5 sezonów)	PAL lub brak profilaktyki	410 (w tym 372 PAL)	10,8 (IQR: 6,0)
Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia / obserw.	Interw.	N	n (%)
Zgony ogółem	Pineros 2021	1 sezon	PAL	596	7# (1,2)
Zgony związane z RSV	Pineros 2021	1 sezon		596	1 (0,2)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** 4 zgony z powodu narastającej niewydolności oddechowo-krażeniowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wad serca z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym, 1 zgon z powodu posocznicy i zespołu Waterhouse'a-Friderichsena; # z powodu: BPD z niewydolnością lewej komory, niewydolnością wielonarządową, bakteryjnym zapaleniem płuc i posocznicy, bakteryjnym zapaleniem

płuc, zatrzymaniem oddechu, krwotokiem mózgowym i zapaleniem oskrzeli; ## mając na uwadze, iż jak wskazali autorzy badania RSV odpowiada za ponad 20% wszystkich ostrych infekcji dróg oddechowych (ARI) u małych dzieci, wnioskować należy ich częstotliwość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV może mieścić się w zakresie 4–6%, co stanowi wartości zbliżone do tych uzyskiwanych w próbach klinicznych

Dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej

W populacji dzieci z dysplazją oskrzelowo płucną stosowanie paliwizumabu wiąże się ze statystycznie istotnym (względem braku profilaktyki) obniżeniem częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, co wykazano w badaniach *Lin 2019* (2,5% vs 8,7%, p=0,007) i *Pedraz 2003* (5,5% vs 19,7%, p<0,001). Niskie odsetki hospitalizacji pacjentów z powodu zakażenia RSV (objętych profilaktyką) określonych w części badań także jako liczba hospitalizacji i hazard względny dla hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, odnotowano także w badaniach bez danych porównawczych, tj. *Simon 2018* (0,8%), *Rutkowska 2011* i *Mitchell 2021*.

Dodatkowo w badaniu *Lin 2019* nie odnotowano w ramieniu PAL przypadków hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej. Statystycznie istotny krótszy pobyt w szpitalu raportowano w badaniu *Lin 2019* w grupie pacjentów objętych profilaktyką vs brak profilaktyki (6,9 dni vs 12,3 dni, p<0,001). Przewagę PAL wykazano w tym badaniu także w zakresie punktu końcowego zgonu ogółem (2,9% vs 8,2%, p=0,02), podobnej zależności nie stwierdzono w analizie częstości zgonów związanych z chorobą układu oddechowego (<1% w ramieniu paliwizumabu vs 1,6% w grupie bez profilaktyki).

Ponadto w badaniu *Rutkowska 2011* raportowano u pacjentów objętych profilaktyką PAL niską częstość stosowania tlenoterapii u pacjentów hospitalizowanych z powodów oddechowych (RSV jako główna przyczyna) (<2%) oraz częstość stosowania wentylacji mechanicznej u pacjentów hospitalizowanych z powodów oddechowych (RSV jako główna przyczyna) (<1%). Wykazano także spadek zgonów związanych z podaniem kolejnych dawek/paliwizumabu, w średniej liczbie epizodów zakażeń dróg oddechowych/ jedno dziecko (0,24 po 1 dawce PAL i 0,08 po 5 dawkach) i średniego czasu trwania epizodów zakażeń dróg oddechowych (RSV jako główna przyczyna) (10 dni w po 1 dawce PAL i 6 dni po 5 dawkach). W badaniu *Rutkowska 2011* odsetek zgonów ogółem był bardzo niski (<1%), a zgony związane z chorobą układu oddechowego (RSV) i zgony związane z podaniem ocenianej interwencji nie wystąpiły.

Dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca

Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV była w sposób statystycznie istotny niższa wśród pacjentów z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (w badaniu *Medrano Lopez 2010*), u których podawano paliwizumab w porównaniu do braku profilaktyki (3,3% vs 7,9%, p<0,001). Niską częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS odnotowano także w badaniach: *Li 2017* (1,8%) *Mohammed Hassan 2021* (2,5%) i *Simon 2018* (0,2%). Współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV był także niski i wynosił 0,8% i 2,2% (odpowiednio w badaniach *Simon 2018b* i *Li 2017*), a wartość hazardu względnego dla hospitalizacji z powodu zakażenia RSV uzyskana w badaniu *Mitchell 2021* potwierdza powyższe dane. Średni czas trwania hospitalizacji związanej z RSV wyniósł 7 dni (*Medrano Lopez 2010*).

Potwierdzone zakażenie RSV odnotowano u 2,6% pts w badaniu *Mohammed Hassan 2021*. Natomiast częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii raportowano w tym badaniu u 0,1% pacjentów stosujących PAL.

W badaniu *Mohammed Hassan 2021* odsetek zgonów ogółem był bardzo niski (2,1%), nie odnotowano natomiast zgonów związanych z chorobą układu oddechowego (RSV).

Dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g

Statystycznie istotną przewagę ocenianej interwencji vs brak profilaktyki wykazano w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych z masą urodzeniową ≤1500 g, w przypadku punktu końcowego częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniach: *Lin 2019* (3,5% vs 6,9%, p=0,002), *Pedraz 2003*, (4% vs 13,3%, p<0,001) *Faldella 2010* (1,9% vs 9,9%, p=0,016). Natomiast brak istotnych różnic pomiędzy grupami PAL vs brak profilaktyki wystąpił w badaniu *Elhalik 2019* (2,4% vs 5,3%) z uwagi na niską liczebność grupy bez profilaktyki.

Ponadto statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji wykazano w przypadku punktów końcowych:

- Współczynnik hospitalizacji (z ogółu hospitalizacji) z powodu zakażenia RSV - *Lacaze-Masmonteil 2004* (8,4% vs 20,1% p<0,001);
- Mediana czasu pobytu w szpitalu z powodu RSV – *Pedraz 2003* (6 vs 8 dni).

W badaniach *Lin 2019* (1,1% vs 2,8%, p=0,01) oraz *Pedraz 2003* (0,003% vs 0,014%, p=0,001) raportowano częściej w sposób statystycznie istotny wystąpienie zgonu ogółem.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Odsetek pacjentów hospitalizowanych ≥1 raz z powodu zakażenia RSV - *Lacaze-Masmonteil 2004* (6,1% vs 7,2%), 2) Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii – *Lin 2019* (8,3% vs 9,1%) i *Pedraz 2003* (13% vs 20%), 3) Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU) związanych z układem oddechowym – *Faldella 2010* (0% vs 4,2%), 4) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej - *Lin 2019* (8,3% vs 6,8%), *Pedraz 2003* (11% vs 8%), 5) Wtórna całkowita długość pobytu w szpitalu – *Lin 2019* (11,9 vs 9,6 dni), 6) Zgony ogółem – *Faldella 2010* (brak zdarzeń w obu grupach), 7) Zgony związane z chorobą układu oddechowego - *Lin 2019* (0,5% vs 0,9%), 8) Zgony związane z RSV – *Pedraz 2003* (0,05% vs 0%) i *Lacaze-Masmonteil 2004* (0% vs 0,08%), 9) Zgony związane z podaniem badanej interwencji – *Pedraz 2003* (brak zdarzeń w obu grupach).

Niski odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV potwierdzono także w badaniu bez danych porównawczych, tj. *Pineros 2021* (1,8%). Współczynnik hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (populacja urodzona w <32 t.c.), kształtował się w badaniu *Parnes 2003* na poziomie 4,5%. Mediana czasu pobytu w szpitalu z powodu RSV wyniosła w próbie *Elhalik 2019* 10,8 dni (subpopulacja <32 t.c.)

W badaniu *Pineros 2021* odsetek zgonów ogółem wyniósł 1,2%, a zgonów związanych z RSV 0,2%, co potwierdza wyniki uzyskane z badań z rzeczywistej praktyki zawierającymi dane porównawcze.

Warto również przytoczyć dane dla ogółu populacji objętej profilaktyką z udziałem paliwizumabu z badania *Mitchell 2021* (25 003 pacjentów w tym urodzeni przedwcześnie → 15 821, HSCHD → 2 626, BPD/CLD → 2 104, inne wskazania → 4 452). Spośród 1724 pacjentów, którzy byli hospitalizowani, testy RSV przeprowadzono na 1474 dzieciach w 334 przypadkach uzyskano pozytywny wynik testu na RSV, co daje wskaźnik RSV-pozytywny na poziomie ~19%. Ogólny wskaźnik RSVH wyniósł natomiast 1,6%.

W danych z rejestru niemieckiego ujęte w publikacji *Simon 2018* wskazują, iż w trakcie stosowania paliwizumabu nie stwierdzono zgonów spowodowanych zakażeniem RSV (dotyczy wszystkich pacjentów objętych profilaktyką w ramach omawianego rejestru). W drugiej publikacji dotyczącej wyników ww. rejestru (*Simon 2018b*) wskazano, iż w populacji ogółem, łącznie (tj. w odniesieniu do 63 572 szczepień paliwizumabem) biorący udział w badaniu lekarze zgłosili 668 ciężkich zdarzeń niepożądanych w latach

2009–2016 (105 sAE/10 000 podań paliwizumabu). Wyłączając 92 hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, zakażenia dróg oddechowych i zapalenie ucha środkowego, stanowiły większość tego rodzaju zdarzeń niepożądanych (n=331). Dodatkowo podano informację, iż w podgrupie z sAE związanym z paliwizumabem nie udokumentowano utrzymującej się niepełnosprawności/upośledzenia. U dziewięciu z 12 729 ocenianych pacjentów (0,07%) zgon został zgłoszony jako sAE w okresie obserwacji; żaden z tych działań niepożądanych nie był związany z zakażeniem RSV ani nie miał związku przyczynowo-skutkowego z podawaniem paliwizumabu (dotyczy ogółu analizowanej populacji, którą stanowiły także inne wskazania poza BPD, HS CHD czy wcześniactwo z bardzo niską masą urodzeniową).

Podsumowanie kluczowych wyników uzyskanych w ramach **badania z rzeczywistej praktyki** względem doniesień naukowych przedstawiających rezultaty **badania klinicznych** z randomizacją przedstawia się następująco:

1) Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV:

Populacja dzieci z BPD - Impact RSV vs RWD → 7,9% vs 0,8%-5,5%;

Populacja dzieci z HSCHD - Feltes 2003 vs RWD → 5,3% vs 0,2%-3,3%;

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsus 2014 vs RWD → 1,8%/0% vs 1,8%-4%;

2) Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV:

Populacja dzieci z BPD - Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD → 6,9 (średnia) dni vs 6,9 dni (średnia);

Populacja dzieci z HSCHD - Feltes 2003 vs RWD → 10,9 dni (średnia) vs 7 dni (mediana);

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsus 2014 vs RWD → 6,9 dni (średnia) vs 6-10,8 (mediana) i 11,9 (średnia);

3) Zgony związane z podaną interwencją:

Populacja dzieci z BPD - Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD → brak zdarzeń vs brak zdarzeń;

Populacja dzieci z HSCHD - Feltes 2003 vs RWD → brak zdarzeń vs brak danych;

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsus 2014 vs RWD → brak zdarzeń vs brak zdarzeń;

4) Zgony związane z RSV:

Populacja dzieci z BPD - Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD → brak danych vs brak zdarzeń - 0,4%;

Populacja dzieci z HSCHD - Feltes 2003 vs RWD → 0,3% vs brak zdarzeń;

Populacja wcześniaków z m.c. ≤1500 g - Impact RSV (populacja ogółem)/Tavsus 2014 vs RWD → brak danych/ brak zdarzeń vs brak zdarzeń - 0,2%;

Powyższe dane wskazują, iż w przypadku punktu końcowego częstości hospitalizacji z powodu zakażenia syncyjalnym wirusem oddechowym, w próbach klinicznych uzyskiwano wartości wyższe aniżeli w badaniach typu RWD, w subpopulacjach z dzieci z dysplazją oskrzelowo płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzą wadą serca lub zblizone jak w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie z urodzeniową masą ciała nieprzekraczającą 1 500 g.

Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV była natomiast zbliżona w badaniach klinicznych vs dane typu *real-life* w subpopulacji dzieci z BPD, wyższa w grupie dzieci z HSCHD oraz niższa w subpopulacji niemowląt urodzonych przedwcześnie.

Zarówno w badaniach klinicznych jak i praktyce zgony związane z podaną interwencją nie występowały, natomiast zgony związane z RSV albo nie odnotowywano albo ich częstość była bardzo niska (bliska zeru).

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest paliwizumab (produkt leczniczy Synagis®), wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy, u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej z masą urodzeniową ≤ 1500 g i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

W związku z tym przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab) poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Synagis® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [43],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [44],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [45],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [46],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [47].

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem paliwizumabu, wskazanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy, u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania opracowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 11.02.2022 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Synagis[®] [49].

8.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Synagis[®]

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Synagis[®] [49].

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu paliwizumabu według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 14. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Synagis[®] w oparciu o ChPL [49]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia*			X			
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony)*						X
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki*			X			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bezdech*		X				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	X					
	Pokrzywka*			X			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	X					
	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia		X				

* Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych - doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Dokonano oceny ciężkich działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowanych podczas leczenia paliwizumabem w okresie między rokiem 1998 a 2002, obejmującym cztery sezony występowania zakażeń RSV. Otrzymano łącznie 1 291 zgłoszeń o ciężkich działaniach niepożądanych obserwowanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie ze wskazaniami, a leczenie prowadzono

podczas jednego sezonu. Działania niepożądane wystąpiły po szóstej lub następnych dawkach w zaledwie 22 z tych zgłoszonych przypadków (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej dawce i 1 po ósmej dawce). Działania te miały podobny charakter do obserwowanych po pierwszych pięciu dawkach.

Schemat leczenia paliwizumabem i działania niepożądane monitorowano w grupie prawie 20 000 niemowląt, posługując się rejestrem pacjentów przyjmujących przepisywane leki zgodnie z zaleceniami lekarza w okresie między rokiem 1998 a 2000. W grupie tej 1 250 zarejestrowanych niemowląt otrzymało 6 wstrzyknień, 183 niemowlęta otrzymały 7 wstrzyknień, a 27 niemowląt otrzymało 8 lub 9 wstrzyknień. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów po szóstej lub dalszej dawce wykazywały podobny charakter i częstotliwość występowania jak po pierwszych 5 dawkach.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na podstawie analizy bazy danych po wprowadzeniu produktu do obrotu, zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania astmy wśród przedwześnie urodzonych dzieci otrzymujących paliwizumab. Związek przyczynowo-skutkowy jest jednak niepewny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [49].

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMI PB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [43], *Food and Drug Administration* [44], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [45], WHO-UMC [46] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [47].

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono podsumowanie *European public assessment report* dla produktu leczniczego Synagis®. Dokument ten wyjaśnia, w jaki sposób Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) ocenił produkt leczniczy, w celu wydania opinii na pozwolenie do dopuszczenia do obrotu, a także najważniejsze zalecenia dotyczące jego stosowania. Aktualizację dokumentu przeprowadzono w listopadzie 2013 r. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Synagis® (obserwowanych u 1-10 pacjentów na 100) należały gorączka oraz wysypka. Ponadto, na stronie Europejskiej Agencji Leków, zidentyfikowano również 9 sprawozdań z oceny 17 badań pediatrycznych przedłożonych zgodnie z art. 46 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, oceniających lek paliwizumab (Synagis®). Poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa tych badań.

Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) w badaniach, na podstawie sprawozdań Europejskiej Agencji Leków

Źródło	Badanie	Typ badania; N dawek PAL; okres obserwacji	Populacja, N	Wyniki bezpieczeństwa							
				AEs ogół., n (%)	Najczęstsze AEs, n (%)	AEs związane z PAL, n (%)	TEAEs, n (%)	Ciężkie AEA, n (%)	Powazne AEs, n (%)	Zgony, n (%)	Dodatkowe informacje
EMA 2004 Synagis: Scien. discuss. [52]	MI-CP048	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (76: US, Kanada, Francja, Niemcy, Polska, Szwecja, UK), RCT, kontrolowane placebo, podwójnie zaslepione badanie III fazy	Dzieci z HSCHD, w wieku ≤2 lat paliwizumab (n=639) vs placebo (n=648) łącznie: N=1287	-	PAL vs Placebo - gorączka, 27,1% vs 23,9%; - infekcje, 36 (5,6%) vs 19 (2,9%); - zakażenia wirusowe i sepsa, 41 (6,4%) vs 299 (46,1%); - zakażenia górnych dróg oddechowych, 303 (47,4%) - reakcje w miejscu iniekcji, 3,5%	0%	-	PAL vs Placebo n=31 (4,9%) vs 25 (3,9%); arytmia, 20 (3,1%) vs 11 (1,7%)	-	-	Paliwizumab w dawce 15 mg/kg jest bezpieczny i dobrze tolerowany. Żadne AE nie zostały związane z badanym lekiem.
EMA/C HMP/53 9439/20 12 [53]	BELG-99-011	Wieloośrodkowe (11: Belgia, Luksemburg), jednoramienne, otwarte badanie III/IV fazy (dodatkowe dane do badania IM/pact-RSV); Dawka: 5 comiesięcznych dawek (15 mg/kg); Okres obserwacji: 150 dni (łącznie z ostatnimi 30 dniami po ostatniej iniekcji).	Dzieci urodzone w <35 t.c, w wieku <6 mies. w momencie włączenia do badania; LUB - dzieci z BPD, w wieku <24 mies., w momencie włączenia do badania, wymagające interwencji medycznej w ciągu ostatnich 6 mies. N=166	-	-	n=1 (dermografizm)	n=3	n=39 n=6 - hospitalizacje, z powodu operacji, niezwiązane z PAL	-	n=1 (z powodu BPD)	łącznie hospitalizowano 28 dzieci (16,8%) w ciągu 3 sezonów RSV, ale nie były one związane z leczeniem PAL n=4 (+ RSV) – nie wymagali hospitalizacji n=18 (RSV)

Źródło	Badanie	Typ badania; N dawek PAL; okres obserwacji	Populacja, N	Wyniki bezpieczeństwa							Dodatkowe informacje
				AEs ogół., n (%)	Najczęstsze AEs, n (%)	AEs związane z PAL, n (%)	TEAEs, n (%)	Ciężkie AEa, n (%)	Powazne AEs, n (%)	Zgony, n (%)	
	FRAN-05-003	Wieloośrodkowe (64* Francja), obserwacyjne, kohortowe, (sezon 2005-2006); Dawka – ośrodki 2 i 3 st. - średnio 4,4 dawki, ośrodek kardiologii/pulmonologii - średnio 4,6 dawki Okres obserwacji: średnio 10,9 mies.	Dzieci ze: - szpitali 3 stopnia (wysokospecjalistyczne placówki pediatryczne); - szpitali 2 stopnia (specjalistyczne placówki pediatryczne); - ośrodków kardiologii/pulmonologii. N=1420	-	-	-	-	-	-	-	Tolerancja Synagis® była dobra w okresie obserwacji, po roku od ostatniej iniekcji.
EMA/C HMP/78 0068/20 13 [54]	M12-420	Wieloośrodkowe (6: Japonia), otwarte, niekontrolowane badanie III fazy Dawka: min. 4, max. 7, podawana przez sezon 2011/2012 (15 mg/kg), co 30 dni. Bezpieczeństwo oceniano w 1, 31, 61, 91, 121 dniu, a jeśli podano dawkę 5,6 i 7 również w 151, 181 i 211 dniu. Okres obserwacji: 100 dni, po ostatniej podanej dawce	Dzieci w wieku ≤24 mies. ze schorzeniami obniżającymi odporność. N=28 Populację tę porównano z dziećmi urodzonymi przedwcześnie, dziećmi z BPD oraz CHD (dane opracowane wcześniej)	n=27/28; 11 AEs u 8 pacjentów, prawidłowo związane z infekcją RSV	zakażenia dolnych dróg oddechowych, 10 (35,7%); nieżyt żołądka i jelit, 9 (32,1%); egzema, 9 (32,1%); grypa, 6 (21,4%)	n=0/28 (0%)	-	n=13 AEs u 7/28 (25%); - nieżyt żołądka i jelit, 3 (10,7%); - zapalenie oskrzeli, 2 (7,1%); 9/13 – umiarkowane 4/13- ciężkie 12/13 – nie związane z leczeniem; 1/13 – prawdopodobnie nie związane z leczeniem	n=2/28 (7,1%) – 1- encefalopatia; 1- perforacja przewodu pokarmowego, 1- zapalenie otrzewnej i zwiększenie dwunastnicy	n=0/28 (0%)	Większość AE została oceniona przez badaczy jako łagodna lub umiarkowana. U 7 dzieci (25%) AE ocenione jako prawdopodobnie e niezwiązane z badanym lekiem. Zapalenie nosogardzieli było jedynym AE ocenionym jako prawdopodob. niezwiązane z badanym lekiem.

Źródło	Badanie	Typ badania; N dawek PAL; okres obserwacji	Populacja, N	Wyniki bezpieczeństwa						
				AEs ogół., n (%)	Najczęstsze AEs, n (%)	AEs związane z PAL, n (%)	TEAEs, n (%)	Ciężkie AEA, n (%)	Poważne AEs, n (%)	Zgony, n (%)
	W10-664	Wieloośrodkowe (19: Rosja), prospektywne, otwarte badanie II/III fazy Dawka: 15 mg/kg co miesiąc od momentu włączenia (listopad 2009, grudzień 2009, styczeń 2010) do marca 2010. W zależności od czasu przyjęcia dzieci dostały 5, 4 lub 3 dawki. Okres obserwacji: 100 dni, po podaniu ostatniej dawki	Dzieci urodzone w ≤ 35 t.c, w wieku ≤ 6 mies. w momencie włączenia do badania LUB - dzieci z BPD, w wieku ≤ 24 mies. w momencie włączenia do badania, wymagające interwencji medycznych w ciągu ostatnich 6 mies. LUB - dzieci z HSCHD, w wieku ≤ 24 mies. w momencie włączenia do badania N=100	-	3 TEAE u 2 badanych ocenione zostały jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem	80 AEs u 41/100 (41%) po 30 dniach od ostatniej iniekcji; 84 AEs u 44/100 (44%) po 100 dniach od ostatniej iniekcji; 1 AE inne niż poważne (atopowe zapalenie skóry) doprowadziło do przerwania leczenia.	3 TEAE u 3 badanych oceniono jako ciężkie, lecz były one niezwiązane z badanym lekiem.	-	Wszytkie inne AE/TEAE zostały ocenione jako łagodne lub umiarkowane oraz jako niezwiązane lub prawidłowe. Niezwiązane z badanym lekiem. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych przed i po iniekcji.	
	MI-CP118	RCT, podwójnie zaslepione badanie I/II fazy Dawka: 15 mg/kg, co miesiąc 4-5 iniekcji w sezonie 2004/2005 Okres obserwacji: 30 dni po iniekcji, 90-120 dni po ostatniej podanej dawce	Dzieci ≤ 24 mies., które wcześniej były leczone MEDI-524 (3 dawki) 1:1 motavizumab (MEDI-524) (n=66) vs palivizumab (PAL) (n=70) Łącznie: N=136	PAL: N=62/70 (88,6%) PAL: rumień, 11,4%	PAL: 12/70 (17,1%)	-	1/70 (1,4%) – niezwiązane z badanym lekiem	-	Wszytkie AEs miały charakter przejściowy trwający 1-2 dni, były ocenione jako łagodne oraz nie były zależne od liczby dawek.	
	MI-CP116	Wieloośrodkowe (51: US), RCT (1:1), podwójnie zaslepione badanie IV fazy Dawka: preparat płynny vs preparat liofilizowany; 15 mg/kg, co miesiąc, 5 dawek Okres obserwacji: 150 dni, od przyjęcia pierwszej dawki	Dzieci ze stabilną przewlekłą chorobą płuc, urodzone przedwcześnie, w wieku ≤ 24 mies. w momencie włączenia do badania LUB - dzieci urodzone ≤ 35 t.c, w wieku ≤ 6 mies. w momencie włączenia do badania preparat płynny (n=211) vs preparat liofilizowany (n=202) Łącznie: N=413	-	-	Większy odsetek zaobserwowano u dzieci przyjmujących płynny preparat (8,5%), w porównaniu do grupy dzieci przyjmujących preparat w postaci liofilizowanej (5,9%).	30/413 (7,3%) – niezwiązane z badanym lekiem Większy odsetek zaobserwowano u dzieci przyjmujących płynny preparat (8,5%), w porównaniu do grupy dzieci przyjmujących preparat w postaci liofilizowanej (5,9%).	1/413 – w grupie przyjmującej preparat w postaci liofilizowanej, żadna osoba nie przerwała leczenia z powodu AE lub ciężkich AEs.	Żadna osoba nie przerwała leczenia z powodu AE lub ciężkich AEs.	

Źródło	Badanie	Typ badania; N dawek PAL; okres obserwacji	Populacja, N	Wyniki bezpieczeństwa						
				AEs ogół., n (%)	Najczęstsze AEs, n (%)	AEs związane z PAL, n (%)	TEAEs, n (%)	Ciężkie AEA, n (%)	Poważne AEs, n (%)	Zgony, n (%)
	MI-CP110	<p>Wieloośrodkowe (347 w 24 krajach), RCT, podwójnie zaslepienie, kontrolowane badanie III fazy</p> <p>Dawka: 15mg/kg, co miesiąc, 5 dawek</p> <p>Okres obserwacji: 150 dni od przyjęcia pierwszej dawki</p>	<p>Dzieci z przewlekłą chorobą płuc, urodzone przedwcześnie, wymagające interwencji medycznych w ciągu ostatnich 6 mies. od randomizacji, w wieku ≤24 mies. w momencie włączenia do badania LUB - dzieci urodzone ≤35 t.c. w wieku ≤6 mies. od randomizacji.</p> <p>motavizumab (n=3329) vs palivizumab (n=3306) łącznie: N=6635</p>	-	-	0%	-	4 (0,1%) - żaden zgon nie został uznany za związany z badanym lekiem.	Większość zdarzeń była łagodna, tymczasowa i nie prowadziła do przerwania leczenia badanym lekiem.	
	MI-CP124	<p>Wieloośrodkowe (162 w 16 krajach), RCT, podwójnie zaslepienie, kontrolowane badanie II fazy</p> <p>Dawka: 15mg/kg, co miesiąc, 5 dawek przez 1 sezon (łącznie dwa sezony: 2005/6, 2007/8)</p> <p>Okres obserwacji: 150 dni, od przyjęcia pierwszej dawki</p>	<p>Dzieci z HSCHD, która jest nieoperacyjna lub częściowo skorygowana, w wieku ≤24 mies. w momencie randomizacji</p> <p>motavizumab (n=624) vs palivizumab (n=612) łącznie: N=1236</p>	U ok. 93% odnotowa no AE.	-	2 (0,3%) – reakcje skórne; Brak reakcji skórnych na poziomie 4.	-	10 (1,6%) - żaden zgon nie został uznany za związany z badanym lekiem, 4 dzieci zmarły nagle, z niewyjaśnionymi przyczynami (poza szpitalem/odziałem ratunkowym)	Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany.	

Źródło	Badanie	Typ badania; N dawek PAL; okres obserwacji	Populacja, N	Wyniki bezpieczeństwa					Dodatkowe informacje
				AEs ogół., n (%)	Najczęstsze AEs, n (%)	AEs związane z PAL, n (%)	TEAEs, n (%)	Ciężkie AEA, n (%)	
EMA/107944/2017 [58]	P10-129	Wieloośrodkowe (24: w 7 krajach Ameryki Łacińskiej), nieinterwencyjne, prospektywne, Okres obserwacji: 1 rok	- Dzieci ze zdiagnozowaną BPD; - dzieci urodzone przedwcześnie ≤35 t.c LUB - dzieci z HSCHD, które przyjeły pierwszą dawkę na 2 tygodnie przed włączeniem do badania N=464	1165 zdarzeń	0%	-	135 zdarzeń u 102 dzieci (22,3%) - zapalenie oskrzeli, 28 (6,1%) - 92/135 (68,1%) spowodowało lub przedłużało pobyt w szpitalu, 29 (21,4%) AE zostało sklasyfikowane przez badacza jako istotne klinicznie, a 11 (8,1%) zagrażało życiu.	-	n=3 (2,2%): posocznica, zatrzymanie akcji serca, niewydolność hemodynamiczna. Żaden zgony nie został uznany za związany z badanym lekiem oraz zakażeniem wirusem RS.
	P11-060	Wieloośrodkowe (25: Polska), otwarte, nieinterwencyjne, badanie retrospektywne – program profilaktyki PAL w Polsce: grudzień 2008 – kwiecień 2009 Dawka: 1-5 dawek, średnio 3,6 (SD=1), N=2001	Dzieci z BPD: - urodzone w 2008 r. nie później niż w 30 t.c - urodzone w 2007 r. nie później niż w 26 t.c - z ciężkim przebiegiem BPD wymagającej ciągłego podawania leków rozszerzających oskrzela N=557	1,2 – 4,8%	-	-	-	-	n=5 (w wieku 25-30 t.c, o masie urodzeniowej 700-1140g). Żaden zgony nie został uznany za związany z badanym lekiem oraz zakażeniem wirusem RS. Niekorzystne reakcje zgłoszone po pierwszy po podaniu 72 (3,6%) z całkowitej liczby dawek (n=2001).
EMA/107943/2017 [59]	P10-128	Wieloośrodkowe (25: Polska), otwarte, nieinterwencyjne, badanie retrospektywne – program profilaktyki PAL w Polsce: styczeń 2010 – kwiecień 2010 Dawka: 1-5 dawek, N=1240	Dzieci z BPD definiowane jako potrzebujące suplementacji tlenem w 28 dniu życia spełniające jedno z kryteriów: - dzieci urodzone w <30 t.c, które miały <3 miesiące na początku sezonu zakażenia RSV (dzieci urodzone po 08.01.2009) - dzieci urodzone w <28 t.c, które miały <6 mies. na początku sezonu zakażenia RSV (dzieci urodzone po 05.01.2009). N=464	0 – 5,2%. Łącznie 36 AE (2,9% całkowita liczba dawek 36/1240) zgłoszono u 31 dzieci po podaniu 32 dawek PAL (2,6%, 32/1240).	-	-	-	-	n=2 (w wieku 24 t.c, o masie urodzeniowej 600-700g). Żaden zgony nie został uznany za powiązany z zakażeniem wirusem RS.

Źródło	Badanie	Typ badania; N dawek PAL; okres obserwacji	Populacja, N	Wyniki bezpieczeństwa							
				AEs ogół., n (%)	Najczęstsze AEs, n (%)	AEs związane z PAL, n (%)	TEAEs, n (%)	Ciężkie AEa, n (%)	Poważne AEs, n (%)	Zgony, n (%)	Dodatkowe informacje
EMA/13 9142/20 18 [60]	M15-539	Wieloośrodkowe (6: Rosja, 1: Białoruś), prospektywne, badanie IIIb fazy; Dawka: 5 dawek podawanych co miesiąc Okres obserwacji: 30 dni po ostatniej iniekcji	- Dzieci urodzone w s35 t.c. w wieku ≤ 6 mies. w momencie włączenia do badania I/LUB - dzieci wymagające leczenia BPD w ciągu ostatnich 6 mies., w wieku <24 mies. I/LUB - dzieci z HSCHD (sinica lub acyjanoza; nieoperowana lub częściowo skorygowana) w wieku ≤24 mies. N=50	-	-	-	22% - większość AEs była łagodna lub umiarkowana; nie miała związku z podawanym lekiem	n=6 (tachykardia, naczyniak – doprowadził do przerwania leczenia)	-	0%	Ciężkie AE, TEAE nie zostały uznane przez badaczy za związane z podawanym lekiem.

Na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) odnaleziono *Green Book* (rozdział 27a) [51], zawierający informację dotyczące wirusa RS, dla pracowników ochrony zdrowia. W podrozdziale dotyczącym zdarzeń niepożądanych odnajdujemy informację, że bezpieczeństwo produktu leczniczego Synagis® oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę, biegunkę oraz niepokój. Większość pojawiających się reakcji była tymczasowa i miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obejmowały trombocytopenię, anafilaksję, drgawki, bezdech i pokrzywkę. Jednakże, w przypadku samodzielnie zgłaszanych działań niepożądanych leku, trudność stanowi ocena częstotliwości występowania objawów, a także ich związek z produktem leczniczym. W dokumencie podkreślono również, możliwość zgłaszania działań niepożądanych produktu leczniczego Synagis® do brytyjskiej agencji, przy pomocy *Yellow Card* [51].

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [48], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Całkowita liczba zgłoszeń działań niepożądanych zaraportowanych do bazy wyniosła: 12 349, z czego 6507 zgłoszeń dotyczyło populacji poniżej 23 miesięcy życia, co stanowi 52% wszystkich ADR. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Synagis® [48]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 12 349
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	142
Zaburzenia w obrębie serca	502
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	196
Zaburzenia ucha i błędnika	43
Zaburzenia endokrynologiczne	15
Zaburzenia oka	137
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1315
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3994
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	55
Zaburzenia układu immunologicznego	134
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5876
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	757
Badania diagnostyczne	1299
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	670
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	131
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	31
Zaburzenia układu nerwowego	776

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 12 349
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	37
Zgłoszenia dotyczące produktu	21
Zaburzenia psychiczne	471
Zaburzenia nerek i układu moczowego	88
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	27
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3360
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	795
Uwarunkowania społeczne	20
Procedury chirurgiczne i medyczne	317
Zaburzenia naczyniowe	512
Rozkład ADR w podziale na kategorie wiekowe	Liczba ADR (%)
0-27 dni	161 (1)
28 dni – 23 miesiące	6346 (51)
2-11 lat	257 (2)
12-17 lat	12 (0)
18-44 lat	13 (0)
45-64 lat	5 (0)
65-74 lat	1 (0)
≥ 75 lat	1 (0)
Nieznana katagoria wiekowa	5553 (45)

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Synagis®, aktualne na dzień 22 lutego 2022 r. Częstość raportowanych działań niepożądanych w populacji niemowląt do 23 miesiąca życia, stanowiła ponad połowę (52%) ADR.

Na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (FDA), *WHO Uppsala Monitoring Centre* (WHO-UMC) i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych danych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Synagis®.

8.3.1. Makari 2014 [62]

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w populacji dzieci z przewlekłą chorobą płuc, urodzonych przedwcześnie, w 35 t.c oraz które były w wieku ≤6 miesięcy w momencie przystąpienia do procesu randomizacji, przedstawiono w tabeli poniżej.

Profil bezpieczeństwa paliwizumabu oceniano przez 150 dni lub do czasu wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło później.

Tabela 17. Bezpieczeństwo paliwizumabu (*Makari 2014*) – dodatkowe dane

--

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Całkowita liczba pacjentów zgłaszających ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	Makari 2014	150 dni lub do czasu wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło później.	PAL w postaci liofilizowanej	202	12 (5,9)
			PAL w postaci płynnej	211	18 (8,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Zapalenie oskrzelików			PAL w postaci liofilizowanej	202	3 (1,5)
			PAL w postaci płynnej	211	6 (2,8)
Nieżyt żołądka i jelit			PAL w postaci liofilizowanej	202	2 (1,0)
			PAL w postaci płynnej	211	2 (0,9)
Niewydolność oddechowa			PAL w postaci liofilizowanej	202	2 (1,0)
			PAL w postaci płynnej	211	0 (0)
Infekcja wirusowa		150 dni lub do czasu wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło później.	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
			PAL w postaci płynnej	211	2 (0,9)
Rozszczep wargi	Makari 2014		PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
			PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Przepuklina pachwinowa			PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
			PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Ropień			PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
			PAL w postaci płynnej	211	0 (0)
Szczelina odbytu			PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
			PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Bezdech (ang. apnea)			PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
			PAL w postaci płynnej	211	0 (0)

Zamartwica	PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
	PAL w postaci płynnej	211	0 (0)
Odoskrzelowe zapalenie płuc	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Cellulit	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Napady częściowe złożone	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Drgawki	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Kraniosynostoza	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Odwodnienie	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Duszności	PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
	PAL w postaci płynnej	211	0 (0)
Nieprawidłowy rozwój	PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
	PAL w postaci płynnej	211	0 (0)
Rotawirus zapalenia żołądka i jelit	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Choroba refluksowa przełyku	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Wodonercze	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Zad zakaźni (zapalenie krtani i tchawicy i oskrzeli)	PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
	PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)

Zapalenie węzłów chłonnych			PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
			PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Pozytywny wynik na obecność krwi utajonej			PAL w postaci liofilizowanej	202	1 (0,5)
			PAL w postaci płynnej	211	0 (0)
Przepuklina pępkowa			PAL w postaci liofilizowanej	202	0 (0)
			PAL w postaci płynnej	211	1 (0,5)
Zgony			PAL w postaci liofilizowanej	202	1
			PAL w postaci płynnej	211	nd
Zdarzenia niepożądane według systemu klasyfikacji organów					% (95%CI)
Infekcje i infestacje		150 dni lub do czasu wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń	PAL w postaci liofilizowanej	202	3,0 (1,1, 6,42)
			PAL w postaci płynnej	211	6,2 (3,3, 10,3)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Makari 2014</i>	niepożądanych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło później.	PAL w postaci liofilizowanej	202	2,0 (0,5, 5,0)
			PAL w postaci płynnej	211	0,0 (0,0, 1,7)

Większość dzieci w obu grupach otrzymało wszystkie 5 dawek leku, 94,8% (200/211) w grupie pacjentów otrzymujących paliwizumab w postaci płynnej oraz 95% (192/202) otrzymujących paliwizumab w postaci liofilizowanej. Częstość zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła: 8,5% (18/211) w grupie pacjentów otrzymujących płynny paliwizumab i 5,9% (12/202) w grupie pacjentów otrzymujących paliwizumab w postaci liofilizowanej. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zapalenia oskrzelików (2,8% vs 1,5%), zapalenia żołądka i jelit (0,9% vs 1%) oraz niewydolności oddechowej (0% vs 1%) u pacjentów przyjmujących paliwizumab w postaci płynnej oraz w postaci liofilizowanej. Odnotowano jeden zgon w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab w postaci liofilizowanej, jednak nie był on związany z badanym lekiem. Dodatkowo, żadne odnotowane w badaniu ciężkie zdarzenie niepożądane nie było związane ze stosowanym lekiem.

8.3.2. Feltes 2011 [61]

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w populacji dzieci w wieku ≤24 miesięcy z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, przedstawiono w tabeli poniżej.

Profil bezpieczeństwa paliwizumabu oceniano przez 150 dni (30 dni po ostatniej podanej dawce leku).

Tabela 18. Bezpieczeństwo paliwizumabu (Feltes 2011) – dodatkowe dane

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
≥ 1 zdarzenie niepożądane					566 (92,5)

≥ 1 zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem					54 (8,8)
≥ 1 zdarzenie niepożądane na poziomie 3 (ciężkim)*					203 (33,2)
≥ 1 zdarzenie niepożądane na poziomie 4 (zagrożającym życiu)*					68 (11,1)
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane					304 (49,7)
≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem					6 (1,0)
≥ 1 zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Feltes 2011	150 dni (30 dni po ostatniej podanej dawce)	Paliwizumab	612	1 (0,2)
≥ 1 zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem prowadzące do przerwania leczenia					1 (0,2)
Zgony					10 (1,6)
Zgony związane z badanym lekiem					0 (0)
Nagłe niewyjaśnione zgony [^]					4 (0,7%)
Zdarzenia niepożądane występujące u około 5% pacjentów					
Gorączka					179 (29,2)
Zakażenie górnych dróg oddechowych					172 (28,1)
Kaszel					71 (11,6)
Nieżyt nosa					77 (12,6)
Zapalenie ucha środkowego					70 (11,4)
Nieżyt żołądka i jelit					66 (10,8)
Biegunka					65 (10,6)
Zapalenie nosogardzieli					58 (9,5)
Wymioty					51 (8,3)
Zapalenie oskrzeli	Feltes 2011	150 dni (30 dni po ostatniej podanej dawce)	Paliwizumab	612	48 (7,8)
Katar					45 (7,4)
Ząbkowanie					36 (5,9)
Zaparcia					31 (5,1)
Zwiększony poziom mocznika we krwi					34 (5,6)
Infekcja wirusowa					31 (5,1)
Zapalenie spojówek					27 (4,4)
Tetralogia Fallota					50 (8,2)
Zapalenie gardła					25 (4,1)
Pieluszkowe zapalenie skóry					31 (5,1)

Ubytek przegrody międzykomorowej					38 (6,2)
Sinica					30 (4,9)
Zapalenie płuc					36 (5,9)
Zapalenie oskrzelików					24 (3,9)
Ostre zapalenie ucha środkowego					19 (3,1)
Przekrwienie błony śluzowej nosa					33 (5,4)
Zaburzenia ze strony układu oddechowego					28 (4,6)
Drażliwość					38 (6,2)
Refluks żołądkowo-przełykowy					28 (4,6)
Zdarzenia niepożądane występujące ze strony skóry i tkanki podskórnej					
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej					7,2%
Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony skóry i tkanki podskórnej (poziom 3)	<i>Feltes 2011</i>	150 dni (30 dni po ostatniej podanej dawce)	Paliwizumab	612	0,3%
Zdarzenie niepożądane w obrębie skóry i tkanki podskórnej związane z badanym lekiem					2 (0,3%)
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane					
Tetralogia Fallota					8%
Ubytek przegrody międzykomorowej					5,9%
Zapalenie płuc	<i>Feltes 2011</i>	150 dni (30 dni po ostatniej podanej dawce)	Paliwizumab	612	3,8%
Ubytek przegrody międzyprzedsionkowo-komorowej					3,6%

*Oceniono nasilenie działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych: poziom 1 (łagodny), poziom 2 (umiarkowany), poziom 3 (ciężki), poziom 4 (zagrożający życiu).[^]Dane dostępne po przeglądzie przez zaślepionego *MedImmune medical monitor*, zgony zostały uznane za nagłe oraz niewyjaśnione, ponieważ miały miejsce poza szpitalem lub oddziałem ratunkowym, bez podania ostatecznej przyczyny zgonu oraz bez przeprowadzenia sekcji zwłok.

Więcej niż jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 92,5% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 49,7% pacjentów przyjmujących paliwizumab. Większość występujących zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany była: gorączka (29,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (28,1%), nieżyt nosa (12,6%), kaszel (11,6%) oraz zapalenie ucha środkowego (11,4%). Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały schorzenia związane z sercem; Tetralogię Fallota (8%) oraz ubytek przegrody między komorowej (5,9%). W czasie trwania badania u 8,8% (54 badanych) odnotowano więcej niż jedno zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem, a u 1% (6 badanych) odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem.

9. WNIOSKI KOŃCOWE

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV), z brakiem profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym.

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wykazującym silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B. Dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej od 1999r. i dostępny obecnie w postaci roztworu do wstrzykiwań. Szczegółowy opis analizowanego produktu leczniczego zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią: dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej, dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, wśród których paliwizumab jest podawany celem zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane próby kliniczne (podtyp IIA), porównujące efektywność kliniczną stosowania paliwizumabu z placebo/brakiem profilaktyki w postępowaniu profilaktycznym przeciwko RSV u niemowląt i dzieci:

- Badanie *Impact RSV (Impact-RSV 1998, Notario 2014)* – dla populacji **dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g;**
- Badanie *Feltes 2003* – dla populacji **dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca;**
- Badanie *Tavsu 2014* – dla populacji **dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g.**

W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej dla porównania paliwizumab vs brak profilaktyki/placebo w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez RSV u niemowląt i dzieci w analizowanych subpopulacjach, uwzględniono wyniki dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji zaprezentowanych w próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W badaniu klinicznym *Impact RSV* efektami zdrowotnymi, które stanowiły podstawę oceny skuteczności paliwizumabu były: częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV – pierwszorzędowy punkt końcowy, częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU), częstość stosowania wentylacji mechanicznej i średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV. Dodatkowo analizowano także: częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę, częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym, częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), całkowitą liczbę dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV, całkowitą liczbę dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen, całkowitą liczbę dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score≥3), całkowitą liczbę dni spędzonych na

Oddziale Intensywnej Terapii, całkowitą liczbę dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej, całkowitą liczbę dni hospitalizacji bez względu na przyczynę, całkowitą liczbę dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym oraz całkowitą liczbę dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV).

Głównymi punktami końcowymi z zakresu skuteczności klinicznej badania *Feltes 2003* były: częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV – pierwszorzędowy punkt końcowy, częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV, częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU), częstość stosowania wentylacji mechanicznej oraz średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV. Uwzględniono również następujące punkty końcowe: częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę, częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych, częstość operacji serca /interwencyjnego cewnikowania, całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV, całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen, całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii oraz całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej.

W badaniu *Tavsus 2014* w ramach analizy skuteczności rozważeniu poddano natomiast następujące punkty końcowe: częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie), częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie), częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie), częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS (w pierwszym i drugim sezonie), pomiary antropometryczne (masa ciała, długość ciała oraz obwód głowy) oraz monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą *Guide for Monitoring Child Development* (GMCD).

Wpływ podawania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki/placebo, we wnioskowanej populacji pacjentów, na profil bezpieczeństwa analizowano w badaniu *Impact RSV* w oparciu o: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przerwanie profilaktyki z powodu AEs, utratę pacjentów z badania, poszczególne, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (w tym potencjalnie związane z badanym lekiem) oraz zgony.

W badaniu *Feltes 2003* oceny bezpieczeństwa dokonano natomiast na podstawie następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym (system COSTART), zdarzenia niepożądane w układzie oddechowym (system COSTART), zdarzenia niepożądane wymagające interwencji medycznej, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzącego do jego przerwania, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zgony oraz utrata pacjentów z badania.

W próbie klinicznej *Tavsus 2014* jedynymi punktami końcowymi z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu były: zgony i utrata pacjentów z badania.

Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej

Skuteczność

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego badania *Impact RSV*, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w subpopulacji pacjentów z BPD (7,9% vs 12,8%, $p=0,029$; redukcja względna wyniosła 39%) jak i populacji ogółem w próbie klinicznej *Impact-RSV* (4,8% vs 10,6%, $p<0,001$; redukcja względna wyniosła 55%). Wąski przedział ufności parametru NNT pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku w populacji ogółem. Statystycznie znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup

omawianego parametru (wśród pacjentów z masą ciała >5kg: p=0,014, z masą ciała ≤5kg: p=0,001, dzieci urodzone w wieku ciążowym <32 tyg.: p=0,003, dzieci urodzone w wiek ciążowym 32-35 tyg.: p=0,002).

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU): 1,3% (PAL) vs 3% (PL) (p=0,025). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej tego wyniku;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 24% (PAL) vs 31% (PL) (p=0,004). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym: 16% (PAL) vs 22% (PL) (p=0,004). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV (p<0,001);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen (p<0,001);
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score≥3) (p<0,001);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę (p=0,005) – różnice te można przypisać obserwowanemu zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu RSV, ponieważ nie zanotowano istotnych różnic w częstości występowania lub łącznej liczbie dni hospitalizacji (w przeliczeniu na 100 dzieci) z przyczyn związanych z układem oddechowym, ale niezwiązanych z RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (p=0,004).

Według autorów badania *Impact-RSV*, statystycznie istotną różnicę na korzyść komparatora (PL) wykazano w przypadku punktu końcowego „Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii/100 dzieci” (13,3 dni w grupie PAL vs 12,7 dni w grupie PL, p=0,023). Mając na uwadze bardzo niewielką różnicę pomiędzy grupami, trudno wnioskować o poprawności przedstawionej wartości „p”, tym bardziej, że ze względu na brak stosownych danych nie ma możliwości przeprowadzenia kalkulacji własnych.

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 2) Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 3) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej, 4) Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 5) Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. O istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w zakresie punktu końcowego „Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV” trudno wnioskować z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

Warto podkreślić, iż częstość przyjęć na oddział intensywnej terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej z powodu RSV była w grupie pacjentów objętych paliwizumabem bardzo niska (~1%).

Bezpieczeństwo

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była w badaniu *Impact RSV* bardzo zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku następujących punktów końcowych:

- Zgony ogółem: 0,4% w grupie PAL vs 1,0% w ramieniu PL;
- Zgony związane z leczeniem: brak zdarzeń w obu grupach;
- Zapalenie ucha środkowego;
- Reakcja w miejscu iniekcji (ogółem oraz w podziale na typy reakcji);

- Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT);
- Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione przez poddanego zaślepieniu badacza, jako potencjalnie związane z badanym lekiem: gorączka, nerwowość, reakcja w miejscu iniekcji, biegunka, wysypka, podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, choroba górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, katar.

W przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z badania, z uwagi na brak danych w podziale na pacjentów otrzymujących paliwizumab lub placebo, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej. Z badania utracono ogółem 16/1502 pacjentów (1,1%).

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%; $p=0,036$), jednak z uwagi na bardzo szeroki przedział ufności parametru NNT nie można wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza, jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, nie potwierdzono tego trendu, tj. pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie ucha środkowego (42% vs 40%), reakcja w miejscu iniekcji (2,7% vs 1,8%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%) oraz podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,3% vs 2,0%). Natomiast wśród AEs potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, które notowano najczęściej należy wymienić: gorączkę (2,8% vs 3,0%) oraz nerwowość (2,5% vs 2,6%).

Dodatkowo autorzy badania podali, iż reakcje w miejscu iniekcji miały w większości łagodny i krótkotrwały przebieg, żadna z nich nie była ciężka, a podwyższenie poziomu kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi oraz zdarzenia niepożądane w obrębie nerek były rzadkie i a ich częstość była zbliżona w obu grupach.

Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca

Skuteczność

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego w próbie *Feltes 2003*, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, $p=0,003$). Umiarkowanie szeroki przedział ufności parametru NNT pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku. Statystycznie znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wśród pacjentów z CHD innym niż postać sinicza: $p=0,003$ oraz w grupie dzieci ≤ 6 m.ż.: $p=0,004$). Warto dodać, iż w podgrupie pacjentów w wieku 12-24 miesiące odnotowano znaczne różnice w surowych wartościach odsetków pacjentów, hospitalizowanych z powodu RSV, tj. 1,8% w ramieniu PAL vs 4,3% w grupie PL. Ze względu na brak danych na temat liczb pacjentów w tej podgrupie w każdym z ocenianych ramion, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej uzyskanego wyniku.

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV: 0,8% (PAL) vs 2,5% (PL) ($p=0,024$). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej tego wyniku;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% (PAL) vs 62,3% (PL) ($p=0,008$). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);

- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV ($p=0,003$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen ($p=0,014$).

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV, 2) Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU), 3) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 4) Częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych, 5) Częstość operacji serca/interwencyjnego cewnikowania, 6) Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii, 7) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej. O istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w zakresie punktu końcowego „Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV” nie można wnioskować z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

Bezpieczeństwo

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła w badaniu *Feltes 2003*: 95,6% i 96,5%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu i placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u ok. 7% w obu grupach. Zdarzenia niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym raportowano u 44,8% pacjentów objętych profilaktyką z udziałem paliwizumabu oraz u 48,6% dzieci bez profilaktyki (grupa placebo), natomiast zdarzenia niepożądane w układzie oddechowym odpowiednio u 82,4% (PAL) vs 84,4% (PL) dzieci. U większości pacjentów (<90% w obu grupach) zdarzenia niepożądane wymagały interwencji medycznej. Nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które prowadziłyby do jego przerwania. We wszystkich ww. przypadkach nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami, co dowodzi o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji, mając na uwadze, że grupą referencyjną jest placebo.

Statystycznie znamienne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść paliwizumabu odnotowano w przypadku następujących parametrów oceny bezpieczeństwa:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAEs): 55,4% w grupie PAL vs 63,1% w grupie PL ($p=0,005$) – kliniczna istotność wyniku z uwagi na stosunkowo wąski CI parametru NNH;
- sAEs w grupie z CHD inną niż postać sinicza: 50,3% (PAL) vs 58,7% (PL), $p=0,041$.

Statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami, na korzyść placebo odnotowano w przypadku infekcji, której wystąpienie raportowano u 5,6% w ramieniu PAL oraz 2,9% w grupie PL ($p=0,018$). Szeroki przedział ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą paliwizumabu oraz placebo wykazano podczas analizy następujących parametrów: 1) sAEs związane z leczeniem (0% vs 0,5% odpowiednio w PAL vs PL), 2) Zgony ogółem (3,3% vs 4,2%), 3) Zgony związane z chorobą układu oddechowego (0,3% w obu grupach), 4) Zgony nagłe, 5) Zgony związane z operacją, 6) Zgony związane z podaniem badanej interwencji (brak zdarzeń w obu grupach), 7) Zgony związane z RSV, 8) Pozostałe zgony, 9) Utrata pacjentów z badania, 10) Poszczególne zdarzenia niepożądane: gorączka, reakcja w miejscu iniekcji, infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek, arytmia, sinica.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych (u ponad 45% w obu grupach), gorączka (>20% w obu grupach) oraz zapalenie spojówek (u ~10% zarówno w ramieniu PAL jak i PL).

Analiza efektywności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy – dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g

Skuteczność

Impact RSV

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w **subpopulacji pacjentów urodzonych w ≤35 t.c.** (bez BPD) (1,8% vs 8,1%, $p<0,001$; redukcja względna wyniosła 78%) jak i populacji ogółem w próbie klinicznej *Impact-RSV* (4,8% vs 10,6%, $p<0,001$; redukcja względna wyniosła 55%). Wąski przedział ufności parametru NNT pozwala wnioskować o istotności klinicznej uzyskanego wyniku w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie oraz w populacji ogółem. Statystycznie znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru (wśród pacjentów z masą ciała $>5\text{kg}$: $p=0,014$, z masą ciała $\leq 5\text{kg}$: $p=0,001$, dzieci urodzone w wieku ciążowym 28-31 t.c.: $p=0,033$, 29-32 t.c.: $p=0,007$, 29-33 t.c.: $p<0,001$, 32-34 t.c.: $p=0,003$, <32 tyg.: $p=0,003$, dzieci urodzone w wieku ciążowym 32-35 tyg.: $p=0,002$ – w przypadku zdecydowanej większości podgrup, interpretacja zakresu CI parametru NNT pozwala wnioskować, iż uzyskane wyniki są również istotne klinicznie).

Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU): 1,3% (PAL) vs 3% (PL) ($p=0,025$). Szeroki zakres przedziału ufności parametru NNT wskazuje na brak istotności klinicznej tego wyniku;
- Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę: 24% (PAL) vs 31% (PL) ($p=0,004$). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym: 16% (PAL) vs 22% (PL) ($p=0,004$). Uzyskany wynik jest również istotny klinicznie (z uwagi na wąski CI parametru NNT);
- Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV ($p<0,001$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen ($p<0,001$);
- Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych (LRI score ≥ 3) ($p<0,001$);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę ($p=0,005$) – różnice te można przypisać obserwowanemu zmniejszeniu liczby hospitalizacji z powodu RSV, ponieważ nie zanotowano istotnych różnic w częstości występowania lub łącznej liczbie dni hospitalizacji (w przeliczeniu na 100 dzieci) z przyczyn związanych z układem oddechowym (ale bez związku z RSV);
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym ($p=0,004$).

Według autorów badania *Impact-RSV*, statystycznie istotną różnicę na korzyść komparatora (PL) wykazano w przypadku punktu końcowego „Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii/100 dzieci” (13,3 dni w grupie PAL vs 12,7 dni w grupie PL, $p=0,023$).

Brak znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, 2) Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 3) Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej, 4) Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV), 5) Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Trudno wnioskować o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w zakresie punktu końcowego „Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV” z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń. Warto podkreślić, iż częstość przyjęć na oddział intensywnej terapii oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej z powodu RSV była w grupie pacjentów objętych paliwizumabem bardzo niska ($\sim 1\%$).

Tavsus 2014

Analiza punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w pierwszym (0% vs ~24%, $p=0,025$ w populacji ITT) jak i drugim sezonie (0% vs ~24%, $p=0,025$ w populacji ITT). Statystycznie istotnie różnice pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w przypadku punktu końcowego częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem RSV (pierwszy sezon: ~22% vs ~52%, $p=0,005$ w populacji ITT; drugi sezon: ~15% vs ~48%, $p=0,002$).

Brak statystycznej znamienności różnic pomiędzy grupami wykazano w przypadku punktów końcowych: 1) Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie RSV, 2) Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem RSV, 3) Monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą narzędzia GMCD (uwzględnione parametry oceny: obawy dotyczące rozwoju dziecka, język i komunikacja, język – sprawność receptywna, motoryka, relacje społeczne i emocjonalne, umiejętności zabawy, samodzielność) oraz 4) Pomiar antropometryczny dokonywany w skorygowanym wieku 18 miesięcy: masa ciała (w grupie badanej odnotowano średnio wyższe wartości masy ciała w porównaniu do grupy kontrolnej: 10,98 kg vs 10,52 kg), długość ciała, obwód głowy.

Opóźnienia w rozwoju (oceniane wg GMCD) mieściły się w 1 odchyleniu standardowym od średniej z populacji, z wyjątkiem (w przypadku w każdej z grup : PAL i brak profilaktyki) w zakresie parametru „język – sprawność receptywna” (opóźnienie w rozwoju: -2 SD). Warto podkreślić, iż w ok. 93% przypadkach w obu grupach (ITT), rodzice nie mieli obaw dotyczących prawidłowego rozwoju dziecka. Prawidłowy rozwój w zakresie „języka i komunikacji” oceniono u blisko ~80% zarówno w ramieniu objętym profilaktyką paliwizumabem jak i w przypadku braku profilaktyki. Znaczne odsetki rodziców oceniło rozwój swoich dzieci, jako prawidłowy także w zakresie parametrów takich jak: motoryka (PAL: ~71% vs brak profilaktyki: 76%), relacje społeczne i emocjonalne (~93% vs ~86%), umiejętności zabawy (~88% vs ~81%) i samodzielność (~81% vs 76%) – w populacji ITT.

Bezpieczeństwo

Impact RSV i Tavsus 2014

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była bardzo zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku następujących punktów końcowych:

- Zgony ogółem: 0,4% w grupie PAL vs 1,0% w ramieniu PL (*Impact-RSV*) oraz brak zdarzeń w obu grupach (*Tavsus 2014*);
- Zgony związane z leczeniem: brak zdarzeń w obu grupach;
- Utrata pacjentów z badania: (*Tavsus 2014*);
- Zapalenie ucha środkowego;
- Reakcja w miejscu iniekcji (ogółem oraz w podziale na typy reakcji);
- Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej;
- Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione, jako potencjalnie związane z badanym lekiem: gorączka, nerwowość, reakcja w miejscu iniekcji, biegunka, wysypka, podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej, podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, choroba górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, katar.

W przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z badania, z uwagi na brak danych w podziale na pacjentów otrzymujących paliwizumab lub placebo, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej. Z badania utracono ogółem 1,1% pacjentów.

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (3,6% vs 1,6%; $p=0,036$), jednak z uwagi na bardzo szeroki przedział ufności parametru NNT nie można wnioskować o klinicznej istotności uzyskanego wyniku. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych, jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, nie potwierdzono tego trendu, tj. pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie ucha środkowego (42% vs 40%), reakcja w miejscu iniekcji (2,7% vs 1,8%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (3,6% vs 1,6%) oraz podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (2,3% vs 2,0%). Natomiast wśród AEs potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, które notowano najczęściej należy wymienić: gorączkę (2,8% vs 3,0%) oraz nerwowość (2,5% vs 2,6%).

Dodatkowo autorzy badania podali, iż reakcje w miejscu iniekcji miały w większości łagodny i krótkotrwały przebieg, żadna z nich nie była ciężka, a podwyższenie poziomu kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi oraz zdarzenia niepożądane w obrębie nerek były rzadkie i a ich częstość była zbliżona w obu grupach.

Wnioski końcowe

Podsumowując, stosowanie **paliwizumabu** w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) cechuje się **wyższą skutecznością** w zakresie istotnych wyników zdrowotnych, m.in., poprzez redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV czy skrócenie długości pobytu w szpitalu z powodu zakażenia RSV, w porównaniu z **brakiem profilaktyki** połączonej z postępowaniem objawowym. Uwzględniony komparator stanowi obecnie praktykę, z uwagi na brak innych opcji terapeutycznych w analizowanych subpopulacjach pacjentów, tj. **dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej, dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g.**

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest **bardzo dobry**, mając także na uwadze stan pacjentów kwalifikujących się do profilaktyki z udziałem PAL. Należy na to zwrócić uwagę tym bardziej, że komparator względem, którego nie stwierdzono różnic w większości punktów końcowym oceny bezpieczeństwa, nie stanowi inna substancja aktywna (która potencjalnie mogłaby generować negatywny wpływ na wyniki uzyskiwane w ramach analizy bezpieczeństwa) lecz brak jakiegokolwiek profilaktyki.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż subpopulacje pacjentów, które miałyby zostać objęte profilaktyką w ramach poszerzonego ale już istniejącego programu lekowego, aktualnie nie mają innej opcji terapeutycznej, co skutkuje wzrostem częstości wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu, wywołanej RSV, wymagającej hospitalizacji w tej grupie niemowląt i dzieci.

Wnioskuje się zatem, iż wprowadzenie postępowania profilaktycznego w analizowanych grupach, tj. dzieci do 6 m.ż. urodzonych przedwcześnie z bardzo małą masą urodzeniową, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, które nie ukończyły drugiego roku życia, przyczyni się do zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu RSV oraz znaczącego skrócenia czasu pobytu w szpitalu, jeśli taki będzie konieczny z uwagi na ciężki przebieg choroby dolnych dróg oddechowych oraz co jest niemniej ważne, będzie pozytywnie rzutowało na stan zdrowia pacjentów także w późniejszym życiu. Każda hospitalizacja, a w szczególności na wczesnych etapach życia, negatywnie wpływa na rozwój dziecka, z uwagi na pogorszenie jakości życia, wysoki poziom stresu, a możliwe powikłania dodatkowo spowalniają powrót na prawidłową ścieżkę rozwojową. Nie można także pomijać kwestii wpływu stanu zdrowia dziecka i jego hospitalizacji na rodziców czy

opiekunów. Każdorazowo pobyt w szpitalu ma negatywny wpływ emocjonalny na rodziców, zakłóca ich życie, a także przekłada się na obawy medyczne, skutki finansowe czy relacje rodzinne.

Reasumując, **wprowadzenie refundacji ze środków publicznych dla produktu leczniczego Synagis dla wnioskowanych podgrup pacjentów w ramach wskazania: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy, przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów i wpłynie pozytywnie na ich rozwój.**

9.2. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Celem dodatkowej oceny bezpieczeństwa, była weryfikacja profilu bezpieczeństwa według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz informacji udostępnianych na stronach internetowych urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych, m.in. URPL, EMA, FDA.

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Synagis[®] (paliwizumab) stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy jest **bezpieczny** oraz **bardzo dobrze tolerowany**.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Synagis[®] najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie profilaktyki paliwizumabem były: wysypka i gorączka notowane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz bezdech i odczyn w miejscu wstrzyknięcia notowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Częstości występowania tych działań niepożądanych nie wskazywały na różnice między grupami otrzymującymi paliwizumab i placebo, a działania nie miały związku ze stosowaniem leku.

W odnalezionym podsumowaniu *European public assessment report* dla produktu leczniczego Synagis[®] na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) odnotowano tożsame zdarzenia niepożądane, były to: gorączka oraz wysypka (obserwowane u 1-10/100 pacjentów).

Ponadto, wyniki bezpieczeństwa 17 badań pediatrycznych, zidentyfikowanych na stronie EMA, potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa oraz bardzo dobrą tolerancję leku. Większość lub wszystkie zdarzenia niepożądane miały charakter przejściowy oraz były ocenione jako łagodne lub umiarkowane. Dodatkowo zwrócono uwagę, że ciężkie zdarzenia niepożądane nie miały związku z paliwizumabem.

W *Green Book*, odnalezionym na stronie Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) najczęstsze AEs obejmowały zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączkę, biegunkę oraz niepokój. Większość reakcji była tymczasowa i miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>. Całkowita liczba zgłoszeń działań niepożądanych zareportowanych do bazy wyniosła: 12 349, z czego 6507 zgłoszeń dotyczyło populacji poniżej 23 miesięcy życia, co stanowi 52% wszystkich ADR. Najwięcej działań niepożądanych odnotowano ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, różnego typu zakażeń, a także zaburzeń ogólnych i odczynów w miejscu wstrzyknięcia. Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo terapii: FDA, WHO-UMC, URPL nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Synagis[®] (paliwizumab).

W badaniu *Makari 2014* częstość zgłaszanych ciężkich AEs wynosiła: 8,5% w grupie pacjentów otrzymujących płynny PAL i 5,9% w grupie pacjentów otrzymujących paliwizumab w postaci liofilizowanej. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zapalenia oskrzelików (2,8% vs 1,5%), zapalenia żołądka i jelit (0,9% vs 1%) oraz niewydolności oddechowej (0% vs 1%). Odnotowano 1 zgon w grupie pacjentów przyjmujących PAL w postaci liofilizowanej, jednak nie był on związany z badaną interwencją. Dodatkowo, żadne odnotowane w badaniu sAEs nie było związane ze stosowanym lekiem. W próbie *Feltes 2011* co najmniej 1 AEs wystąpiło u 92,5% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 49,7% pacjentów przyjmujących PAL. Większość notowanych zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej występującymi AEs

były: gorączka (29,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (28,1%), nieżyt nosa (12,6%), kaszel (11,6%) oraz zapalenie ucha środkowego (11,4%). Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały schorzenia związane z sercem; tetralogię Fallota (8%) oraz ubytek przegrody między komorowej (5,9%). W czasie trwania badania u 8,8% odnotowano więcej niż jedno AEs związane z badanym lekiem, a u 1% odnotowano ciężkie AEs związane z badanym lekiem.

10. OGRANICZENIA

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

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Znaczna część analizowanych wyników z zakresu skuteczności paliwizumabu, zaczerpnięte z badania *Impact-RSV* dla subpopulacji: dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g dotyczyła populacji szerszej, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tej próby. Proporcja pacjentów z BPD vs grupa dzieci przedwcześnie urodzonych włączonych do omawianego badania wynosiła ok. 1:1. Ocena profilu bezpieczeństwa z badania *Impact-RSV* w całości obejmuje obie grupy pacjentów łącznie, co skutkuje tym, iż te same dowody kliniczne dotyczące bezpieczeństwa ujęte są w odpowiednich częściach niniejszej analizy, w których rozważano wyniki dla subpopulacji dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej lub grupy dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g;
- W części analizy głównej dotyczącej podgrupy dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g włączono badania *Impact-RSV* i *Tavsu 2014*, w których nie zdefiniowano kryterium włączenia w postaci urodzeniowej masy ciała na poziomie <1500 g, niemniej jednak średnia urodzeniowa m.c. w obu próbach wyniosła 1300-1400 g, co pozwalało uwzględnić obie próby w analizie. Dodatkowo próba *Tavsu 2014* zawężała grupę zakwalifikowanych niemowląt do dzieci urodzonych <32 tyg. ciąży, co stanowi pewne ograniczenie ekstrapolacji wyników uzyskanych w tym badaniu na populację dzieci z przedziału 32-35 tygodni wieku ciążowego;
- Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych pochodzących ze zidentyfikowanych badań włączonych do analizy dotyczącej subpopulacji dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, tj. *Impact RSV* i *Tavsu 2014*. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii czy charakterystyce klinicznej populacji, niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania. Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na różnicach w: 1) sposobie zaprojektowania omawianych prób (*Impact-RSV* jest badaniem z podwójnym zaślepieniem, a w publikacji do badania *Tavsu 2014* podano jedynie informację, iż zaślepieniem zostali objęci tylko badacze; *Impact-RSV* to eksperyment wieloośrodkowy, a badanie *Tavsu 2014* przeprowadzono w jednym ośrodku, w badaniu *Impact-RSV* przedstawiono pełen opis randomizacji, którą przeprowadzono prawidłowo, natomiast w badaniu *Tavsu 2014* nie podano szczegółowych informacji o metodzie randomizacji; oceniane w obu badaniach punkty końcowe poddano analizie dla odmiennych okresów obserwacji, tj. w *Impact-RSV* w trakcie 150 dni, natomiast w próbie *Tavsu 2014* w czasie dwóch sezonów; 2) cechach klinicznych włączonych populacji pacjentów (populację w badaniu *Impact-RSV* zdefiniowano poprzez następujące kryteria włączenia: niemowlęta urodzone przedwcześnie w ≤35 tygodniu wieku ciążowego, które w momencie włączenia do badania, miały ≤6 miesięcy, a do próby klinicznej *Tavsu 2014* zakwalifikowano niemowlęta bez przewlekłej choroby płuc urodzone w 29.-32. tygodniu wieku ciążowego w wieku <6 miesięcy, na początku sezonu RSV; średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania *Impact RSV* wynosił: 5,7 miesięcy (PAL) i 6,0 miesięcy (PL), natomiast w badaniu *Tavsu 2014* nie przedstawiono takich danych; w badaniu *Impact-RSV* ok. 30% w każdej z grup pochodziło z ciąż mnogich., nie raportowano takich danych w próbie *Tavsu 2014*; jednym z kryteriów wykluczenia w badaniu *Impact-RSV* była wentylacja mechaniczna w momencie przyjęcia do badania, natomiast do próby klinicznej *Tavsu*

2014 zakwalifikowano ~77% w grupie PAL oraz ~66% pacjentów, u których konieczne było stosowanie wentylacji mechanicznej;

- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badania klinicznego zakwalifikowanego do analizy głównej niniejszego przeglądu, a mianowicie *Tavsu 2014* wykazała, iż tę próbę kliniczną z randomizacją cechowało umiarkowane ryzyko błędu (średnia wiarygodność). Obniżona jakość tego badania wynikała z braku szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia oraz opisu sposobu randomizacji, co skutkuje nieznanym ryzykiem błędu metody wygenerowania kodu randomizacji oraz metody ukrycia reguły alokacji do grupy;
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej (np. przedstawienie kalkulacji własnych wyników dla populacji ITT obok danych prezentowanych przez autorów uwzględnionych badań);
- Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych w części punktów końcowych z powodu sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (posiłowano się w takich sytuacjach wartościami podanymi w publikacjach włączonych badań).

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

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

Systematyczne wyszukiwanie oparte zostało zatem o synonimy dotyczące ocenianej interwencji, tj. Palivizumab"[Mesh] OR palivizumab OR "MEDI 493" OR "MEDI-493" OR MEDI493 OR Synagis.

Wyniki wyszukiwania zawężono dodatkowo do publikacji, w których ujęto zostały słowa kluczowe informujące o jednostce chorobowej (podgrupie pacjentów w obrębie wnioskowanych subpopulacji), tj. Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh] OR "respiratory syncytial virus*" OR RSV; "Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR "bronchopulmonary dysplasia" OR BPD OR "chronic lung disease of prematurity" OR "CLD of prematurity", ("congenital heart disease" OR CHD OR "Heart Defects, Congenital"[Mesh]) AND (hemodynamically significant) oraz premature OR prematurity OR premature* OR preterm* OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh].

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

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, odnaleziono siedem przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających predefiniowane kryteria PICO: Wang 2008 wraz z aktualizacją - Wang 2011, Checchia 2011, Andabaka 2013, Homaira 2014, Simões 2018 i Garegnani 2021. W związku z tym, że niektóre pierwotne badania kwalifikujące się do włączenia do niniejszego opracowania opublikowane zostały w latach późniejszych aniżeli daty publikacji ww. opracowań, zasadne jest uwzględnienie w ramach niniejszego rozdziału tylko najnowszych przeglądów systematycznych (ostatnie 5 lat). Efektem końcowym było włączenie i analiza opracowań: Simões 2018 i Garegnani 2021.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono ponadto 3 pierwotne randomizowane, opublikowane próby kliniczne (podtyp II A), spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS (które w zakresie populacji oparte są o zapisy programu lekowego B.40: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)”), w tym: 1) w subpopulacji **dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej** – 1 randomizowane badanie oceniające efektywność podawania paliwizumabu względem placebo (brak profilaktyki): *Impact-RSV (Impact-RSV 1998, Notario 2014)*; 2) W subpopulacji **dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca** – 1 randomizowane badanie oceniające efektywność podawania paliwizumabu w porównaniu z placebo (brak profilaktyki): *Feltes 2003*; 3) W subpopulacji **dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g** – 2 randomizowane badania oceniające efektywność podawania paliwizumabu vs placebo (brak profilaktyki), tj. *Impact-RSV (Impact-RSV 1998, Notario 2014)* oraz paliwizumabu vs brak profilaktyki, tj. *Tavsu 2014*.

Odnaleziono także publikacje przedstawiające efektywność praktyczną analizowanej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów (zarówno badań porównawczych jak i nieporównawczych), a które były, z uwagi na dużą liczbę włączonych pacjentów doniesieniami wysoce reprezentawnymi, tj. *Li 2017, Medrano López 2010, Simon 2018, Lin 2019, Rutkowska 2011, Pedraz 2003, Faldella 2010, Lacaze-Masmonteil 2004, Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Parnes 2003, Pineros 2021, Torchin 2021, Elhalik 2019.*

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto o identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Synagis, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Zakres dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa poszerzono także o wyniki badań wysokiej wiarygodności, niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (*Feltes 2011 – nieadekwatny komparator, Makari 2014 – nieadekwatny komparator*), a zawierających uzupełniające dane o bezpieczeństwie profilaktyki z udziałem paliwizumabu.

11.2. Wybór komparatora

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

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

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu Synagis właściwym komparatorem we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) jest brak profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym (w badaniach RCT określanych także jako placebo).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego: B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P

07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)” [15]. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:

- a) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria:
 - i. wiek ciążowy \leq 28 tygodni (ICD-10 P07.2, P07.3)
lub
 - ii. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1)
lub
 - iii. hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (ICD-10 Q20-Q24) z:
 - z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego
lub
 - umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym
lub
 - sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się $<90\%$
- b) w momencie rozpoczęcia immunizacji ukończyli 1 rok życia i nie ukończyli drugiego roku życia oraz spełniają następujące kryteria:
 - i. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1)
lub
 - ii. hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (ICD-10 Q20-Q24) z:
 - z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego
lub
 - umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym
lub
 - sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się $<90\%$
- c) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium:
 - i. wiek ciążowy 29 - 32 tygodni (ICD-10 P07.3).
- d) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium:
 - i. wiek ciążowy \leq 35 tygodni oraz mała masa urodzeniowa równa lub poniżej 1500 g (ICD-10 P07.0, P07.1).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Synagis® jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego [14], tj. paliwizumab jest bowiem wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

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

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. unmet need) wśród wnioskowanej populacji dzieci z dużym zagrożeniem wystąpienia choroby wywołanej przez

RSV wraz z jej ciężkim przebiegiem. W omawianych subpopulacjach obecnym standardem jest brak profilaktyki, a poszerzenie zapisów programu lekowego B.40 pozwoli uzyskać dostęp do skutecznej opcji zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez RSV, tym grupom pacjentów.

Dla subpopulacji dzieci **poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej** ramach uwzględnionej próby klinicznych *Impact RSV* włączono pacjentów w wieku ≤ 24 miesięcy (średnia 5,7 miesięcy w grupie PAL vs 6,0 miesięcy w ramieniu placebo), u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną wymagającą ciągłego leczenia (tj. suplementacja tlenem, steroidy, leki rozszerzające oskrzela lub leki moczopędne).

W przypadku analizy wyników dla podgrupy pacjentów **poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca** uwzględniona dane z próby *Feltes 2003*, do którego zakwalifikowano dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy w momencie włączenia do badania (6,8 vs 6,5 miesięcy, odpowiednio dla grupy objętej profilaktyką z udziałem paliwizumabu vs brakiem profilaktyki/PL), z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (określoną przez badacza oraz nieoperowaną lub częściowo skorygowaną).

Badanie *Impact RSV* zawiera również wyniki dla populacji **dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤ 35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤ 1500 g**, bowiem średnia masa urodzeniowa pacjentów z badania *Impact-RSV* wynosiła 1300 g, a średni wiek ciążowy to 29 tygodni w obu ocenianych ramionach. Należy mieć na uwadze, iż badanie *Impact RSV* obejmowało również drugie ww. wskazanie, tj. dzieci <2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej, a wskazana średnia dotyczy obu podgrup pacjentów włączonych do omawianej próby, co stanowi pewne ograniczenie dostępnych dowodów, brak bowiem: odrębnych danych dotyczących urodzeniowej masy ciała dla grupy ≤ 35 tyg. Drugim wiarygodnym doniesieniem naukowym spełniającym kryteria włączenia do analizy w zakresie oceny efektywności profilaktyki paliwizumabem jest próba *Tavsu 2014*, w ramach której kwalifikowano dzieci urodzone w <32 tygodniu wieku ciążowego, a średnia urodzeniowa masa ciała wyniosła 1317 g i 1404 g, odpowiednio dla grupy z PAL oraz ramienia kontrolnego w postaci braku profilaktyki.

Liczebności włączonych pacjentów wyniosły: 1287 i 1502, odpowiednio w próbach *Feltes 2003* i *Impact RSV* oraz 83 w badaniu *Tavsu* – przy czym w związku z tym, że jako jedyne oceniało wpływ profilaktyki paliwizumabu na wzrost i rozwój niemowląt, stanowiło ważne źródło wiedzy na temat efektywności paliwizumabu w populacji pacjentów dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤ 35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤ 1500 g.

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do analizowanych badań RCT były jasno sprecyzowane. Główne badania *Impact RSV*, *Feltes 2003* i *Tavsu 2014*, spełniały zatem w znaczny sposób populacyjne kryterium włączenia do przeglądu. Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zatem w dużej mierze zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD.

Populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada zatem w znaczny sposób populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu Synagis w analizowanych wskazaniach, a ich reprezentatywność należy ocenić jako wysoką.

Analizowane badania dla interwencji ocenianej charakteryzują się odpowiednio długim okresem leczenia: 150 dni – 5 dawek w odstępach 30-dniowych w badaniach *Impact RSV* i *Feltes 2003* lub podanie PAL w pierwszym sezonie w próbie *Tavsu 2014*; i obserwacji 150 dni w przypadku prób *Impact RSV* i *Feltes 2003* oraz 2 sezony w badaniu *Tavsu 2014*. Czas leczenia i obserwacji opisany powyżej, uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

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

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

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV;
- Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV;
- Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen;
- Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU);
- Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii;
- Częstość występowania wentylacji mechanicznej;
- Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej;
- Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS;
- Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS;
- Pomiar antropometryczny (masa ciała, długość ciała oraz obwód głowy) i inne metody monitorowania rozwoju dziecka;

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Zdarzenia niepożądane ogółem 3-4 stopnia nasilenia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem 3-4 stopnia nasilenia związane z leczeniem;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.
- Utrata pacjentów z badania/leczenia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- Poważne (ang. severe) zdarzenia niepożądane;
- Zgony.

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

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

Podsumowując, populacja włączona do ww. eksperymentów zawiera populację wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla paliwizumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. **Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Synagis[®] w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne, a zarazem w pełni obiektywne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) vs brak profilaktyki w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) podstawowe badania *Impact-RSV*, *Feltes 2003* i *Tavsu 2014* włączone do analizy głównej zakwalifikowano jako typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewniają równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Dodatkowe badania z randomizacją, tj. *Feltes 2011* oraz *Makari 2014* określono również jako typ IIA w hierarchii dowodów naukowych. Uwzględnione eksperymenty (z wyjątkiem próby *Tavsu 2014*) były wielośrodkowymi próbami co podnosi wiarygodność wyników w nich przedstawionych.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *Impact-RSV* oraz *Feltes 2003*, stanowiące podstawę wnioskowania, odpowiednio dla subpopulacji **dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej/ dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g** oraz **dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca**, charakteryzują się niskim ryzykiem błędów (badania o wysokiej wiarygodności) z pełnym opisem sposobu zaślepienia i losowej alokacji pacjentów do grup. Zarówno badacze jak i rodzice/opiekunowie dzieci włączonych do badania nie posiadali wiedzy, do którego ramienia terapeutycznego zostali przydzieleni.

Umiarkowane ryzyko błędów oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration (średnia wiarygodność) w badaniu *Tavsu 2014* dla subpopulacji **dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g**. Obniżona jakość tego badania wynikała m.in. z braku szczegółowych informacji o metodzie zaślepienia oraz braku opisu sposobu przeprowadzenia randomizacji. Wymienione parametry oceny wiarygodności nie miały jednak wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych.

Wiarygodność dodatkowych badań randomizowanych również została oceniona przy pomocy Cochrane Collaboration's Tool. Niskie ryzyko błędów systematycznego odnotowano w przypadku próby *Feltes 2011*, natomiast umiarkowane ryzyko błędów systematycznego, a zatem średnią wiarygodność prezentuje badanie *Makari 2014* (brak opisu randomizacji i zaślepienia).

11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO, odnaleziono siedem przeglądów systematycznych potencjalnie spełniających predefiniowane kryteria PICO: *Wang 2008* wraz z aktualizacją - *Wang 2011*, *Checchia 2011*, *Andabaka 2013*, *Homaira 2014*, *Simões 2018* i *Garegnani 2021*. Mając jednak na uwadze, że niektóre pierwotne badania kwalifikujące się do włączenia do niniejszej ekspertyzy opublikowane zostało w latach późniejszych aniżeli daty publikacji ww. opracowań, zasadne jest, zdaniem autorów, uwzględnienie w ramach niniejszego rozdziału tylko najnowszych przeglądów systematycznych (ostatnie 5 lat). Finalnie włączono zatem opracowania: *Simões 2018* i *Garegnani 2021*.

W przeglądzie *Garegnani 2021* analizowano następujące badania z randomizacją: *Blanken 2013*, *Feltes 2003*, *IMPact-RSV Study Group 1998*, *Subramanian 1998*, *Tavsu 2014*.

Do przeglądu *Simões 2018* włączono natomiast następujące prospektywne badania porównawcze: *IMPact-RSV*, *Pedraz 2003*, *Blanken 2012 (MAKI)*, *Figueras-Aloy 2008*, *Faldella 2010*, *Grimaldi 2004*, *Grimaldi 2007*, *Medrano Lopez 2010*, *Feltes 2003*.

Część z tych badań nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu: *Blanken 2013* – nieadekwatna populacja (średnia urodzeniowa masa ciała 2300 g, a dzieci z CHD lub BPD wykluczono); *Subramanian 1998* – nieadekwatna interwencja (niezgodna z rejestracyjną formą podania paliwizumabu – dożylnie zamiast domięśniowo), *Figueras-Aloy 2008* – nieadekwatna populacja (dzieci urodzone przedwcześnie z masą ciała >2000 g), *Grimaldi 2004* i *Grimaldi 2007* – niska liczebność próby (do niniejszego przeglądu, kwalifikowano do analiz dodatkowych, oprócz tych, które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej, również badania nierandomizowane, w których włączono >200 pts w przypadku prób z danymi porównawczymi PAL vs brak profilaktyki oraz >500 pts w przypadku doniesień bez danych porównawczych).

W przeglądzie *Simões 2018* wykazano, iż w przypadku niektórych grup niemowląt wysokiego ryzyka, w tym wcześniaków z CLD/BPD i bez tych schorzeń oraz dzieci z HSCHD, paliwizumab okazał się skuteczną i dobrze tolerowaną strategią zapobiegania hospitalizacji w powodu zakażeń wirusem RS. Przedstawione w przeglądzie badania potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa, z niskimi odsetkami wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przeglądu *Garegnani 2021* wskazują natomiast, że profilaktyka paliwizumabem zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS, a także w porównaniu z komparatorem, wykazuje niewielką różnicę (lub jej brak) w występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz odsetku zgonów. Oceniana interwencja zmniejszała również liczbę dni ze świszczącym oddechem.

Prezentowane w przeglądzie wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (włączono w znacznej mierze te same badania kliniczne). Należy mieć jednak na uwadze, iż autorzy przeglądu *Garegnani 2021*, pomimo znacznej heterogeniczności włączonych badań, przeprowadzili metaanalizę (agregując dane dotyczące odmiennych podgrup pacjentów). Natomiast autorzy niniejszego przeglądu, w przypadku identyfikacji więcej niż jednej próby klinicznej w ramach danej wnioskowanej subpopulacji pacjentów, odstąpili od procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań w ramach metaanalizy ze względu na zidentyfikowane istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy włączonymi badaniami. Wynika to z faktu, iż analiza główna niniejszego opracowania podzielona została na trzy części z uwagi na trzy wnioskowane podgrupy pacjentów (1) dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej; 2) dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca; 3) dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g), co stoi w zgodzie z celem przeglądu, a jest efektem proponowanych poszerzonych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)”.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Palivizumab"[Mesh] OR palivizumab OR "MEDI 493" OR "MEDI-493" OR MEDI493 OR Synagis	1219
2.	"Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh] OR "respiratory syncytial virus*" OR RSV	21434
3.	#1 AND #2	1153
4.	"Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR "bronchopulmonary dysplasia" OR BPD OR "chronic lung disease of prematurity" OR "CLD of prematurity"	17633
5.	#3 AND #4	153
6.	("congenital heart disease" OR CHD OR "Heart Defects, Congenital"[Mesh]) AND (hemodynamically significant)	5694
7.	#3 AND #6	70
8.	premature OR prematurity OR premature* OR preterm* OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh]	259630
9.	#3 AND #8	497
10.	#5 OR #7 OR #9	536

Data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2022 r.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	palivizumab/ or (palivizumab or MEDI 493 or MEDI-493 or MEDI493 or Synagis).af.	167
2.	Human respiratory syncytial virus/ or (respiratory syncytial virus* or RSV).af.	1374
3.	#1 AND #2	159
4.	lung dysplasia/ or (bronchopulmonary dysplasia or BPD or chronic lung disease of prematurity or CLD of prematurity).af.	2655
5.	#3 AND #4	27
6.	(congenital heart disease/ or (congenital heart disease or CHD).af.) and ((hemodynamic* or haemodynamic*) and significan*).af.	17
7.	#3 AND #6	1
8.	prematurity/ or (premature or prematurity or premature* or preterm*).af.	31110

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	#3 AND #8	69
10.	#5 OR #7 OR #9	72

Data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2022 r.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	palivizumab/ or (palivizumab or MEDI 493 or MEDI-493 or MEDI493 or Synagis).af.	0
2.	Human respiratory syncytial virus/ or (respiratory syncytial virus* or RSV).af.	0
3.	#1 AND #2	0
4.	lung dysplasia/ or (bronchopulmonary dysplasia or BPD or chronic lung disease of prematurity or CLD of prematurity).af.	0
5.	#3 AND #4	0
6.	(congenital heart disease/ or (congenital heart disease or CHD).af.) and ((hemodynamic* or haemodynamic*) and significan*).af.	0
7.	#3 AND #6	0
8.	prematurity/ or (premature or prematurity or premature* or preterm*).af.	0
9.	#3 AND #8	0
10.	#5 OR #7 OR #9	0

Data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2022 r.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase (Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	palivizumab/ or (palivizumab or MEDI 493 or MEDI-493 or MEDI493 or Synagis).af.	3298
2.	Human respiratory syncytial virus/ or (respiratory syncytial virus* or RSV).af.	28586
3.	#1 AND #2	2294
4.	lung dysplasia/ or (bronchopulmonary dysplasia or BPD or chronic lung disease of prematurity or CLD of prematurity).af.	28461
5.	#3 AND #4	289
6.	(congenital heart disease/ or (congenital heart disease or CHD).af.) and ((hemodynamic* or haemodynamic*) and significan*).af.	2979

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	#3 AND #6	109
8.	prematurity/ or (premature or prematurity or premature* or preterm*).af.	344628
9.	#3 AND #8	822
10.	#5 OR #7 OR #9	911

Data ostatniego wyszukiwania: 11.02.2022 r.

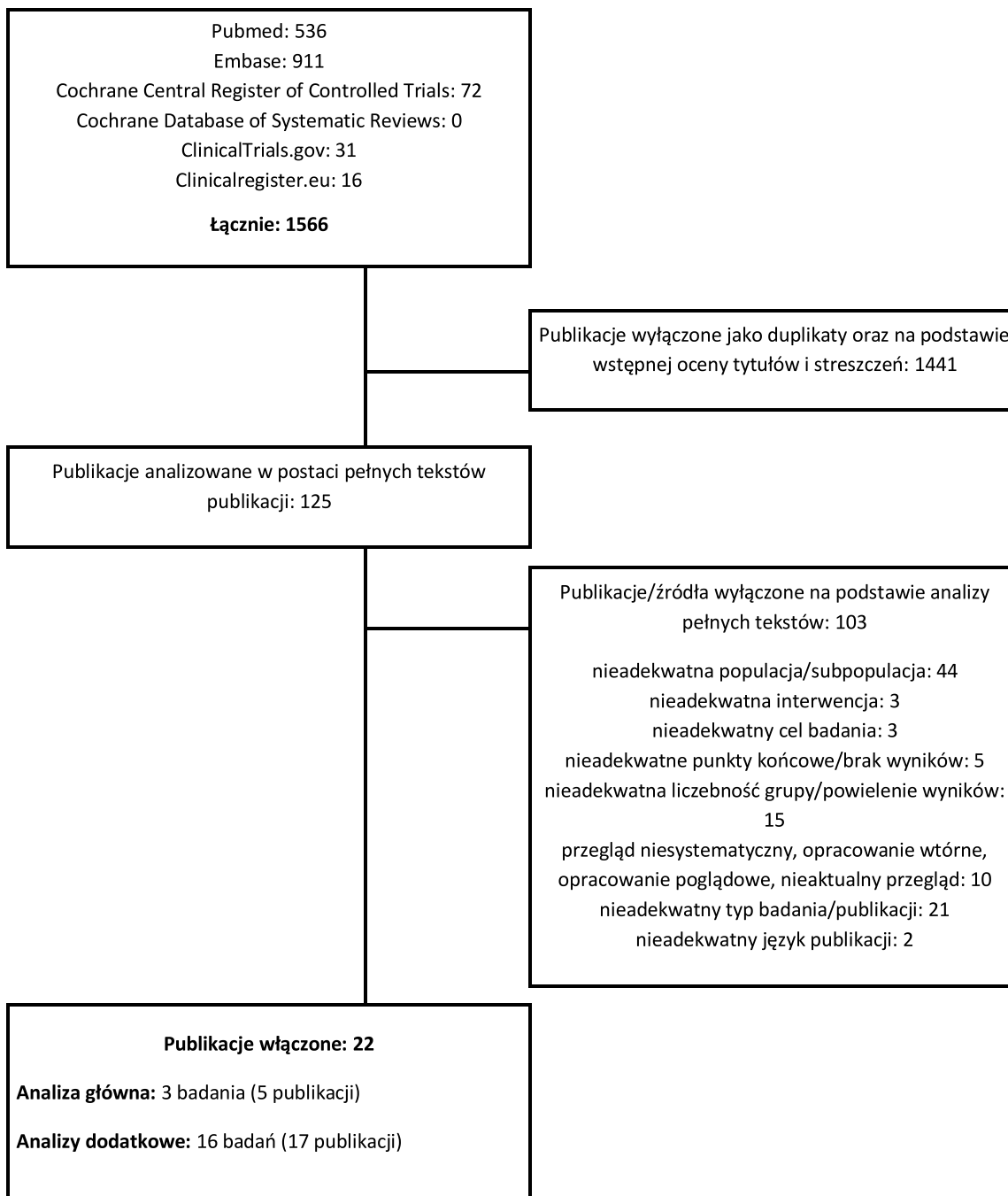
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	(Synagis OR palivizumab OR MEDI-493) AND <18 years	31
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		16

Data ostatniego wyszukiwania: 9.02.2022 r.

12.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji



12.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Analiza główna: Feltes 2003, Impact-RSV, Tavsus 2014

Tabela 24. Charakterystyka badania *Feltes 2003* [23]

Badanie	<i>Feltes 2003</i>
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 76 ośrodków (w tym: 47 w Stanach Zjednoczonych, 6 w Kanadzie, 3 w Szwecji, 4 w Niemczech, 6 w Polsce, 4 we Francji i 6 w Wielkiej Brytanii).
Metodyka	<p>Typ badania</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie z placebo, podwójnie zaślepienie, oceniające lek paliwizumab u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (<i>podtyp II A</i>).</p>
	<p>Opis randomizacji</p> <p>Przydział losowy opierał się na sekwencji wygenerowanej komputerowo i był stratyfikowany według miejsca, aby zredukować wpływ rozbieżności w praktyce i anatomicznych zmian w sercu (sinica lub „inne”). Randomizacja odbyła się centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice randomization system</i>).</p> <p>Kwalifikujące się dzieci zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub identycznie wyglądającego placebo (produkt bez przeciwciała i z dodatkiem 0,02% Tween-80). Łącznie 5 dawek obu substancji było podawane w domięśniowym zastrzyku. Iniekcje powtarzano co 30 dni. Paliwizumab i placebo były podawane w postaci liofilizowanej w zakodowanych fiolkach, które zostały rozpuszczone przez farmaceutę w sterylnej wodzie do wstrzykiwań (końcowe stężenie paliwizumabu wynosiło 100 mg/ml).</p> <p>Pacjenci byli obserwowani przez 150 dni, od randomizacji (30 dni po ostatniej zaplanowanej iniekcji).</p>
	<p>Zaślepienie</p> <p>Paliwizumab i placebo były stosowane w procedurze zaślepienia (ang. <i>blinded</i>) od dnia 1. do dnia 150. dnia obserwacji. Zastosowano podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>). Obie substancje były dozowane w strzykawkę, która nie ujawniała jej zawartości.</p>
	<p>Hipoteza badawcza</p> <p>W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności paliwizumabu u niemowląt i dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca.</p>
	<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV – pierwszorzędowy punkt końcowy; • Częstość przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV; • Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV; • Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU); • Częstość stosowania wentylacji mechanicznej; • Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę; • Częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych; • Częstość operacji serca /interwencyjnego cewnikowania; • Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV; • Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV; • Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen; • Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii; • Całkowita liczba dni, w których poddano dzieci wentylacji mechanicznej; • Określenie minimalnych stężeń paliwizumabu przed drugą i piątą dawką; • Wpływ pomostowania aortalno-wieńcowego na stężenie paliwizumabu w surowicy.

	<p>Bezpieczeństwo i tolerancja:</p> <p>Analizę profilu bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Poszczególne zdarzenia niepożądane • Zdarzenia niepożądane w układzie sercowo-naczyniowym (system COSTART); • Zdarzenia niepożądane w układzie oddechowym (system COSTART); • Zdarzenie niepożądane wymagające interwencji medycznej; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzącego do jego przerwania; • Ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane; • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • Zgony; • Utrata pacjentów z badania
Analiza ITT	Analiza skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji została przeprowadzona w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).
Utrata pacjentów z badania	Ogółem 93% dzieci w grupie paliwizumabu i 91,8% w grupie placebo otrzymało wszystkie pięć zaplanowanych iniekcji domięśniowych. Badanie ukończyło 95,6% w grupie paliwizumabu i 95,5% w grupie placebo.
Źródła finansowania	-
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Feltes 2003</i>
Identyfikatory badania	-
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku ≤24 miesięcy w momencie przystąpienia do randomizacji; • Udokumentowana, określona przez badacza, hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (ang. <i>congenital heart disease</i> – CHD); • Nieoperowana lub częściowo skorygowana wrodzona wada serca; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z niestabilną chorobą kardiologiczną lub oddechową (w tym poważną wadą serca, zagrożoną zgonem lub przypadkiem, w którym planowano lub przewidywano przeszczep serca); • Dzieci hospitalizowane (chyba, że wypis był przewidziany w ciągu 21 dni); • Przewidywana operacja kardiochirurgiczna w ciągu 2 tygodni od randomizacji; • Wymagana wentylacja mechaniczna, pozaustrojowe natlenianie błon, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wspomaganie oddychania lub serca; • Pacjenci z towarzyszącymi anomaliami pozasercowymi lub uszkodzeniami narządów końcowych (ang. <i>end-organ</i>) skutkujące przewidywanym <6 miesięcznym przeżyciem lub pacjenci mający nieprawidłowo funkcjonujące narządy końcowe (ang. <i>end-organ</i>); • Pacjenci zakażeni wirusem HIV; • Ostry przebieg RSV lub inna ostra infekcja; • Wcześniejsze leczenie paliwizumabem lub innym przeciwciałem monoklonalnym; • Otrzymanie badanych leków w ciągu ostatnich 3 miesięcy (innych niż środki badane powszechnie stosowane podczas operacji kardiochirurgicznych lub w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, tj. tlenek azotu); • Aktualny udział w innych protokołach badawczych leków lub środków biologicznych; 	

- Otrzymanie dożylną immunoglobulinę (IGIV), w tym RSV-IGIV (RespiGam, MedImmune, Inc, Gaithersburg, Md), w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją lub przewidzianym zastosowaniem IGIV, RSV-IGIV lub paliwizumabu w badaniu *open-label*;
- Dzieci z niepowikłanymi małymi ubytkami przegrody międzyprzedsionkowej lub komorowej lub przetrwałym przewodem tętniczym.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Paliwizumab	Placebo
Liczebność populacji, N	639	648
Płeć damska, n (%)	290 (45,4)	304 (46,9)
Wiek w momencie przyjęcia (miesiące), średnia (SD)	6,8 (0,2)	6,5 (0,2)
Wiek ciążowy (tygodnie), średnia (SD)	38,5 (0,1)	38,5 (0,1)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Biała	453 (70,9)
	Hiszpanie	77 (12,1)
	Czarna/ Afro-Amerykanie	52 (8,1)
	Inna	57 (8,9)
Ciąża mnoga, n (%)	27 (4,2)	23 (3,5)
Masa ciała w momencie przyjęcia (kg), średnia (SD)	6,1 (0,1)	6,0 (0,1)
Charakterystyka wrodzonej wady serca		
Sinicza wada serca, n (%)	339 (53,1)	343 (52,9)
Wcześniejsza operacja kardiologiczna lub cewnikowanie interwencyjne, n (%)	396 (62)	391 (60,3)
Epizod sinicy, n (%)	73 (11,4)	84 (13,0)
Przyjmowanie leków nasercowych, n (%)	484 (75,7)	491 (75,8)
Zastoinowa niewydolność serca, n (%)	401 (62,8)	428 (66,0)
Nadciśnienie płucne, n (%)	152 (23,8)	164 (25,3)
Zwiększony przepływ krwi w płucach, n (%)	237 (37,1)	253 (39)
Czynniki ryzyka syncytialnego wirusa oddechowego (RSV)		
Liczba osób w domu, średnia (SD)	4,4 (0,1)	4,4 (0,1)
Proporcja przeciwciał neutralizujących miano wirusa RSV ≥ 1200	170 (31,4)*	173 (30,5)**
Liczba dzieci w żłobku, n (%)	76 (11,9)	69 (10,6)
Liczba innych dzieci w żłobku, n (%)	100 (15,6)	115 (17,7)
Liczba osób palących w gospodarstwie domowym, n (%)	211 (33)	223 (34,4)
Historia astmy w rodzinie, n (%)	172 (27,7)	191 (29,7)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	5 dawek (15 mg/kg), co 30 dni	
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku. Paliwizumab i placebo były podawane w postaci liofilizowanej w zakodowanych fiolkach, które zostały rozpuszczone przez farmaceutę w sterylnej wodzie do wstrzykiwań (końcowe stężenie paliwizumabu wynosiło 100 mg/ml).	
Okres leczenia	150 dni - profilaktyka, przez 5 dni, w odstępach 30-dniowych, podawano odpowiedni lek	
Okres obserwacji	150 dni	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy; obejmuje hospitalizację pierwotną (ang. <i>primary</i>) oraz z powodu RSV nabytego w szpitalu (ang. <i>nosocomial</i>). Dzieci z więcej niż jedną hospitalizacją z powodu zakażenia RSV liczono tylko raz.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwotną (ang. <i>primary</i>) hospitalizację z powodu zakażenia RSV zdefiniowano jako hospitalizację z powodu ostrej choroby sercowo-oddechowej, w której test antygenu RSV był dodatni w ciągu 48 godzin przed przyjęciem lub po przyjęciu. Zgony mające miejsce poza szpitalem, które można wykazać jako związane z RSV, uznano również za pierwotne punkty końcowe hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Hospitalizacja z powodu RSV nabytego w szpitalu (ang. <i>nosocomial</i>) przeciwko wirusowi RSV to taka, w której hospitalizowani pacjenci mieli obiektywną miarę pogorszenia stanu krążeniowo-oddechowego zgłoszonego jako poważne zdarzenie niepożądane, a test na obecność antygenu RSV był dodatni. Hospitalizacje z RSV były monitorowane przez łączną liczbę dni, dni suplementacji tlenem, dni intensywnej opieki oraz dni wentylacji mechanicznej. <p>Dane zostały obliczone przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Wykonano również analizę wrażliwości.</p>	n (%), wartość p
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Hospitalizacja z powodu zakażenia RSV, wynik przedstawiony w liczbie dni oraz łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	Liczba dni Łączna liczba dni/100 dzieci
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen	Hospitalizacja z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen, wynik przedstawiony w liczbie dni oraz łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	Liczba dni Łączna liczba dni/100 dzieci
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii	Liczba i odsetek pacjentów przyjętych na Oddział Intensywnej Terapii (ang. <i>Intensive Care Unit - ICU</i>)	n (%)
Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii	Hospitalizacja na Oddziale Intensywnej Terapii z powodu zakażenia RSV, wynik przedstawiony w liczbie dni oraz łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	Liczba dni Łączna liczba dni/100 dzieci
Częstość występowania wentylacji mechanicznej	Liczba oraz odsetek pacjentów poddanych wentylacji mechanicznej	n (%)
Całkowita liczba dni, w których poddano dzieci wentylacji mechanicznej	Całkowita liczba dni, w których poddano dzieci wentylacji mechanicznej związanej zakażeniem RSV, wynik przedstawiony w liczbie dni oraz łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	Liczba dni Łączna liczba dni/100 dzieci

<p>Określenie minimalnych stężeń paliwizumabu przed drugą i piątą dawką; wpływ pomostowania aortalno-więcowego na stężenie paliwizumabu w surowicy</p>	<p>Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, byli włączani do analiz stężeń paliwizumabu w surowicy. Surowicę pobrano przed pierwszym, drugim i piątym wstrzyknięciem badanego leku oraz, jeśli pomostowanie serca zastosowano podczas operacji, przed pomostowaniem i w dzień po pomostowaniu. Stężenia paliwizumabu analizowano przy użyciu testu immunoenzymatycznego. Miana przeciwciał neutralizujących RSV w surowicy w momencie włączenia do badania oceniano za pomocą testu (ang. <i>plaque reduction neutralization test</i>).</p>	<p>Średnia (odchylenie standardowe) [lg/ml] Opis</p>
<p>Bezpieczeństwo i tolerancja</p>	<p>Każda niekorzystna zmiana, klasyfikowana pod względem ciężkości i oceniana przez zaślepionego badacza pod kątem potencjalnego związku z badanym lekiem. Poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były te, które doprowadziły do śmierci, zagrażały życiu, spowodowały hospitalizację lub przedłużoną hospitalizację, znaczną niepełnosprawność lub było innym ważnym zdarzeniem medycznym, które wymagało interwencji, aby zapobiec jednemu z powyższych wyników. Działanie niepożądane kodowano za pomocą systemu COSTART.</p>	<p>n (%)</p>

* n = 542 paliwizumab, 567 placebo; ** 622 paliwizumab, 643 placebo.

Tabela 25. Charakterystyka badania Impact-RSV 1998 [24, 25]

Badanie	Impact-RSV 1998
<p>Ocena wg skali Cochrane</p>	<p>Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)</p>
<p>Liczba ośrodków</p>	<p>Wieloośrodkowe: 139 ośrodki (w tym 119 w Stanach Zjednoczonych, 9 w Kanadzie i 11 w Wielkiej Brytanii).</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Typ badania Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane badanie III fazy z grupą kontrolną placebo, podwójnie zaślepienie, oceniające lek paliwizumab u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną serca (<i>podtyp II A</i>).</p> <p>Opis randomizacji Randomizację przeprowadzono centralnie, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice randomization system</i>) od 15 listopada do 13 grudnia 1996 r. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub identycznie wyglądającego placebo (produkt bez przeciwciała i z dodatkiem 0,02% Tween-80). Łącznie 5 dawek obu substancji było podawane w domięśniowym zastrzyku. Iniekcje powtarzano co 30 dni. Paliwizumab i placebo były podawane w postaci liofilizowanej w zakodowanych fiolkach, które zostały rozpuszczone przez farmaceutę w sterylnej wodzie do wstrzykiwań (końcowe stężenie paliwizumabu wynosiło 100 mg/ml). Pacjenci byli obserwowani przez 150 dni, od randomizacji (30 dni po ostatniej zaplanowanej iniekcji).</p> <p>Zaślepienie Paliwizumab i placebo były stosowane w procedurze zaślepienia (ang. <i>blinded</i>) od dnia 1. do dnia 150. dnia obserwacji. Zastosowano podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>). Obie substancje były dozowane w strzykawce, która nie ujawniała jej zawartości.</p> <p>Hipoteza badawcza W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności comiesięcznych dawek paliwizumabu w profilaktyce choroby RSV u dzieci z grupy wysokiego ryzyka.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV – pierwszorzędowy punkt końcowy; • Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV; • Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV;

	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen; • Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych; • Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU); • Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii; • Częstość występowania wentylacji mechanicznej; • Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej; • Częstość występowania zapalenia ucha środkowego; • Stężenie paliwizumabu w surowicy. <p>Dzieci oceniano za pomocą skali LRI (ang. <i>Low Respiratory Tract Illness/Infection</i>):</p> <p>0 – brak choroby/zakażenia układu oddechowego; 1 – choroba/zakażenie górnych dróg oddechowych; 2 – łagodna choroba/zakażenie dolnych dróg oddechowych; 3 – umiarkowana choroba/zakażenie dolnych dróg oddechowych; 4 – poważna choroba/zakażenie dolnych dróg oddechowych; 5 – potrzeba wentylacji mechanicznej.</p> <p><u>Bezpieczeństwo i tolerancja:</u></p> <p>Analizę profilu bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo przeprowadzono w oparciu o ocenę następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • Przerwanie profilaktyki z powodu AEs; • Utrata pacjentów z badania; • Poszczególne, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (w tym potencjalnie związane z badanym lekiem); • Zgony <p>Post hoc: analiza skuteczności podgrupy: wcześniaki bez dysplazji oskrzelowo-płucnej</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV według ciężowych grup wiekowych u wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej; • Względne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji według ciężowych grup wiekowych u wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej.
<p>Analiza ITT</p>	<p>Analiza skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji została przeprowadzona w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny).</p> <p>7 pacjentów → zgony;</p> <p>4 pacjentów → wycofanie zgody;</p> <p>5 pacjentów → utrata z okresu obserwacji (przed 150 dniem i przed jakąkolwiek hospitalizacją z powodu zakażenia RSV)</p> <p>Ogólnie 92% z grupy paliwizumabu 94% z grupy placebo otrzymało wszystkie pięć zastrzyków domięśniowych, a ponad 95% z obu grup otrzymało co najmniej cztery iniekcje. Odsetek dzieci, które nie otrzymały żadnego (jednego, dwóch i trzech zastrzyków) był podobny w każdej grupie.</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>AbbVie Inc. (analiza post hoc – badanie <i>Notario 2014</i>)</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<p><i>Impact-RSV 1998, Notario 2014, Forbes 2014 [26]</i> – post hoc - analiza retrospektywna dla wybranej niewielkiej grupy pacjentów (dane nie wykorzystane w niniejszej analizie)</p>
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>-</p>

Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Niemowlęta urodzone przedwcześnie w ≤ 35 tygodniu wieku ciążowego, które w momencie włączenia do badania, miały ≤ 6 miesięcy (<u>kryteria włączenia do analizy post hoc</u>); LUB dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną (ang. <i>bronchopulmonary dysplasia</i> - BPD), wymagającą ciągłego leczenia (tj. suplementacji tlenem, steroidami, lekami rozszerzającymi oskrzela lub diuretykami); Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacja w momencie przyjęcia do badania, która miała trwać dłużej niż 30 dni; Dzieci poddane wentylacji mechanicznej w momencie przyjęcia do badania; Oczekiwana długość życia wynosząca < 6 miesięcy; Aktywna lub niedawna infekcja RSV; Zaburzenia czynności wątroby lub nerek, epilepsja, niedobór odporności, alergia na IgG; Otrzymanie immunoglobuliny RSV w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub wcześniejsze otrzymanie paliwizumabu lub innych przeciwciał monoklonalnych, szczepionek przeciwko oddechowemu wirusowi syncytialnemu; Dzieci z wrodzoną wadą serca, z wyjątkiem dzieci z przetrwałym przewodem tętniczym lub ubytkiem w przegrodzie, który był niepowikłany i nieistotny hemodynamicznie. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Paliwizumab	Placebo
Liczebność populacji, N	500	1002
Płeć męska, %	56,9	56,8
Płeć damska, %	43,1	43,2
Wiek ciążowy (tygodnie)	Średnia (SD)	29 (0,10)
	≤ 32 tydzień, %	83,8
	> 32 tydzień, %	16,2
Wiek w momencie przyjęcia (miesiące), średnia (SD)		6,0 (0,21)
Rasa lub grupa etniczna, %	Biała	58,4
	Czarna/Afro-Amerykanie	22,8
	Hiszpanie	11,0
	Azjatycka	2,1
	Inna	5,8
Masa urodzeniowa (kg), średnia (SD)		1,3 (0,02)
Masa ciała w momencie przyjęcia (kg), średnia (SD)		4,9 (0,1)
Cięża mnoga, %		27,4
Wcześniejsze zakażenie RSV, %		5,6
Proporcja przeciwciał neutralizujących miano wirusa RSV ≥ 1200 , %		5,6
Liczba osób w domu, średnia (odchylenie standardowe)		3,5 (0,07)
Liczba osób palących w gospodarstwie domowym, %		68,6
Liczba dzieci w żłobku, %		6,8

Wywiad rodzinny, %	Astma	36,1	35,2
	Katar sienny	28,6	29,6
	Egzema	16,5	16,4
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – analiza post hoc			
Cecha populacji/parametr		Paliwizumab	Placebo
Liczebność populacji, N		494	230
Wiek ciążowy <28 tydzień	Liczba niemowląt	53	17
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	3,8	3,7
	Płeć męska, %	49,1	41,2
	Rasa biała, %	54,7	52,9
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	3,6	3,3
	Ciąża mnoga, %	43,4	35,3
Wiek ciążowy <29 tydzień	Liczba niemowląt	102	40
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	3,7	3,6
	Płeć męska, %	52,9	50
	Rasa biała, %	56,9	50
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	3,6	3,6
	Ciąża mnoga, %	37,3	25
Wiek ciążowy 28–31 tydzień	Liczba niemowląt	220	104
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	3,2	3,2
	Płeć męska, %	50	55,8
	Rasa biała, %	60	59,6
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	3,8	3,8
	Ciąża mnoga, %	35,9	23,1
Wiek ciążowy 29–30 tydzień	Liczba niemowląt	117	53
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	3,3	3,2
	Płeć męska, %	51,3	54,7
	Rasa biała, %	59,8	62,3
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	3,9	3,7
	Ciąża mnoga, %	36,8	24,5
Wiek ciążowy 29–31 tydzień	Liczba niemowląt	171	81
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	3,2	3,1

	Płeć męska, %	48	55,6
	Rasa biała, %	60,2	63,0
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	3,9	3,8
	Ciąża mnoga, %	37,4	24,7
Wiek ciążowy 29–32 tydzień	Liczba niemowląt	256	117
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	3,0	3,0
	Płeć męska, %	51,2	53,8
	Rasa biała, %	61,3	64,1
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	3,9	3,9
	Ciąża mnoga, %	36,3	29,1
Wiek ciążowy 29–33 tydzień	Liczba niemowląt	327	143
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	3,0	2,9
	Płeć męska, %	52,6	51,0
	Rasa biała, %	60,9	65,7
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	4,0	3,9
	Ciąża mnoga, %	34,9	31,5
Wiek ciążowy 32–34 tydzień	Liczba niemowląt	204	102
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	2,7	2,6
	Płeć męska, %	57,4	51,0
	Rasa biała, %	58,3	66,7
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	4,1	4,1
	Ciąża mnoga, %	33,8	34,3
Wiek ciążowy 32–35 tydzień	Liczba niemowląt	221	109
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	2,8	2,7
	Płeć męska, %	57,5	52,3
	Rasa biała, %	59,7	66,1
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	4,2	4,2
	Ciąża mnoga, %	32,6	33
Wiek ciążowy 33–34 tydzień	Liczba niemowląt	119	66
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	2,7	2,5
	Płeć męska, %	57,1	51,5
	Rasa biała, %	54,6	66,7

	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	4,3	4,2
	Ciąża mnoga, %	33,6	31,8
Wiek ciążowy 33–35 tydzień	Liczba niemowląt	136	73
	Wiek przy przyjęciu (miesiące), średnia	2,8	2,6
	Płeć męska, %	57,4	53,4
	Rasa biała, %	57,4	65,8
	Masa ciała przy przyjęciu (kg), średnia	4,3	4,3
	Ciąża mnoga, %	31,6	30,1
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	5 dawek (15 mg/kg), co 30 dni		
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku. Paliwizumab i placebo były podawane w postaci liofilizowanej w zakodowanych fiolkach, które zostały rozpuszczone przez farmaceutę w sterylnej wodzie do wstrzykiwań (końcowe stężenie paliwizumabu wynosiło 100 mg/ml).		
Okres leczenia	150 dni - profilaktyka, przez 5 dni, w odstępach 30-dniowych, podawano odpowiedni lek		
Okres obserwacji	150 dni		

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	<p>Dzieci hospitalizowane z powodu nieprawidłowości układu oddechowego przebadano pod kątem antygeny RSV w wydzielinie dróg oddechowych za pomocą dostępnych odpłatnie testów. Uznawano, że dzieci osiągnęły pierwszorzędowy punkt końcowy, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> były hospitalizowane z powodu choroby układu oddechowego, a test antygeny RSV wydzieliny z dróg oddechowych był dodatni; LUB jeśli dzieci już hospitalizowane z powodów innych niż choroba RSV miały dodatni wynik testu na RSV i minimalny wynik na skali LRI wynoszący 3 i co najmniej 1 punkt więcej w porównaniu z ich ostatnią wizytą przed infekcją. <p>Dane zostały obliczone za pomocą testu Fishera, a analizę alternatywną za pomocą metody Kaplana-Meiera. Wykonano również analizę wrażliwości.</p>	<p>n/N, % 95% przedział ufności (CI), wartość <i>p</i></p>
Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	Hospitalizacja z powodu zakażenia RSV, wynik przedstawiony w łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	łączna liczba dni/100 dzieci, wartość <i>p</i>
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen	Hospitalizacja z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen, wynik przedstawiony w łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	łączna liczba dni/100 dzieci, wartość <i>p</i>
Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych dróg oddechowych	<p>Ciężkość choroby określano na podstawie wyniku na skali LRI (ang. <i>Lower Respiratory Tract Illness/Infection</i>): 0 = brak choroby/zakażenia układu oddechowego; 1 = choroba/zakażenie górnych dróg oddechowych; 2 = łagodny LRI; 3 = umiarkowany LRI; 4 = ciężki LRI; 5 = wentylacja mechaniczna.</p> <p>Hospitalizacja z powodu umiarkowanej lub ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych, wynik przedstawiony w łącznej liczbie dni na 100 dzieci.</p>	łączna liczba dni/100 dzieci, wartość <i>p</i>
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU)	Odsetek pacjentów przyjętych na Oddział Intensywnej Terapii (ang. <i>Intensive Care Unit - ICU</i>)	%, wartość <i>p</i>
Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii	Hospitalizacja na Oddziale Intensywnej Terapii z powodu zakażenia RSV, wynik przedstawiony w łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	łączna liczba dni/100 dzieci, wartość <i>p</i>
Częstość występowania wentylacji mechanicznej	Odsetek pacjentów poddanych wentylacji mechanicznej	%, wartość <i>p</i>
Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej	Całkowita liczba dni, w których poddano dzieci wentylacji mechanicznej związanej zakażeniem RSV, wynik przedstawiony w łącznej liczbie dni na 100 dzieci.	łączna liczba dni/100 dzieci, wartość <i>p</i>

Częstość występowania zapalenia ucha środkowego	Zapalenie ucha środkowego u dzieci zostało zdiagnozowane klinicznie. Odsetek dzieci z co najmniej jednym epizodem zapalenia ucha środkowego.	%, wartość <i>p</i>
Stężenie paliwizumabu w surowicy	Obliczono stężenie paliwizumabu w surowicy krwi.	Średnia (odchylenie standardowe)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane zgłaszano przez cały okres badania i każde z nich było oceniane przez badaczy pod względem ciężkości (przy użyciu standardowej tabeli toksyczności zmodyfikowanej na podstawie <i>Pediatric AIDS Clinical Trials Group</i>) i potencjalnego związku z badanym lekiem.	%, wartość <i>p</i>
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych – analiza post hoc		
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV według ciężowych grup wiekowych u wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej	Odsetek hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV wraz z odpowiadającymi 95% dokładnymi dwumianowymi przedziałami ufności określono dla 11 ciężowych grup wiekowych (<28, <29, 28–31, 29–30, 29–31, 29–32, 29–33, 32–34, 32–35, 33–34 i 33–35 tygodni).	n/N, %, 95% przedział ufności
Względne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji według ciężowych grup wiekowych u wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej	Obliczono względne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV wraz z 95% przedziałami ufności dla paliwizumabu w porównaniu z placebo.	RRR*, 95% przedział ufności

* RRR (ang. *relative risk reduction of palivizumab versus placebo*) - względne zmniejszenie ryzyka paliwizumabu w porównaniu z placebo

Tabela 26. Charakterystyka badania *Tavsu 2014* [27]

Badanie		<i>Tavsu 2014</i>
Ocena wg skali Cochrane		Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe: Zeynep Kamil Maternity and Children's Research and Training Hospital (Noworodkowy Oddział Intensywnej Opieki (ang. <i>neonatal intensive care unit</i> – NICU))
Metodyka	Typ badania	Jednoośrodkowe, randomizowane badanie, którego celem było określenie częstości wtórnej hospitalizacji z powodu syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) u niemowląt urodzonych poniżej 32 tygodnia ciąży, którzy otrzymywali profilaktykę paliwizumabem, a także określenie wpływu profilaktyki na ich wzrost i rozwój.
	Opis randomizacji	Kwalifikujące się dzieci zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej paliwizumab (15 mg/kg) lub grupy kontrolnej (brak interwencji). Pacjenci byli obserwowani przez dwa sezony zakażeń wirusem RS, w latach 2009/10 oraz 2010/11.
	Zaślepienie	Lekarze biorący udział w badaniu zostali poddani procedurze zaślepienia (ang. <i>blinded</i>).
	Hipoteza badawcza	W badaniu podano hipotezę, iż paliwizumab poprawi (<i>superiority</i>) wzrost i rozwój dzieci w porównaniu do grupy kontrolnej (braku interwencji).
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS w pierwszym sezonie;

	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS w pierwszym sezonie; • Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS w pierwszym sezonie; • Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS w pierwszym sezonie; • Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS w drugim sezonie; • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS w drugim sezonie; • Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS w drugim sezonie; • Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS w drugim sezonie; • Pomiary antropometryczne (masa ciała, długość ciała oraz obwód głowy); • Monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą <i>Guide for Monitoring Child Development</i> (GMCD) • Bezpieczeństwo: zgony.
Analiza ITT	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).
Utrata pacjentów z badania	W grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę utracono 2 niemowlęta (z 41 do 39), natomiast w grupie kontrolnej utracono 1 niemowlę (z 42 do 41).
Źródła finansowania	-
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Tavsu 2014</i>
Identyfikatory badania	-

Kryteria włączenia

- Niemowlęta bez przewlekłej choroby płuc;
- Niemowlęta urodzone w 28. tygodniu wieku ciążowego w wieku <12 miesięcy, na początku sezonu RSV;
- Niemowlęta urodzone w 29.-32. tygodniu wieku ciążowego w wieku <6 miesięcy, na początku sezonu RSV;
- Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego opiekuna prawnego.

Kryteria wykluczenia

- Przewlekła choroba płuc;
- Wrodzona wada serca;
- Inne poważne schorzenia (tj. krwotok dokomorowy (ang. *intraventricular hemorrhage*), retinopatia, problemy ze słuchem itp.)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Grupa stosująca profilaktykę	Grupa kontrolna
Liczebność populacji, N	39	41
Wiek ciążowy (tygodnie), średnia (SD)	29,4 (1,8)	29,7 (1,6)
Masa urodzeniowa (g), średnia (SD)	1 317 (255)	1 404 (270)
Narodziny poprzez cesarskie cięcie, n (%)	35 (89,7)	34 (82,9)
Płeć żeńska, n (%)	19 (48,7)	24 (58,5)
Potrzeba wentylacji mechanicznej, n (%)	30 (76,9)	27 (65,9)
Zespół niewydolności oddechowej (ang. <i>Respiratory distress syndrome</i>)	30 (76,9)	27 (65,9)
Liczba dni hospitalizacji (dni), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	35 (21–52)	27 (19–46)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Grupa stosująca profilaktykę – 5 dawek (15 mg/kg), miesięcznie, między październikiem a marcem (1 sezon). Profilaktykę podawano przez dwa sezony. Grupa kontrolna – brak profilaktyki.	
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku.	
Okres leczenia	Profilaktykę stosowano przez dwa sezony między rokiem 2009/10 oraz 2010/11.	
Okres obserwacji	Od października 2009 roku do marca 2011 roku.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS	Porównano częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem wirusem RS pomiędzy grupą przyjmującą profilaktykę a grupą kontrolną, w ciągu dwóch sezonów (2009/2010 i 2010/2011).	n, %, wartość <i>p</i> , OR [95% CI]
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS	Porównano częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS pomiędzy grupą przyjmującą profilaktykę a grupą kontrolną, w ciągu dwóch sezonów (2009/2010 i 2010/2011).	n, %, wartość <i>p</i> , OR [95% CI]
Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS	Porównano częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS pomiędzy grupą przyjmującą profilaktykę a grupą kontrolną, w ciągu dwóch sezonów (2009/2010 i 2010/2011).	n, %, wartość <i>p</i>
Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS	Porównano częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS pomiędzy grupą przyjmującą profilaktykę a grupą kontrolną, w ciągu dwóch sezonów (2009/2010 i 2010/2011).	n, %, wartość <i>p</i>
Pomiary antropometryczne	Masa ciała	w gramach, średnia (odchylenie standardowe)
	Długość ciała	w centymetrach, średnia (odchylenie standardowe)
	Obwód głowy	w centymetrach, średnia (odchylenie standardowe)
Monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą <i>Guide for Monitoring Child Development (GMCD)</i>	Rozwój dziecka oceniono, za pomocą 7 otwartych pytań, skierowanych do rodziców ich dzieci. Pytania dotyczyły: 1. obaw dotyczących rozwoju dziecka (tak/nie); 2. języka i komunikacji (opóźniony/właściwy); 3. języka receptywnego (opóźniony/właściwy); 4. motoryki (opóźniony/właściwy); 5. relacji społecznych (opóźniony/właściwy); 6. relacji emocjonalnych (opóźniony/właściwy); 7. umiejętności zabawy (opóźniony/właściwy); 8. samodzielności (ang. <i>self-help skills</i>) (opóźniony/właściwy).	Liczba i odsetek odpowiedzi, n (%), wartość <i>p</i> (pomiędzy grupami)
Bezpieczeństwo	Podano liczbę zgonów, w obu grupach, w ciągu okresu trwania badania.	n

Badania dodatkowe: Li 2017, Medrano López 2010, Simon 2018, Lin 2019, Rutkowska 2011, Pedraz 2003, Faldella 2010, Lacaze-Masmonteil 2004, Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Parnes 2003, Pineros 2021, Torchin 2021, Elhalik 2019, Feltes 2011, Makari 2014

Tabela 27. Charakterystyka badania Li 2017 [28]

Badanie		Li 2017
Ocena wg skali NICE		8/8 – wysoka wiarygodność
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 32 ośrodki w Kanadzie (rejestr danych <i>Canadian Registry of Palivizumab (CARESS)</i>). Dane zbierane były w latach 2005-2015, u dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę paliwizumabu.
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było określenie czy istnieją różnice w hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego (ang. <i>respiratory-related illness hospitalization - RIH</i>) i z powodu zakażenia wirusem syncytialnym (ang. <i>Respiratory syncytial virus hospitalization – RSVH</i>) u niemowląt z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (ang. <i>hemodynamically significant congenital heart disease - HSCHD</i>), otrzymujących paliwizumab w pierwszym lub drugim roku życia.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Celem tego badania było określenie czy istnieją różnice w hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego oraz z powodu zakażenia wirusem syncytialnym u niemowląt z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, otrzymujących paliwizumab w pierwszym lub drugim roku życia.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów hospitalizowanych ogółem; Liczba i odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RSV; Liczba i odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób układu oddechowego (RIH); Zdarzenia wewnątrzszpitalne u pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RSV i innych chorób układu oddechowego, między roczną a dwuletnią profilaktyką; Model proporcjonalnego hazardu Coxa dla dzieci, które otrzymywały profilaktykę w pierwszym roku w porównaniu do dzieci, które otrzymywały profilaktykę w drugim roku życia.
Analiza ITT		nd
Utrata pacjentów z badania		-
Źródła finansowania		AbbVie Canada
Publikacje do badania/inne źródła		Li 2017
Identyfikatory badania		-
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HSCHD), zdefiniowaną jako nieskorygowana lub złagodzona sinica lub sinica związana z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym (skurczowe ciśnienie tętnicze płucne ≥ 40 mmHg) i/lub konieczność przyjmowania leków w tym celu; 		

- Dzieci do 24 miesięcy życia (na początku sezonu);
- Wszystkie dzieci, które otrzymują co najmniej jedną dawkę paliwizumabu;
- Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna.

Kryteria wykluczenia

- Dzieci powyżej 2 roku życia.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Profilaktyka paliwizumabem w pierwszym roku życia	Profilaktyka paliwizumabem w drugim roku życia
Liczebność populacji, N	1380	529
Płeć męska, n (%)	735 (53,3)	278 (52,6)
Rasa kaukaska, n (%)	992 (71,9)	384 (72,6)
Uczestnictwo w zajęciach w żłobku, n (%)	21 (1,5)	128 (24,2)
Rodzeństwo, n (%)	778 (56,4)	323 (61,1)
Matka dziecka obecnie pali, n (%)	152 (11)	61 (11,5)
Matka dziecka paliła w okresie ciąży, n (%)	152 (11,1)	53 (10)
Osoby palące w gospodarstwie domowym, n (%)	327 (23,7)	126 (23,8)
≥2 palaczy w gospodarstwie domowym, n (%)	118 (8,6)	39 (7,4)
>5 palaczy w gospodarstwie domowym, n (%)	284 (20,6)	92 (17,4)
Historia atopii w rodzinie, n (%)	585 (42,5)	247 (46,9)
Ciąża mnoga, n (%)	78 (5,7)	47 (8,9)
Wiek w momencie włączenia do badania (miesiące), średnia (SD)	4,2 (2,9)	17,8 (3,6)
Wiek ciążowy (tygodnie), średnia (SD)	38,1 (2,6)	37,9 (2,8)
Masa ciała w momencie narodzin (g), średnia (SD)	3025 (775)	3018 (773)
Masa ciała w momencie włączenia do badania (g), średnia (SD)	5283 (2101)	9627 (3664)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Co najmniej 5 dawek, w zalecanych odstępach czasu w danym sezonie – 16-35 dni między pierwszą a drugą iniekcją oraz średnio 30 (5) – średnia (odchylenie standardowe) od kolejnych iniekcji.
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku.
Okres leczenia	Profilaktyka, jeden sezon.
Okres obserwacji	Czas trwania sezonu + 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
---------------	-----------	--

Liczba pacjentów hospitalizowanych ogółem	Przedstawiono liczbę pacjentów hospitalizowanych ogółem z powodu zakażenia wirusem RSV i innych chorób układu oddechowego.	n
Liczba i odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RSV	Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RSV.	n, %
Liczba i odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób układu oddechowego (RIH)	Przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób układu oddechowego (RIH).	n, %
Zdarzenia wewnętrzshpitalne u pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RSV i innych chorób układu oddechowego, między roczną a dwuletnią profilaktyką	<p>U pacjentów hospitalizowanych obserwowano takie zdarzenia jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezdech; • zapalenie oskrzelików; • zmniejszenie nasycenia tlenem; • niemożność doustnego przyjmowania posiłków; • zapalenie płuc; • zatrzymanie oddechu; • niewydolność oddechowa; • wymagane wspomaganie oddychania; • liczba dni na wspomaganym oddychaniu, średnia (odchylenie standardowe); • przyjęcie na oddział intensywnej terapii (ICU); • liczba dni na oddziale intensywnej terapii, średnia (odchylenie standardowe); • konieczność intubacji; • liczba dni na intubacji, średnia (odchylenie standardowe) • długość pobytu w szpitalu (dni), średnia (odchylenie standardowe) 	n, %, dla liczby dni na wspomaganym oddychaniu, liczby dni na oddziale intensywnej terapii, liczby dni na intubacji oraz długości pobytu w szpitalu – średnia (odchylenie standardowe)
Model proporcjonalnego hazardu Coxa dla dzieci, które otrzymywały profilaktykę w pierwszym roku w porównaniu do dzieci, które otrzymywały profilaktykę w drugim roku życia	<p>Przeprowadzono analizę proporcjonalnych hazardów Coxa w celu porównania ryzyka RIH i RSVH u niemowląt, które otrzymały profilaktykę w pierwszym roku życia, w porównaniu z drugim rokiem życia. W analizie obliczono zagrożenie dla RIH i RSVH, biorąc pod uwagę różne długości obserwacji, ponieważ ryzyko zakażenia RSV wzrasta wraz z dłuższym czasem ekspozycji. Potencjalne czynniki zakłócające, które okazały się korelować z czasem hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, skorygowano metodą wsteczną.</p> <p>Przeprowadzono również analizę wrażliwości dla wszystkich zmiennych, w których wcześniaki z HSCHD (<35. tydzień wieku ciążowego) zostały wykluczone z badanej populacji.</p>	Graficznie, współczynnik ryzyka, 95% przedział ufności (CI), wartość p

Tabela 28. Charakterystyka badania *Medrano López 2010* [29]

Badanie		<i>Medrano López 2010</i>
Ocena wg skali NICE		7/8 – wysoka wiarygodność
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 57 ośrodków w Hiszpanii.
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne, epidemiologiczne badanie, którego celem była ocena częstości przyjęć do szpitala z powodu ostrych infekcji dróg oddechowych (ang. <i>acute respiratory tract infections</i> , ARIs) u dzieci w wieku < 24 miesięcy z hemodynamicznie istotnymi wrodzonymi wadami serca. Cele drugorzędne obejmowały ocenę czynników ryzyka, identyfikację czynników etiologicznych, wyniki kliniczne, a także przydatność środków zapobiegawczych.

Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.	
Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.	
Hipoteza badawcza	Pierwszorzędowym celem tego badania była ocena częstości przyjęć do szpitala z powodu ostrych infekcji dróg oddechowych u dzieci w wieku <24 miesięcy z hemodynamicznie istotnymi wrodzonymi wadami serca. Cele drugorzędne obejmowały ocenę czynników ryzyka, identyfikację czynników etiologicznych, wyniki kliniczne, a także przydatność środków zapobiegawczych.	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji z powodu ostrych infekcji dróg oddechowych, u dzieci w wieku ≤24 miesiące z HSCHD → pierwszorzędowy punkt końcowy; • Identyfikacja czynników ryzyka; • Identyfikacja czynników etiologicznych; • Efekt kliniczny immunoprofilaktyki (paliwizumabu); • Długość pobytu w szpitalu; • Przydatność środków zapobiegawczych; • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony. 	
Analiza ITT	nd	
Utrata pacjentów z badania	-	
Źródła finansowania	-	
Publikacje do badania/inne źródła	Medrano López 2010	
Identyfikatory badania	-	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy, ze zdiagnozowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HSCHD); • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego opiekuna prawnego. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci bez diagnozy hemodynamicznie istotnej wrodzonej wady serca; • Pacjenci zakażeni wirusem HIV; • Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania; • Pacjenci, u których rozwinęła się ostra infekcja dróg oddechowych, podczas przyjmowania do szpitala z jakiegokolwiek innego powodu (np. w trakcie kardiochirurgicznego okresu pooperacyjnego); • Pacjenci zostali wykluczeni do analizy, jeśli zostali włączeni do poprzedniego badanego sezonu. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Pacjenci, którzy wymagali przyjęcia do szpitala	Pacjenci, którzy nie wymagali przyjęcia do szpitala
Liczebność populacji, N	354	2259
Płeć męska, n (%)	227 (64,1)	1238 (54,8)
Płeć żeńska, n (%)	127 (35,9)	1020 (45,1)
Masa urodzeniowa, <5 percentyl, n (%)	22 (6,2)	160 (7,1)
Wiek w momencie	<6 miesięcy	231 (65,2)
	≥6 miesięcy	123 (34,7)
		1048 (46,4)

włączenia, n (%)	<12 miesięcy	322 (90,9)	1862 (82,4)
	≥12 miesięcy	32 (9,0)	396 (17,5)
Masa ciała, <3 percentyl, n (%)		208 (58,7)	1005 (44,5)
Karmienie piersią, n (%)		208 (58,7)	1005 (44,5)
Narażenie na dym tytoniowym n (%)		146 (41,2)	841 (37,2)
Wykształcenie wyższe rodziców, n (%)		114 (32,2)	829 (36,7)
Uczęszczanie do przedszkola, n (%)		26 (7,3)	158 (6,9)
Posiadanie rodzeństwa, w wieku <11 lat, n (%)		220 (62,1)	1008 (44,6)
Rodzaj kardiopatii, n (%)	Siniczny	131 (37)	861 (38,1)
	Niesiniczny	213 (60,2)	1332 (58,9)
	Inny	10 (2,8)	65 (2,9)
Leczenie kardiopatii (β-blokery, tlen, inne), n (%)		273 (77,1)	1487 (65,8)
Zmiany chromosomowe, n (%)	Trisomia 21 (Zespół Downa)	76 (21,5)	252 (11,1)
	Delecja 22q11.2 (zespół DiGeorge'a)	18 (5,1)	35 (1,5)
	Inne	27 (7,6)	104 (4,6)
Choroby układu oddechowego, n (%)	Świszczący oddech (ang. wheezing)	46 (12,9)	103 (4,5)
	Zmiany anatomiczne	11 (3,1)	39 (1,7)
	Inne	21 (5,9)	82 (3,6)
Niedobór odporności, n (%)		12 (3,4)	17 (0,7)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	<p>Pełna profilaktyka obejmowała następujące grupy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy otrzymali 5 lub więcej dawek; • pacjenci, którzy otrzymali taką samą liczbę dawek jak wizyt; • pacjenci włączeni do badania w listopadzie, otrzymali ≥4 dawek; • pacjenci włączeni do badania w grudniu, otrzymali ≥3 dawek; • pacjenci, włączeni do badania w styczniu, otrzymali ≥2 dawek; • pacjenci, włączeni do badania w lutym, otrzymali ≥1 dawek; • wszyscy pacjenci, którzy zostali włączeni w kwietniu. <p>Niepełna profilaktyka obejmowała pozostałych pacjentów.</p>		

	Immunoprofilaktyka polegała na wstrzyknięciu paliwizumabu, co 28 dni w okresie wysokiego ryzyka, który w zależności od obszaru geograficznego obejmował okres od października do lutego.	
Sposób podawania leku	W zastrzyku.	
Okres leczenia	Cztery 7-miesięczne sezony od 1 października do 30 kwietnia, przez 4 kolejne lata 2004-2008.	
Okres obserwacji	Średni okres follow up trwał 142,5 dni.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Częstość hospitalizacji z powodu ostrych infekcji dróg oddechowych	Zmierzono częstość hospitalizacji z powodu ostrych infekcji dróg oddechowych w okresie od 1 października do 30 kwietnia w 4 kolejnych sezonach (2004-2005, 2005-2006, 2006-2007 i 2007-2008) u dzieci w wieku ≤24 miesięcy z HSCHD. Zastosowano definicję HSCHD podaną przez Hiszpańskie Towarzystwo Kardiologii Dziecięcej.	%
Identyfikacja czynników ryzyka	Zidentyfikowano 6 czynników ryzyka (świszczący oddech, delecję 22q11.2 (zespół DiGeorge'a), trisomię 21 (zespół Downa), posiadanie rodzeństwa w wieku <11 lat, nieodpowiednia profilaktyka RSV, wcześniactwo) oraz 3 czynniki ochronne (masa ciała ≥3 percentyl, płeć żeńska, wiek >12 miesięcy).	OR [95%CI] dla infekcji dróg oddechowych (ARI) i zakażeń wirusem RS (RSV)
Identyfikacja czynników etiologicznych	Przeprowadzono badania mikrobiologiczne i identyfikację czynników etiologicznych: - wirusów: RSV, innych (adenowirusa, grypy, paragrypy), ospy wietrznej. - bakterii: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> - grzybów.	n (%) - u uczestników, którym wykonano test, n (%) - testów z wynikiem pozytywnym
Efekt kliniczny immunoprofilaktyki	Efekt kliniczny immunoprofilaktyki analizowano przez porównanie pacjentów, którzy wymagali przyjęcia do szpitala z tymi, którzy nie wymagali przyjęcia do szpitala.	n
Długość pobytu w szpitalu	Obliczono medianę długości pobytu w szpitalu z powodu zakażenia wirusem RS.	Mediana (zakres międzykwartylowy)
Przydatność środków zapobiegawczych	Porównano dzieci, które przyjmowały profilaktykę paliwizumabem oraz te, które nie stosowały profilaktyki, pod względem częstości przyjęć do szpitala.	% (RR [95%CI]), wartość <i>p</i>
Bezpieczeństwo	Odnotowano liczbę i odsetek zdarzeń niepożądanych oraz zgony.	n (%) – zdarzenia niepożądane, n - zgony

Tabela 29. Charakterystyka badania *Simon 2018* [30]

Badanie	Simon 2018
Ocena wg skali NICE	8/8 – wysoka wiarygodność
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, w Niemczech.
Metodyka Typ badania	Wieloośrodkowe, jednoramiennie, prospektywne badanie obserwacyjne, po prowadzeniu produktu Synagis do obrotu (ang. <i>postmarketing observational study</i> - PMOS), którego celem było

	opisanie czynników ryzyka oraz głównych wskazań dla paliwizumabu, u dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku w drugim sezonie zakażeń wirusem RS (ang. <i>second season population</i> - SSP) w latach 2010-2016, a także porównanie tej grupy z dziećmi, które otrzymywały paliwizumab tylko w jednym sezonie (ang. <i>one season population</i> - OSP) w latach 2009-2016.
Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
Hipoteza badawcza	Celem tego badania było opisanie czynników ryzyka oraz głównych wskazań dla paliwizumabu, u dzieci, które otrzymały ≥ 1 dawkę leku w drugim sezonie zakażeń wirusem RS (ang. <i>second season population</i> - SSP) w latach 2010-2016, a także porównanie tej grupy z dziećmi, które otrzymywały paliwizumab tylko w jednym sezonie (ang. <i>one season population</i> - OSP) w latach 2009-2016.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Identyfikacja czynników ryzyka zakażenia wirusem RS; • Wskazania do stosowania paliwizumabu; • Charakterystyka hospitalizacji i częstość hospitalizacji w populacji SSP; • Przebieg kliniczny hospitalizacji; • Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony (publikacja <i>Simon 2018b</i> [31])
Analiza ITT	nd
Utrata pacjentów z badania	Nie przedstawiono.
Źródła finansowania	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Wiesbaden
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Simon 2018a</i> [30], <i>Simon 2018b</i> [31]
Identyfikatory badania	-
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie niemowlęta i małe dzieci (< 25. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia immunizacji), które otrzymały ≥ 1 dawkę paliwizumabu zgodnie z lokalną etykietą produktu i aktualnymi zaleceniami dotyczącymi stosowania paliwizumabu w Niemczech; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna prawnego. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy przyjmowali paliwizumab przez ponad dwa sezony zakażenia wirusem RS. 	
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Najczęściej podawano 5 dawek, w ciągu jednego sezonu. Zalecana dawka 15mg/kg, podawana w miesięcznych odstępach.
Sposób podawania leku	W zastrzyku.
Okres leczenia	1 września 2009 – 31 czerwca 2016 – pacjenci leczeni tylko w jednym sezonie; 1 września 2010 – 31 czerwca 2016 – pacjenci leczeni w drugim sezonie
Okres obserwacji	1 września 2009 – 31 czerwca 2016 – pacjenci leczeni tylko w jednym sezonie; 1 września 2010 – 31 czerwca 2016 – pacjenci leczeni w drugim sezonie
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Identyfikacja czynników ryzyka zakażenia wirusem RS	Przedstawiono czynniki ryzyka zakażenia wirusem RS oraz porównano je między grupami; u pacjentów leczonych paliwizumabem w drugim sezonie zakażeń w latach 2010-2016 oraz u pacjentów leczonych tylko w jednym sezonie w latach 2009-2016.	n/N (%), wartość p pomiędzy grupami
Wskazania do stosowania paliwizumabu	Przedstawiono wskazania do stosowania paliwizumabu w formie graficznej oraz porównano je między grupami; u pacjentów leczonych paliwizumabem w drugim sezonie zakażeń w latach 2010-2016 oraz u pacjentów leczonych tylko w jednym sezonie w latach 2009-2016.	graficznie
Charakterystyka hospitalizacji i częstość hospitalizacji w populacji SSP	Odnotowano liczbę i odsetek hospitalizacji, liczbę i odsetek pacjentów hospitalizowanych, hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, hospitalizacje z pozytywnym oraz negatywnym wynikiem testu przeciwko RSV. Dodatkowo, dane te zostały przedstawione w podgrupach pacjentów urodzonych przedwcześnie, z wrodzonymi wadami serca, przewlekłą chorobą płuc występującą u wcześniaków, u wcześniaków leczonych z powodu przewlekłej choroby płuc oraz pacjentów leczonych tlenem w domu.	n, %
Przebieg kliniczny hospitalizacji	Przedstawiono porównanie przebiegu klinicznego hospitalizacji u pacjentów w obu grupach. Odnotowano między innymi: odsetek zakażeń szpitalnych, potrzebę podania tlenu z powodu infekcji dróg oddechowych, potrzebę podania tlenu z innych powodów, pobyt na oddziale intensywnej terapii, potrzebę wentylacji mechanicznej, zgony oraz zgony związane z zakażeniem wirusem RS.	n/N (%)
Bezpieczeństwo	Przedstawiono liczbę oraz odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także liczbę zgonów (dane w <i>Simon 2018b</i> [31])	n, %

Tabela 30. Charakterystyka badania *Lin 2019* [32]

Badanie	<i>Lin 2019</i>	
Ocena wg skali NOS	Wyniki przedstawiono w podrozdziale 12.4.2	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, w Tajwanie.	
Metodyka	Typ badania Populacyjne badanie kohortowe, którego celem była ocena wpływu 6-miesięcznych dawek paliwizumabu w zapobieganiu częstości hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS u wcześniaków wysokiego ryzyka, w obszarze subtropikalnym (bez charakterystycznego okresu zakażeń wirusem RS). Niemowlęta urodzone między styczniem 2008 r. a grudniem 2009 r., które nie otrzymywały profilaktyki paliwizumabem, uznano za historyczną grupę kontrolną. Niemowlęta, które urodziły się między styczniem 2011 r. a grudniem 2013 r. i otrzymywały comiesięczną dawkę leku, zostały sklasyfikowane jako grupa profilaktyki paliwizumabem.	
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.

Hipoteza badawcza	W badaniu podano hipotezę, iż nowatorski schemat profilaktyki paliwizumabem (6 comiesięcznych dawek) może zmniejszyć (<i>superiority</i>) częstość występowania hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS, po pierwszym wypisie u wcześniaków wysokiego ryzyka w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji w powodu zakażenia wirusem RS; • Roczna śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala; • Roczna śmiertelność związana ze schorzeniami układu oddechowego w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala; • Odsetek populacji docelowej, która nie była hospitalizowana w powodu zakażenia wirusem RS; • Potrzeba wentylacji mechanicznej u osób hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS; • Odsetek pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii u osób hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS; • Wtórna całkowita długość pobytu w szpitalu (ang. <i>length of stay</i> – LOS), w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala; • Całkowite koszty hospitalizacji w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala. <p>Populacja docelowa: - niemowlęta urodzone ≤ 28 t.c; - niemowlęta urodzone w 29-35 t.c z dysplazją oskrzelowo-płucną.</p>	
Analiza ITT	nd	
Utrata pacjentów z badania	Nie przedstawiono.	
Źródła finansowania	Mackay Medical College, Taipei, Taiwan. Grant Nr. MMC-1051D01.	
Publikacje do badania/inne źródła	Lin 2019	
Identyfikatory badania	-	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta urodzone w latach 2008-2013 (z wyłączeniem 2010 roku); • Niemowlęta urodzone ≤ 28 t.c LUB niemowlęta urodzone w 29-35 t.c z dysplazją oskrzelowo-płucną; • Niemowlęta urodzone > 37 t.c; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna prawnego. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta urodzone w 2010 r. (w związku z faktem, że w tym roku został wdrożony program profilaktyki (możliwy czynnik zakłócający: brak systematycznej rekrutacji/brak standaryzacji). 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Populacja docelowa (ang. <i>target population</i>)		
Cecha populacji/parametr	Paliwizumab (+)	Paliwizumab (-)
Liczebność populacji, N	1274	822
Płeć, %	Męska	60,1
	Żeńska	39,9

Wiek ciążowy (w tygodniach), średnia (odchylenie standardowe)		27,2 (2)	27,7 (2,6)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)		992 (287)	1119 (445)
Niemowlęta urodzone ≤ 28 t.c			
Liczebność populacji, N		1031	639
Płeć, %	Męska	56	57,7
	Żeńska	44	42,3
Wiek ciążowy (w tygodniach), średnia (odchylenie standardowe)		26,5 (1,5)	26,6 (1,5)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)		924,7 (219,3)	970,2 (262)
Niemowlęta urodzone w 29-35 t.c z dysplazją oskrzelowo-płucną			
Liczebność populacji, N		243	183
Płeć, %	Męska	57,6	68,3
	Żeńska	42,4	31,7
Wiek ciążowy (w tygodniach), średnia (odchylenie standardowe)		30 (1,3)	31,4 (2)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)		1278 (355)	1637 (553)
Niemowlęta urodzone > 37 t.c			
Liczebność populacji, N		376 026	233 193
Płeć, %	Męska	51,6	52
	Żeńska	48,4	48
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS, n (%)		3754 (0,99)	1960 (0,84)
Podstawowe choroby współistniejące, % (n/N)*		0,84 (3159/376 026)	1,26 (2949/233 193)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	6 dawek paliwizumabu, podawanych w comiesięcznych odstępach czasowych.		
Sposób podawania leku	W zastrzyku.		
Okres leczenia	Profilaktyka: styczeń 2011 – grudzień 2013.		
Okres obserwacji	Co najmniej rok po pierwszej hospitalizacji.		

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Częstość hospitalizacji w powodzie zakażenia wirusem RS	Częstość hospitalizacji oceniano w ciągu roku, między dwoma grupami (otrzymującą profilaktykę vs grupą kontrolną), w trzech analizowanych subpopulacjach.	n/N (%), OR (95%CI), wartość <i>p</i> pomiędzy grupami
Roczna śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala	Oceniono roczną śmiertelność z powodu jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala między dwoma grupami (otrzymującą profilaktykę vs grupą kontrolną), w trzech analizowanych subpopulacjach.	n/N (%), OR (95%CI), wartość <i>p</i> pomiędzy grupami
Roczna śmiertelność związana ze schorzeniami układu oddechowego w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala	Oceniono roczną śmiertelność związana ze schorzeniami układu oddechowego w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala między dwoma grupami (otrzymującą profilaktykę vs grupą kontrolną), w trzech analizowanych subpopulacjach.	n/N (%), OR (95%CI), wartość <i>p</i> pomiędzy grupami
Odsetek populacji docelowej, która nie była hospitalizowana w powodzie zakażenia wirusem RS	Prezentowano odsetek populacji docelowej, która nie była hospitalizowana w powodzie zakażenia wirusem RS, w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab oraz w grupie kontrolnej.	Graficznie – krzywa Kaplana - Meiera
Potrzeba wentylacji mechanicznej u osób hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS	Oceniono potrzebę wentylacji mechanicznej u osób hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS, w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab oraz w grupie kontrolnej, w trzech analizowanych subpopulacjach.	n/N (%), OR (95%CI), wartość <i>p</i> pomiędzy grupami
Odsetek pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii u osób hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS	Oceniono odsetek pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii u osób hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS, w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab oraz w grupie kontrolnej, w trzech analizowanych subpopulacjach.	n/N (%), OR (95%CI), wartość <i>p</i> pomiędzy grupami
Wtórna całkowita długość pobytu w szpitalu (ang. <i>length of stay</i> – LOS), w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala	Oceniono wtórną całkowitą długość pobytu w szpitalu (ang. <i>length of stay</i> – LOS), w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala, w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab oraz w grupie kontrolnej, w trzech analizowanych subpopulacjach.	Średnia (odchylenie standardowe), mediana, wartość <i>p</i> pomiędzy grupami
Całkowite koszty hospitalizacji w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala.	Oceniono całkowite koszty hospitalizacji (w dolarach amerykańskich), w ciągu 1 roku od pierwszego wypisu ze szpitala, w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab oraz w grupie kontrolnej, w trzech analizowanych subpopulacjach.	Średnia (odchylenie standardowe), mediana, wartość <i>p</i> pomiędzy grupami

*Uwzględniono podstawowe choroby współistniejące o wysokim ryzyku zakażenia RSV (kodowanie ICD-9).

Tabela 31. Charakterystyka badania *Rutkowska 2011* [33]

Badanie		<i>Rutkowska 2011</i>
Ocena wg skali NICE		6/8 – umiarkowana wiarygodność
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe, 25 ośrodków w Polsce (wytypowanych przez Konsultantów Wojewódzkich w Dziedzinie Neonatologii).
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, retrospektywne, nieinterwencyjne badanie, którego celem była ocena częstości zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) otrzymujących paliwizumab oraz tolerancja immunoprofilaktyki.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.

Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.	
Hipoteza badawcza	Celem badania była ocena częstości zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) otrzymujących paliwizumab oraz tolerancja immunoprofilaktyki.	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba dzieci hospitalizowanych oraz liczba hospitalizacji, w zależności od liczby przyjętych dawek; Odsetek pacjentów z epizodami zakażeń dróg oddechowych, w okresie 35 dni po kolejnych dawkach paliwizumabu; Liczba hospitalizacji z powodów oddechowych; Średnia liczba zakażeń dróg oddechowych przypadająca na jedno dziecko w okresie 35 dni po kolejnych dawkach paliwizumabu; Częstość stosowania kortykosteroidów, bronchodylatorów oraz różnych form wspomagania oddechowego po kolejnych dawkach paliwizumabu; Rozkład odsetkowy częstości występowania poszczególnych rodzajów epizodów zakażeń dróg oddechowych po kolejnych dawkach paliwizumabu; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość i rodzaj działań niepożądanych występujących w ciągu 48 godzin po podaniu profilaktyki; Liczba oraz przyczyna zgonu; 	
Analiza ITT	nd	
Utrata pacjentów z badania	Nie przedstawiono.	
Źródła finansowania	-	
Publikacje do badania/inne źródła	Rutkowska 2011	
Identyfikatory badania	-	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Niemowlęta urodzone w 2008 r. w ciąży trwającej nie dłużej niż 30 tygodni; Niemowlęta urodzone w 2007 r. w ciąży trwającej nie dłużej niż 26 tygodni; Dzieci z ciężką postacią dysplazji oskrzelowo-płucnej, wymagającej ciągłego leczenia; Dzieci, które w ramach programu profilaktyki, otrzymały co najmniej jedną dawkę paliwizumabu finansowaną ze środków NFZ. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną (paliwizumab) lub na jakikolwiek ze składników występujących w preparacie; Przeciwwskazania do stosowania biernej immunizacji. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Uzyskane dane	
Liczebność populacji, N	557	
Płeć, n (%)	Żeńska	302 (54,2)
	Męska	255 (45,8)

Wiek ciążowy w tyg., min-max, średnia (odchylenie standardowe)		22–34, 27 (2)
Masa ciała w g, min-max, średnia (odchylenie standardowe)		450–2730, 941 (281)
Wiek matek w latach, min-max, średnia (odchylenie standardowe)		17–47, 29 (6)
Wiek ojca w latach, min-max, średnia (odchylenie standardowe)		17–70, 32 (7)
Wykształcenie matek, n (%)	Podstawowe	133 (23,9)
	Średnie	230 (41,3)
	Wyższe	194 (34,8)
Wykształcenie ojców, n (%)	Podstawowe	184 (33)
	Średnie	234 (42)
	Wyższe	139 (25)
Rozkład miejsca zamieszkania, n (%)	Wieś	178 (32)
	Miasto ≤ 100 tys. mieszkańców	194 (35)
	Miasto > 100 tys. mieszkańców	185 (33)
Powierzchnia mieszkań w m ² , min-max, średnia (odchylenie standardowe)		10–600, 79,8 (53,3)
Narażenie na dym tytoniowy, n (%)		161 (28,9)
Liczba dzieci z rodzeństwem, n (%)		313 (56,2)
Liczba dzieci dzielących pokój z rodzeństwem, n (%)		161 (28,9)
Liczba dzieci uczęszczających do żłobka, n (%)		2 (0,4)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	1-5 dawek paliwizumabu, średnio (SD): 3,6 (1). Łącznie podano 2001 dawek.	
Sposób podawania leku	nd	
Okres leczenia	Profilaktyka: 2 grudnia 2008 r. – 30 kwietnia 2009 r.	
Okres obserwacji	Skuteczność: 35 dni po kolejnych przyjętych dawkach leku; Bezpieczeństwo: 48 godzin po przyjętej dawce leku.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Liczba dzieci hospitalizowanych oraz liczba hospitalizacji, w zależności od liczby przyjętych dawek	Przedstawiono liczbę dzieci hospitalizowanych oraz liczbę hospitalizacji (z powodów oddechowych, powikłanych zakażeniem oraz innych powodów), w zależności od liczby przyjętych dawek.	n/N (%)
Odsetek pacjentów z epizodami zakażeń dróg oddechowych, w okresie 35 dni po kolejnych dawkach paliwizumabu	Przedstawiono odsetek pacjentów z epizodami zakażeń dróg oddechowych, w okresie 35 dni po kolejnych dawkach paliwizumabu.	n/N (%), graficznie

	Odsetek pacjentów z zakażeniem dróg oddechowych = liczba pacjentów z zakażeniem dróg oddechowych/ wszyscy pacjenci x 100%	
Liczba hospitalizacji z powodów oddechowych	<p>Przedstawiono liczbę oraz odsetek hospitalizacji z powodów oddechowych.</p> <p>Odsetek hospitalizacji z przyczyn oddechowych = liczba epizodów hospitalizacji z przyczyn oddechowych/ (liczba hospitalizacji z przyczyn oddechowych + liczba hospitalizacji z innych powodów) x 100%</p>	n, (%)
Średnia liczba zakażeń dróg oddechowych przypadająca na jedno dziecko w okresie 35 dni po kolejnych dawkach paliwizumabu	Przedstawiono średnią liczbę zakażeń dróg oddechowych przypadającą na jedno dziecko w okresie 35 dni po kolejnych dawkach paliwizumabu.	Średnia liczba, n/N, graficznie
Częstość stosowania kortykosteroidów, bronchodylatorów oraz różnych form wspomagania oddechowego po kolejnych dawkach paliwizumabu	Przedstawiono częstość stosowania kortykosteroidów, bronchodylatorów, tlenoterapii, CPAP, wentylację po kolejnych dawkach paliwizumabu.	n/N (%)
Rozkład odsetkowy częstości występowania poszczególnych rodzajów epizodów zakażeń dróg oddechowych po kolejnych dawkach paliwizumabu	<p>Przedstawiono rozkład odsetkowy częstości występowania poszczególnych rodzajów epizodów zakażeń dróg oddechowych po kolejnych dawkach paliwizumabu, było to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie ucha środkowego, - zakażenie górnych dróg oddechowych, - zakażenia mieszane, - zakażenia dolnych dróg oddechowych. 	graficznie
Bezpieczeństwo	<p>Przedstawiono częstość i rodzaj działań niepożądanych występujących w ciągu 48 godzin po podaniu profilaktyki, a także liczbę oraz przyczynę zgonu.</p> <p>Częstość występowania AE = liczba epizodów AE/ liczba wszystkich dawek jakie podano w populacji x 100%</p>	n/N (%), graficznie

Tabela 32. Charakterystyka badania Pedraz 2003 [34]

Badanie	Pedraz 2003
Ocena wg skali NICE	Wyniki przedstawiono w podrozdziale 12.4.2
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe w Hiszpanii, od 14 do 27 ośrodków w zależności od włączonego sezonu.
Metodyka	Typ badania
	Wieloośrodkowe, nieinterwencyjne badanie, którego celem było określenie wskaźników hospitalizacji związanych z zakażeniem wirusem RS podczas dwóch sezonów RSV (2000/01 oraz 2001/02) w kohorcie wcześniaków przyjmujących profilaktykę paliwizumabem oraz porównanie ich z niemowlętami nieprzyjmującymi profilaktyki (1998/99 oraz 1999/2000 – przed wprowadzeniem programu profilaktyki).
	Dane dotyczące populacji, która nie otrzymywała profilaktyki zostały zaczerpnięte z dwóch wcześniej przeprowadzonych badań (<i>Carbonell-Estrany 2001, Carbonell-Estrany 2000</i>).
Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.

Hipoteza badawcza	W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem badania było określenie wskaźników hospitalizacji związanych z zakażeniem wirusem RS podczas dwóch sezonów RSV (2000/01 oraz 2001/02) w kohorcie wcześniaków przyjmujących profilaktykę paliwizumabem oraz porównanie ich z historyczną kohortą niemowląt nieprzyjmującą profilaktyki (1998/99 oraz 1999/2000).	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Określenie wskaźników hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS; • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS; • Częstość hospitalizacji z powodu innych schorzeń ze strony układu oddechowego; • Długość pobytu w szpitalu związanego z zakażeniem wirusem RS; • Czynniki ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS u niemowląt poddanych profilaktyce paliwizumabem. <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony.</p>	
Analiza ITT	nd	
Utrata pacjentów z badania	<p><u>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny), w grupie pacjentów nieobjętych profilaktyką</u> (dane z badania <i>Carbonell-Estrany 2000</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 55 pacjentów → przyjmowanie paliwizumabu (który nie był w tym okresie (1998/1999) licencjonowany w Hiszpanii); - 41 pacjentów → utrata z follow up. 	
Źródła finansowania	Abbott Laboratories SA	
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Pedraz 2003 [34]</i>	
Identyfikatory badania	-	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześnieiki urodzone w wieku ≤32 tygodni, z przewlekłą chorobą płuc lub bez niej; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta w zakażeniu wirusem RS, nabytym w szpitalu. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Pacjenci przyjmujący profilaktykę paliwizumabem	Pacjenci bez profilaktyki paliwizumabem
Liczebność populacji, N	1919	1583
Płeć męska, %	56,2	51
Wiek ciążowy (tygodnie), mediana (rozstęp międzykwartylowy)	29 (28–31)	31 (29–32)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)	1261 (380)	1426 (362)
Czas trwania przerywanej wentylacji dodatkimi ciśnieniami (ang. <i>intermittent positive-pressure ventilation</i> - IPPV)	6 (3–18)	3 (1–7)

(dni), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)		
Czas trwania tlenoterapii (O ₂), (dni), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	10 (3–40)	5 (2–13)
Przewlekła choroba płuc, n (%)	217 (11,3)	76 (4,8)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Pacjenci przyjmujący profilaktykę paliwizumabem otrzymali średnio 4098 zastrzyków w ciągu dwóch sezonów zakażenia wirusem RS. Hiszpańskie wytyczne zalecają rozpoczęcie profilaktyki paliwizumabem w połowie października i kontynuowanie jej do połowy lutego.	
Sposób podawania leku	nd	
Okres leczenia	Profilaktyka: lata 2000/01 oraz 2001/02.	
Okres obserwacji	Retrospektywny przegląd dwóch badań + aktywna obserwacja pacjentów w latach 2000/01 oraz 2001/02.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Określenie wskaźników hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS	Określono wskaźniki hospitalizacji związane z zakażeniem wirusem RS, u obu analizowanych kohortach pacjentów. Dodatkowo określono różnicę we wskaźnikach hospitalizacji w podgrupach niemowląt: urodzonych w wieku ≤28 tygodni ciąży, w wieku 29-32 tygodnia ciąży oraz u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc. Odnotowano również wskaźnik hospitalizacji zależny od liczby przyjętych dawek leku.	n/N (%), wartość p
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS	Odnotowano częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS, w obu analizowanych kohortach pacjentów. Niemowlęta w obu kohortach, które zostały przyjęte do szpitala z objawami dolnych dróg oddechowych, zostały poddane testom na obecność wirusa, przy użyciu zatwierdzonego testu immunoenzymatycznego (73%) lub immunofluorescencji (27%) szybkich metod testowania antygenów. Ogólną częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS obliczono, dzieląc liczbę testów RSV-dodatnich stwierdzonych u hospitalizowanych pacjentów przez liczbę niemowląt, u których przeprowadzono testy RSV.	Średnia, graficznie
Częstość hospitalizacji z powodu innych schorzeń ze strony układu oddechowego	Odnotowano częstość hospitalizacji z powodu innych schorzeń ze strony układu oddechowego, w obu analizowanych kohortach pacjentów.	Średnia, graficznie
Długość pobytu w szpitalu związanego z zakażeniem wirusem RS	Określono długość pobytu w szpitalu związanego z zakażeniem wirusem RS.	Mediana (rozstęp międzykwartyłowy)
Czynniki ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS u niemowląt poddanych profilaktyce paliwizumabem	Przedstawiono czynniki ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS u niemowląt poddanych profilaktyce paliwizumabem, pomiędzy pacjentami hospitalizowanymi w wyniku zakażenia wirusem RS a pacjentami bez hospitalizacji. Były to: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analiza jednowymiarowa:</u> <ul style="list-style-type: none"> - płeć, - mediana dni wentylacji mechanicznej przy urodzeniu; 	<u>Analiza jednowymiarowa:</u> (% vs. %), wartość p między grupami <u>Analiza wielowymiarowa:</u> OR (95%CI), wartość p

	<ul style="list-style-type: none"> - ciąża mnoga; - historia alergii w rodzinie; - narażenie na dym tytoniowy; - uczęszczanie do żłobka; - mediana wieku rozpoczęcia profilaktyki paliwizumabem; - mediana liczby dni na tlenoterapii po urodzeniu; - posiadanie rodzeństwa w wieku szkolnym; <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analiza wielowymiarowa:</u> - wiek ciążowy; - rodzice niemowląt, którzy ukończyli szkołę podstawową; - niemowlęta w wieku <3 miesięcy, na początku sezonu RSV; - niemowlęta posiadające rodzeństwo w wieku szkolnym.
Bezpieczeństwo	<p>Odnotowano liczbę zgonów oraz ich związek z zakażeniem wirusem RS, w obu analizowanych kohortach pacjentów, a także związek z podawanym lekiem (w kohorcie pacjentów otrzymujących paliwizumab) .</p>

Tabela 33. Charakterystyka badania *Faldella 2010* [35]

Badanie	<i>Faldella 2010</i>	
Ocena wg skali NICE	Wyniki przedstawiono w podrozdziale 12.4.2	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe we Włoszech, na Oddziale Intensywnej Terapii Neonatologicznej (NICU) w Szpitalu Uniwersyteckim S. Orsola-Malpighi.	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie, którego celem była ocena wpływu paliwizumabu na częstość hospitalizacji z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych u wcześniaków ≤ 32 t.c.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem badania była ocena wpływu paliwizumabu na częstość hospitalizacji z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych u wcześniaków ≤ 32 t.c.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźniki hospitalizacji z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych według różnych jakościowych zmiennych: <ul style="list-style-type: none"> -płeć (męska vs. żeńska); - urodzeniowa masa ciała (<1250g vs. ≥1250g); - wiek ciążowy (<30 t.c vs. ≥30 t.c); - długość pobytu w szpitalu poporodowym (≥43 dni vs. <43 dni); - stosowanie paliwizumabu (tak vs. nie); • Wskaźniki hospitalizacji z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych u dzieci poniżej 6 miesięcy życia według różnych jakościowych zmiennych: <ul style="list-style-type: none"> -płeć (męska vs. żeńska); - urodzeniowa masa ciała (<1250g vs. ≥1250g); - wiek ciążowy (<30 t.c vs. ≥30 t.c); - długość pobytu w szpitalu poporodowym (≥43 dni vs. <43 dni); - stosowanie paliwizumabu (tak vs. nie); • Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera, porównująca pacjentów otrzymujących profilaktykę paliwizumabem z pacjentami bez tej profilaktyki. 	
Analiza ITT	nd	

Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny). 126 pacjentów → mieli niepełną dokumentację medyczną lub utracili follow up.	
Źródła finansowania	-	
Publikacje do badania/inne źródła	Faldella 2010 [35]	
Identyfikatory badania	-	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci urodzone przedwcześnie ≤ 32 tygodniu ciąży; • Dzieci <2 roku życia, w momencie możliwej ponownej hospitalizacji w powodu ostrej infekcji dróg oddechowych; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Brak określonych kryteriów wykluczenia. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Dzieci otrzymujące profilaktykę paliwizumabem	Dzieci nieotrzymujące profilaktyki paliwizumabem
Liczebność populacji, N	154	71
Płeć męska, %	53,90	47,89
Wiek ciążowy (tygodnie), średnia (odchylenie standardowe)	28,93 (2,08)	31,17 (0,96)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)	1144 (350,8)	1543 (348,9)
Długość hospitalizacji na Oddziale Intensywnej Terapii Neonatologicznej (NICU) (n=202) (dni), mediana (rozstęp międzykwartylowy)	54 (35 - 79)	28 (19,5 - 41,5)
Wskaźnik hospitalizacji z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych w okresie obserwacji, %	15,5	11,3
Cecha populacji/parametr	Dzieci hospitalizowane	Dzieci niehospitalizowane
Liczebność populacji, N	32	193
Płeć męska, %	50	52,33
Wiek ciążowy (tygodnie), średnia (odchylenie standardowe)	28,26 (2,63)	29,86 (1,90)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)	1065 (450,8)	1303 (376,6)
Długość pobytu w szpitalu porodowym (dni) [mediana (rozstęp międzykwartylowy)]	58,0 (34,5-110,0)	40,5 (29,0-60,5)
Charakterystyka interwencji		

Dawkowanie	Maksymalnie 5 dawek, co 30 dni, 15 mg/kg
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku
Okres leczenia	5-letnia profilaktyka: 2000-2004.
Okres obserwacji	30 miesięcy, po wypisie z Oddziału Intensywnej Terapii Neonatologicznej.

Tabela 34. Charakterystyka badania *Lacaze-Masmonteil 2004* [36]

Badanie	<i>Lacaze-Masmonteil 2004</i>	
Ocena wg skali NICE	Wyniki przedstawiono w podrozdziale 12.4.2	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, 39 ośrodków we Francji.	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe prospektywne podłużne badanie kohortowe 2813 niemowląt, urodzonych między kwietniem 2000 r. a grudniem 2000 r. w wieku <33 tygodni ciąży i obserwowanych do końca sezonu epidemicznego. Celem badania było określenie częstości występowania i czynników ryzyka ponownego przyjęcia z powodu choroby dolnych dróg oddechowych (LRTI) i syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) u dzieci urodzonych przedwcześnie, które otrzymały lub nie otrzymywały profilaktyki RSV.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem badania było określenie częstości występowania i czynników ryzyka ponownego przyjęcia z powodu choroby dolnych dróg oddechowych (LRTI) i syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) u dzieci urodzonych przedwcześnie, które otrzymały lub nie otrzymywały profilaktyki RSV.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźniki rehospitalizacji w obu kohortach: <ul style="list-style-type: none"> - z jakiegokolwiek przyczyny; - z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych; - z powodu zakażenia wirusem RS, - z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych z negatywnym wynikiem przeciwko wirusowi RS); • Czynniki ryzyka rehospitalizacji z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych (analiza jednowymiarowa): <ul style="list-style-type: none"> - poród siłami natury: tak/nie; - płeć: męska, żeńska; - poród pojedynczy/mnogi; - wiek ciążowy 31-32 t.c/ <31 t.c; - masa ciała: >1500g/1000-1500g; - wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu: nie/tak; - BPD w 28 dniu: nie/tak; - posiadanie rodzeństwa w gospodarstwie domowym: nie/tak; - palenie przez matkę: nie/tak; - palenie przez rodziców: nie/tak; - wychowywanie przez matkę: nie/tak; - data wypisu: po grudniu 2020 r./ przed październikiem 2020 r.; - wiek w momencie narażenia: więcej niż 3 miesiące/mniej niż 3 miesiące; • Czynniki ryzyka związane z ostrą infekcją dróg oddechowych, związane z zakażeniem wirusem RS (analiza jednowymiarowa): <ul style="list-style-type: none"> - poród siłami natury: tak/nie; - płeć: męska, żeńska; 	

	<ul style="list-style-type: none"> - poród pojedynczy/mnogi; - wiek ciążowy 31-32 t.c/ <31 t.c; - masa ciała: >1500g/1000-1500g; - wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu: nie/tak; - BPD w 28 dniu: nie/tak; - posiadanie rodzeństwa w gospodarstwie domowym: nie/tak; - palenie przez matkę: nie/tak; - palenie przez rodziców: nie/tak; - wychowywanie przez matkę: nie/tak; - data wypisu: po grudniu 2020 r./ przed październikiem 2020 r.; - wiek w momencie narażenia: więcej niż 3 miesiące/mniej niż 3 miesiące; <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo: zgony. 	
Analiza ITT	nd	
Utrata pacjentów z badania	<p><u>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):</u></p> <p>Charakterystyka 329 pacjentów utraconych w okresie obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 223/327 (68,2%) pacjentów → poród siłami natury; - 169/329 (51,4%) pacjentów → płeć męska; - 260/329 (79%) → ciąża pojedyncza; - 160/329 (48,6%) → urodzone w 23-30 t.c - 169/329 (51,4%) → urodzone w 31-32 t.c - 46/329 (14%) → masa ciała <1000g; - 152/329 (46,2%) → masa ciała 1000-15000g; - 131/329 (39,8%) → masa ciała > 1500g; <p>17 pacjentów → zgon, 2/17 związane z zakażeniem wirusem RS (oba wystąpiły u pacjentów, którzy nie otrzymywali profilaktyki)</p>	
Źródła finansowania	Abbott France	
Publikacje do badania/inne źródła	Lacaze-Masmonteil 2004 [36]	
Identyfikatory badania	-	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta urodzone <33 t.c między 1 kwietnia 2020 r. a 31 grudnia 2000 r., w wieku < 6 mies. w momencie włączenia do badania; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • nd 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Dzieci otrzymujące profilaktykę paliwizumabem	Dzieci nieotrzymujące profilaktyki paliwizumabem
Liczebność populacji, N	376	2370
Płeć męska, n/N (%)	273/376 (72,6)	1668/2366 (70,5)
Poród siłami natury, n/N (%)	213/376 (56,7)	1297/2370 (54,7)
Ciąża pojedyncza, n/N (%)	269/373 (72,1)	1615/2370 (68,1)
23-30	328 (87,2)	1125 (47,5)

Wiek ciążowy (tygodnie), n (%)	31-32	48 (12,8)	1241 (52,5)
Wiek ciążowy (tygodnie), mediana (zakres), n (%)		28 (24–32)	31 (23–32)
Urodzeniowa masa ciała (g), średnia (odchylenie standardowe)		1071 (326)	1417 (383)
Co najmniej raz hospitalizowany z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)		164 (43,6)	650 (27,4)
Co najmniej raz hospitalizowany z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych, n (%)		106 (28,2)	356 (15)
Co najmniej raz hospitalizowany z powodu zakażenia wirusem RS, n (%)		23 (6,1)	170 (7,2)
Co najmniej raz hospitalizowany z powodu ostrej infekcji dróg oddechowych z negatywnym wynikiem przeciwno wirusowi RS, n (%)		80 (21,3)	138 (5,8)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	W grupie pacjentów przyjmujących profilaktykę: podanie co najmniej jednej dawki		
Sposób podawania leku	nd		
Okres leczenia	1 kwietnia 2020 r. – 1 kwietnia 2021 r.		
Okres obserwacji	1 kwietnia 2020 r. – 1 kwietnia 2021 r.		

Tabela 35. Charakterystyka badania *Torchin 2021* [37]

Badanie		<i>Torchin 2021</i>
Ocena wg skali NICE		5/7 – umiarkowana wiarygodność
Liczba ośrodków		nd, we Francji.
Metodyka	Typ badania	Badanie kohortowe, które obejmowało dzieci z badania EPIPAGE-2 (<i>The Epidemiological study of small gestational ages</i>), otrzymujące co najmniej jedną dawkę paliwizubamu w latach 2011 – 2012.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem była ocena wpływu częściowej lub pełnej profilaktyki RSV w przypadku ostrych infekcji dróg oddechowych i związanych z nią przyjęć do szpitala u wcześniaków.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Częstość ostrych infekcji dróg oddechowych u dzieci przyjmujących pełną oraz częściową profilaktykę; • Częstość hospitalizacji z powodu ostrych infekcji dróg oddechowych u dzieci

	przyjmujących pełną oraz częściową profilaktykę;
Analiza ITT	nd
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny): - 173 pacjentów → brak profilaktyki; - 10 pacjentów → brak danych dotyczących stosowania profilaktyki; - 49 pacjentów → brak kompletnych danych.
Źródła finansowania	AbbVie France, Inc
Publikacje do badania/inne źródła	Torchin 2021
Identyfikatory badania	-

Kryteria włączenia

- Dzieci zakwalifikowane do badania epidemiologicznego - EPIPAGE-2:
- dzieci urodzone pomiędzy 22 a 34 t.c, w 2011 roku we Francji;
- data przyjęcia marzec 2011 r. i trwały 8 miesięcy w przypadku dzieci urodzonych w 22-26 t.c, 6 miesięcy w przypadku dzieci urodzonych w 27-31 t.c oraz 5 tygodni w przypadku dzieci urodzonych w 32-34 t.c;
- Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna.

Kryteria wykluczenia

- Dzieci, które zostały wypisane ze szpitala po 31 marca 2012 r. (po zakończeniu sezonu profilaktyki paliwizumabem) LUB
- Dzieci, u których brakowała danych na temat wypisu ze szpitala;
- Odmowa rodziców w udziale dziecka w rocznej obserwacji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Matched cohort		Unmatched cohort	
	Dzieci otrzymujące pełną profilaktykę	Dzieci otrzymujące częściową profilaktykę	Dzieci otrzymujące pełną profilaktykę	Dzieci otrzymujące częściową profilaktykę
Liczebność populacji, N	443*	222	861	222
Płeć męska, n/N (%)	248/443 (56,3)	121/222 (56,1)	473/861 (55,2)	121/222 (56,1)
Ciąża mnoga, n/N (%)	151/443 (34,4)	78/222 (35,8)	273/861 (31,9)	78/222 (35,8)
Wiek ciążowy (tygodnie), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	28 (26, 29)	28 (26, 29)	27 (26, 29)	28 (26, 29)
Masa urodzeniowa (g), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	965 (780, 1170)	953 (818, 1140)	950 (790, 1140)	953 (818, 1140)
Masa urodzeniowa <10 percentyla, n/N (%)	156/443 (36)	76/222 (34,9)	274/861 (33,4)	76/222 (34,9)
Wiek w dniu 1 października 2011 r. (miesiące), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	1 (0, 3)	1 (0, 3)	2 (0, 3)	1 (0, 3)

Całkowita długość hospitalizacji (dni), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	86 (68, 103)	78 (65, 94)	85 (68, 102)	78 (65, 94)	
Poziom wykształcenia matki, n/N (%)	Gimnazjum lub niżej	98/441 (21,8)	56/221 (24,8)	199/854 (23,3)	56/221 (24,8)
	Liceum	87/441 (19,4)	63/221 (27,9)	168/854 (19,2)	63/221 (27,9)
	Szkoła wyższa	256/441 (58,8)	102/221 (47,3)	487/854 (57,5)	102/221 (47,3)
Posiadanie rodzeństwa w domu, n/N (%)	175/436 (41)	109/216 (52)	346/848 (41,2)	109/216 (52)	
Ciężka dysplazja oskrzelowo-płucna, n/N (%)	77/420 (16)	25/213 (10,6)	140/812 (16,5)	25/213 (10,6)	
Palenie w ciąży, n/N (%)¹	95/442 (21,6)	53/221 (23,2)	163/860 (19)	53/221 (23,2)	
Karmienie piersią przy wypisie, n/N (%)	197/419 (47,9)	79/208 (37)	386/814 (48,1)	79/208 (37)	
Wypis ze szpitala przez 1 października 2011 r.	135/443 (31,5)	68/222 (32,4)	336/861 (40,8)	68/222 (32,4)	
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie	Pełna profilaktyka: została określona przez podanie co najmniej jednej dawki miesięcznie w sezonie zakażenia wirusem RS. Dzieci wypisane ze szpitala przed 1 października 2011 r. otrzymały 5 lub więcej dawek leku. Jeśli wypis ze szpitala nastąpił później, dziecko musiało otrzymać co najmniej tyle dawek leku, ile miesięcy upłynęło pomiędzy datą wypisu a 31 marca 2012 r.				
Sposób podawania leku	nd				
Okres leczenia	Profilaktyka: 1 października 2011 r. – 31 marca 2012 r.				
Okres obserwacji	Roczny				

*Jedno dziecko z częściową profilaktyką połączono z jednym dzieckiem kontrolnym zamiast dwojgiem.

Tabela 36. Charakterystyka badania *Piñeros 2021* [38]

Badanie		<i>Piñeros 2021</i>
Ocena wg skali NICE	7/8 – wysoka wiarygodność	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, w sześciu głównych miastach Kolumbii.	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne, nieinterwencyjne, niekontrolowane, obserwacyjne badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu u wcześniaków z wysokim zakażeniem wirusem RS.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.

Hipoteza badawcza	<p>Celem badania była ocena skuteczności paliwizumabu jako metody immunoprofilaktyki u wcześniaków z wysokim ryzykiem ciężkiego zakażenia RSV (niemowlęta urodzone ≤ 32. tygodnia ciąży, niemowlęta z BPD lub niemowlęta z CHD) w sezonie zakażenia wirusem RS.</p> <p>Drugim celem była ocena bezpieczeństwa tego leczenia w warunkach rzeczywistych odzwierciedlających rutynową opiekę.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji z powodu potwierdzonej infekcji wirusem RS; • Częstość hospitalizacji z negatywnym wynikiem testu przeciwko wirusowi RS; • Częstość hospitalizacji z wątpliwym wynikiem testu z powodu zakażenia wirusem RS; • Częstość hospitalizacji z przyczyn nie oddechowych; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie zdarzenia niepożądane; - nieciężkie zdarzenia niepożądane; - współczynnik śmiertelności; - liczba zgonów.
Analiza ITT	nd
Utrata pacjentów z badania	<p><u>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 pacjentów → wycofanie zgody.
Źródła finansowania	<i>Abbvie SAS w Kolumbii, poprzez grant the Colombian Neonatal Association.</i>
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Piñeros 2021 [38]</i>
Identyfikatory badania	-
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta urodzone ≤ 32 t.c, które na początku sezonu zakażenia wirusem były w wieku < 6 mies.; • Dzieci < 1 roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną, które były leczone w ciągu ostatnich 6 miesięcy; • Dzieci w wieku ≤ 12 miesięcy z hemodynamicznie istotną siniczą i niesiniczą CHD (nadciśnienie płucne lub niewydolność serca w leczeniu medycznym); • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Poważne wrodzone wady rozwojowe; • Przewlekła choroba płuc inna niż dysplazja oskrzelowo-płucna; • Przeciwwskazanie do stosowania paliwizumabu; • Pacjenci, którzy otrzymali inny preparat immunoglobuliny lub jakiegokolwiek inny stan, który zdaniem badacza stanowił przeszkodę w przeprowadzeniu badania lub stanowił niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta. 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem
Liczebność populacji, N	596
Wiek ciążowy w chwili urodzenia (tygodnie), średnia (odchylenie standardowe)	30,2 (2,6)
Skorygowany wiek ciążowy (tygodnie), średnia (odchylenie standardowe)	36,5 (5,2)

Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)	1420 (483,8)
Wzrost w momencie urodzenia (cm), średnia (odchylenie standardowe)	39,2 (4,3)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	15 mg/kg, podawane co miesiąc w sezonie zakażenia wirusem RS, maksymalnie 5 dawek w ciągu jednego sezonu. Wszyscy zrekrutowani pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę, łączna podano 1405 dawek. - 1 dawka: 132 (22,15%), - 2 dawki: 146 (24,5%), - 3 dawki: 298 (50%), - 4 dawki: 13 (2,18%) - 5 dawek: 7 (1,17%).
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku.
Okres leczenia	1 sezon zakażenia wirusem RS.
Okres obserwacji	Przez 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku.

Tabela 37. Charakterystyka badania *Elhalik 2019* [39]

Badanie		<i>Elhalik 2019</i>
Ocena wg skali NICE	5/8 – umiarkowana wiarygodność	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe, przeprowadzone na oddziale pediatrii w <i>Latifa Women and Children Hospital</i> (LWCH) w Dubaju, Zjednoczonych Emiratach Arabskich.	
Metodyka	Typ badania	Retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne badanie, którego celem była ocena skuteczności immunoprofilaktyki paliwizumabem w ciągu 5 sezonów zakażenia wirusem RS (od września 2012 r. do marca 2017 r.) u dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia w Zjednoczonych Emiratach Arabskich.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Celem tego badania była ocena skuteczności immunoprofilaktyki paliwizumabem w ciągu 5 sezonów zakażenia wirusem RS (od września 2012 r. do marca 2017 r.) u dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia w Zjednoczonych Emiratach Arabskich.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczności immunoprofilaktyki paliwizumabem w okresie związanym z zakażeniami wirusem RS; • Częstość hospitalizacji związanej w zakażeniem wirusem RS; • Określenie zgodności otrzymanej profilaktyki z wytycznymi; • Częstość występowania pozytywnych wyników testu przeciwko wirusowi RS; • Określenie wieku podczas przyjęcia pierwszej dawki paliwizumabu, u dzieci hospitalizowanych w z powodu zakażenia wirusem RS; • Potrzeba przyjęcia na oddział intensywnej terapii dziecięcej (ang. <i>Pediatric Intensive Care Unit</i> – PICU) • Długości pobytu w szpitalu. 	
Analiza ITT	nd	

Utrata pacjentów z badania	nd
Źródła finansowania	nd
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Elhalik 2019 [39]</i>
Identyfikatory badania	-

Kryteria włączenia

- Dzieci urodzone przedwcześnie w ≤ 28 t.c., które w momencie rozpoczęcia sezonu zakażenia wirusem RS miały ≤ 12 mies.;
- Dzieci urodzone przedwcześnie między ≥ 29 a < 32 t.c, które w momencie rozpoczęcia sezonu zakażenia wirusem RS miały ≤ 6 mies.;
- Dzieci urodzone przedwcześnie między ≥ 32 a < 35 t.c, które w momencie rozpoczęcia sezonu zakażenia wirusem RS miały ≤ 6 mies. i wynik wysokiego ryzyka RSV wynoszący ≥ 49 ;
- Dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie płucne, które w momencie rozpoczęcia sezonu zakażenia wirusem RS miały ≤ 6 mies.;
- Dzieci z przewlekłą chorobą wątroby, które wymagały terapii medycznej lub leczenia w ciągu poprzedzających 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV oraz w momencie rozpoczęcia sezonu zakażenia wirusem RS były w wieku ≤ 24 mies.;
- Dzieci z wrodzonymi anomaliami dróg oddechowych lub chorobami nerwowo-mięśniowymi, które utrudniają oddychanie, które w momencie rozpoczęcia sezonu zakażenia wirusem RS były w wieku ≤ 24 mies.;
- Dzieci z mukowiscydozą oraz z obniżoną odpornością, które w momencie rozpoczęcia sezonu zakażenia wirusem RS były w wieku ≤ 24 mies. (indywidualnie dla każdego przypadku);
- Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna.

Kryteria wykluczenia

- Dzieci z wrodzoną chorobą serca (CHD), które nie były hemodynamicznie istotne;
- Dzieci z chirurgicznie skorygowaną wrodzoną wadą serca (CHD), które nie wymagały podawania leków na zastoinową niewydolność serca;
- Dzieci z zagrażającymi życiu wrodzonymi lub genetycznymi anomaliami.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem	
Liczebność populacji, N	925	
Płeć, n (%)	Męska	424 (46,6)
	Żeńska	501 (54,1)
Wiek ciążowy (tygodnie), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	30,28 (4,1)	
Masa urodzeniowa (g), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	1460,6 (410,2)	
Wiek w momencie włączenia do badania, n (%)	≤ 3 miesiące	589 (63,6)
	4-6 miesięcy	168 (18,1)
	7-12 miesięcy	98 (10,5)
	> 12 miesięcy	70 (7,5)
Ciąża mnoga, n (%)	153 (16,5)	

Przewlekła choroba płuc, n (%)	180 (19,4)
Wrodzona wada serca, n (%)	37 (4)
Posiadanie rodzeństwa, n (%)	698 (75,4)
Posiadanie rodzeństwa w wieku szkolnym, n (%)	389 (42)
Astma u rodziców, n (%)	135 (14,5)
Historia astmy u rodzeństwa, n (%)	78 (8,43)
Wiek matki (lata), mediana (rozstęp międzykwartyłowy)	30,5 (9)
Narażenie na dym tytoniowy, n (%)	307 (33,1)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Stosowana dawka paliwizumabu wynosiła 15 mg/kg, co miesiąc, w sumie 3–5 dawek w sezonie RSV, zgodnie z miesiącem rozpoczęcia pierwszej dawki i kryteriami kwalifikacyjnymi.
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku.
Okres leczenia	Profilaktyka: 5 sezonów zakażenia wirusem RS, od września 2012 r. do marca 2017 r.
Okres obserwacji	Zakwalifikowane dzieci obserwowano do osiągnięcia 2 roku życia.

Tabela 38. Charakterystyka badania *Mitchell 2021* [40]

Badanie	<i>Mitchell 2021</i>	
Ocena wg skali NICE	8/8 – wysoka wiarygodność	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, 32 ośrodki w Kanadzie.	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie kanadyjskie (<i>The Canadian Registry of Synagis – CARESS</i>), którego celem była ocena stosowania paliwizumabu, ocena trendów we wskazaniach, a także wyników hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego (ang. <i>respiratory illness hospitalizations - RIH</i>) oraz częstości hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Celem badania była ocena stosowania paliwizumabu, ocena trendów we wskazaniach, a także wyników hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego (ang. <i>respiratory illness hospitalizations - RIH</i>) oraz częstości hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - Częstość hospitalizacji według wskazań; - Przyczyny hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego i zdarzeń wewnątrzszpitalnych; - Ryzyko hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS według wskazań; - Ocena trendów w poszczególnych wskazaniach (<i>hazard curve</i>) 	
Analiza ITT	nd	
Utrata pacjentów z badania	nd	

Źródła finansowania	nd
Publikacje do badania/inne źródła	Mitchell 2021 [40]
Identyfikatory badania	-

Kryteria włączenia

- Dzieci otrzymujące co najmniej jedną dawkę paliwizumabu, niezależnie od wskazania;
- Dzieci z jednym z następujących czynników ryzyka:
 - wcześniactwo (≤ 35 t.c);
 - dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)/przewlekła choroba płuc (CLD);
 - hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca;
 - inne medycznie zatwierdzone stany, takie jak wrodzone anomalie dróg oddechowych i zaburzenia nerwowo-mięśniowe;
- Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna.

Kryteria wykluczenia

- Rodzic lub opiekun prawny nie porozumiewa się w języku angielskim lub francuskim;
- Dziecko otrzymało paliwizumab w ramach badania klinicznego w okresie badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Dzieci <2 roku życia	Dzieci >2 roku życia
Liczebność populacji, N	24 527	476
Płeć męska, n	13 831	252
Rasa kaukaska, n	16 797	366
Uczęszczanie do żłobka/przedszkola, n	846	121
Historia atopii w rodzinie, n	9 802	232
Ciąża mnoga, n	6 881	68
Narażenie na dym tytoniowy, n	6 492	107
Posiadanie rodzeństwa, n	15 646	333
Posiadanie rodzeństwa w żłobku/przedszkolu, n	4 592	111
Mieszkanie z ≥ 5 osobami w gospodarstwie domowym, n	5 944	101
Wiek w momencie włączenia do badania (miesiące), średnia (odchylenie standardowe)	5,1 (5,0)	32,3 (11,3)
Wiek ciążowy (tygodnie), średnia (odchylenie standardowe)	32,5 (4,4)	36,1 (17,8)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)	1 925 (959)	2 495 (1 831)
Masa ciała w momencie włączenia do badania (g), średnia (odchylenie standardowe)	5 004 (2 840)	10 915 (3 362)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	łącznie podano 109 579 dawek. 14 986 (59,9%) pacjentów otrzymało 5 lub więcej dawek. Każde dziecko otrzymało średnio (odchylenie standardowe): 4 (1) dawek.
Sposób podawania leku	Domięśniowo.
Okres leczenia	Profilaktyka: 1 października 2005 r. - 31 maja 2017 r.
Okres obserwacji	Wywiady kontrolne przeprowadzane co miesiąc w placówce lub telefonicznie przez cały okres trwania badania.

Tabela 39. Charakterystyka badania *Mohammed Hassan 2021* [41]

Badanie		<i>Mohammed Hassan 2021</i>
Ocena wg skali NICE		5/8 – umiarkowana wiarygodność
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe, <i>King Abdulaziz Cardiac Center (KACC)</i> w Rijadzi, w Arabii Saudyjskiej.
Metodyka	Typ badania	Retrospektywne badanie opisowe, którego celem było określenie wskaźnika zgodności szczepień z wytycznymi <i>American Academy of Pediatrics'</i> (AAP) z 2009 r., zaktualizowanymi w 2014 r. oraz zbadanie wpływu szczepień przeciwko wirusowi RS na częstość przyjęć do szpitala.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.
	Hipoteza badawcza	Celem tego badania było określenie wskaźnika zgodności szczepień z wytycznymi <i>American Academy of Pediatrics'</i> (AAP) z 2009 r., zaktualizowanymi w 2014 r. oraz zbadanie wpływu szczepień przeciwko wirusowi RS na częstość przyjęć do szpitala.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik zgodności szczepień (z wytycznymi AAP, zaktualizowanymi w 2014 r.) w poszczególnych sezonach zakażenia wirusem RS oraz we wszystkich sezonach łącznie; Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (w tym potrzeba przyjęcia na oddział intensywnej terapii) w poszczególnych sezonach oraz we wszystkich sezonach łącznie; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - działania niepożądane; - zgony.
Analiza ITT		nd
Utrata pacjentów z badania		nd
Źródła finansowania		Brak.
Publikacje do badania/inne źródła		<i>Mohammed 2021</i> [41]
Identyfikatory badania		-
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (siniczą lub niesiniczą); Dzieci z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem płucnym; 		

- Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna.

Kryteria wykluczenia

- Dzieci zakażone wirusem RS;
- Wyleczona wada sercowa.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Sezon	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	Razem	
Liczebność populacji, N	52	70	93	138	77	100	530	
Wada serca, n	Sinicza	28	28	46	66	43	41	252
	Nisinicza	24	42	47	72	34	59	278
Liczba dawek, n	52	70	93	124	77	100	516	
Liczba pacjentów zakażonych wirusem RS, po podaniu profilaktyki, n	3	3	3	1	3	1	14	
Liczba pacjentów wymagających przyjęcia do szpitala, n	2 (1 wymagał intensywnej terapii)	3	3	1	3	1	13	

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Pięć dawek paliwizumabu 15 mg/kg podawano co miesiąc, począwszy od października 2010 r. do lutego 2011 r. Między drugim a szóstym sezonem podawano 6 dawek, ze względu na przedłużony sezon zakażeń wirusem RS.
Sposób podawania leku	nd
Okres leczenia	Profilaktyka: październik 2010 r. - marzec 2016 r.
Okres obserwacji	Obserwacja miała miejsce przez cały okres trwania badania, przy comiesięcznych wizytach w placówce.

Tabela 40. Charakterystyka badania *Parnes 2003* [42]

Badanie	<i>Parnes 2003</i>	
Ocena wg skali NICE	8/8 – wysoka wiarygodność	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, przeprowadzone w 63 ośrodkach w USA.	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie, którego celem było scharakteryzowanie populacji niemowląt otrzymujących profilaktykę paliwizumabem poprzez opisanie schematów i zakresu stosowania immunoprofilaktyki w USA, a także określenie częstości ich hospitalizacji.
	Opis randomizacji	Nie przeprowadzono randomizacji.
	Zaślepienie	Nie przeprowadzono procedury zaślepienia.

Hipoteza badawcza	Celem badania było scharakteryzowanie populacji niemowląt otrzymujących profilaktykę paliwizumabem poprzez opisanie schematów i zakresu stosowania immunoprofilaktyki w USA, a także określenie częstości ich hospitalizacji.	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka schematów podawania paliwizumabu; • Charakterystyka zakresu stosowania paliwizumabu; • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS w wybranych podgrupach; • Częstość hospitalizacji w zależności od liczby podanych dawek, u pacjentów, którzy utrzymali wszystkie iniekcje w 35-dniowych odstępach czasowych. 	
Analiza ITT	nd	
Utrata pacjentów z badania	nd	
Źródła finansowania	MedImmune, Inc	
Publikacje do badania/inne źródła	Parnes 2003 [42]	
Identyfikatory badania	-	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Dziecko, które otrzymało paliwizumab w profilaktyce zakażeń wirusem RS między 1 września 2000 r. a 1 marca 2001 r.; • Dziecko, które było pod opieką jednego z ośrodków włączonego do narodowego programu <i>The Palivizumab Outcomes Registry</i>; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Brak. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Populacja ogółem	
Liczebność populacji, N	2 116	
Płeć żeńska, n (%)	969 (45,8)	
Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Kaukaska	1 248 (59)
	Afro-amerykanie	409 (19,3)
	Hiszpanie	289 (13,7)
	Inni	170 (8)
Masa urodzeniowa (g), średnia (odchylenie standardowe)*	1 707 (710)	
Wiek w momencie włączenia do badania (miesiące), n (%)	<3 miesiące	866 (40,9)
	3-6 miesięcy	553 (26,1)
	6-12 miesięcy	451 (21,3)
	>12 miesięcy	246 (11,6)
Profilaktyka paliwizumabem w poprzednim sezonie, n (%)*	305 (14,4)	
Czynniki ryzyka, n (%)	Poród mnogi	676 (31,9)

Przewlekła choroba płuc	500 (23,6)
Wrodzona wada serca	102 (4,8)
Mukowiscydoza*	12 (0,6)
Uczęszczanie do żłobka/przedszkola*	476 (24,1)
Narażenie na dym tytoniowy*	334 (16,9)
Inne czynniki ryzyka#	1 510 (71,4)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Średnia liczba dawek wynosiła 4,7. Mediana dawek wynosiła 5 (zakres międzykwartylowy: 1-9).
Sposób podawania leku	W zastrzyku.
Okres leczenia	Profilaktyka: 1 września 2000 r. - 1 marca 2001 r.
Okres obserwacji	Obserwacja niemowląt rozpoczęła się 1 września 2000 r. i trwała do 30 kwietnia 2001 r., a w przypadku hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS do 31 maja 2001 r. Średni czas obserwacji pomiędzy pierwszą a ostatnią dawką trwał 114 dni.

* Dane dla masy urodzeniowej niedostępne dla 8 pacjentów. Dane dotyczące profilaktyki paliwizumabem w poprzednim sezonie niedostępne dla 2 osób. Dane dotyczące mukowiscydozy niedostępne dla 1 osoby. Dane dotyczące uczęszczania do żłobka/przedszkola niedostępne dla 136 dzieci. Dane dotyczące narażenia na dym tytoniowy niedostępne dla 134 dzieci.

Niezależne od wieku ciążowego.

Tabela 41. Charakterystyka badania Feltes 2011 [61]

Badanie	Feltes 2011	
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe.	
Metodyka	Typ badania	Wielonarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione (ang. <i>double-blind</i>), kontrolowane badanie II fazy, przeprowadzone w ciągu dwóch sezonów RSV (2005/6, 2007/8), którego celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji motawizumabu u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Zbadano również wskaźniki hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS i częstość ambulatoryjnie leczonych infekcji dolnych dróg oddechowych (MALRI) (<i>podtyp II A</i>).
	Opis randomizacji	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 (przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej) do otrzymywania comiesięcznych dawek domięśniowych motawizumabu lub paliwizumabu 15 mg/kg, łącznie pięciu dawek. Randomizacja została stratyfikowana według regionu geograficznego oraz obecności lub braku sinicznie wrodzonej wady serca. Pacjent mógł uczestniczyć tylko w jednym sezonie RSV.
	Zaślepienie	Motawizumab i paliwizumab były stosowane w procedurze zaślepienia (ang. <i>blinded</i>) od 1. do 150. dnia badania. Zastosowano podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>). Motawizumab i paliwizumab były dostarczane w identycznych fiolkach w zakodowanych zestawach.
	Hipoteza badawcza	W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji motawizumabu, w porównaniu do paliwizumabu, u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Zbadano również wskaźniki hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS i częstość ambulatoryjnie leczonych infekcji dolnych dróg oddechowych.

<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p><u>Bezpieczeństwo i tolerancja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek zdarzeń niepożądanych; • Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych; • Ocena nasilenia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych; • Ocena związku z badanymi lekami; • Ocena laboratoryjna; • Zgony. <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (u pacjentów w 1 i 2 sezonie); • Częstość ambulatoryjnie leczonych infekcji dolnych dróg oddechowych (outpatient medically attended lower respiratory tract infections - MALRI) (u pacjentów w 2 sezonie).
<p>Analiza ITT</p>	<p>Populacja ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>) obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów. Leczenie ambulatoryjne infekcji dolnych dróg oddechowych (MALRI) dotyczyło tylko pacjentów z drugiego sezonu. Analiza bezpieczeństwa i tolerancji obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badane leki oraz zostali poddani obserwacji.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):</p> <p><u>Z grupy pacjentów leczonych motawizumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 pacjent (ITT) → naruszenie przepisów; • 19 pacjentów → wycofanie, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 9 pacjentów → zgon; - 9 pacjentów → na prośbę rodziców; - 1 pacjent → utrata z follow up. <p><u>Z grupy pacjentów leczonych paliwizumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 pacjentów → wycofanie, w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 10 pacjentów → zgon; - 7 pacjentów → na prośbę rodziców.
<p>Źródła finansowania</p>	<p>MedImmune, LLC.</p>
<p>Publikacje do badania/inne źródła</p>	<p><i>Feltes 2011</i> [61]</p>
<p>Identyfikatory badania</p>	<p>NCT00240890 (sezon 1), NCT00538785 (sezon 2)</p>
<p style="text-align: center;">Kryteria włączenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku ≤24 miesięcy w momencie randomizacji, z udokumentowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, zdefiniowaną jako: <ul style="list-style-type: none"> - nieskorygowaną lub łagodną siniczą wrodzoną wadą serca LUB - niesiniczą wrodzoną wadą serca z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym (skurczowe ciśnienie tętnicze płucne ≥40 mmHg) I/LUB - potrzeba codziennego zażywania leków w leczeniu zastoinowej niewydolności serca. • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna prawnego. 	
<p style="text-align: center;">Kryteria wykluczenia</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z niestabilną chorobą kardiologiczną lub oddechową (w tym poważną wadą serca, zagrożoną zgonem lub przypadkiem, w którym przewidywano przeszczep serca); • Dzieci hospitalizowane (chyba, że wypis był przewidziany w ciągu 21 dni); • Przewidywana operacja kardiochirurgiczna w ciągu 2 tygodni od randomizacji; • Wymagana wentylacja mechaniczna, pozaustrojowe natlenianie błon, ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wspomaganie oddychania lub serca; 	

- Pacjenci z towarzyszącymi anomaliami pozasercowymi lub uszkodzeniami narządów końcowych (ang. *end-organ*) skutkujące przewidywanym <6 miesięcznym przeżyciem lub pacjenci mający nieprawidłowo funkcjonujące narządy końcowe (ang. *end-organ*);
- Ostra choroba układu oddechowego lub inna ostra infekcja (pacjenci z objawami ze strony układu oddechowego byli badani na RSV przed randomizacją i byli wykluczani, jeśli wynik testu był dodatni);
- Przewlekłe napady lub zaburzenie neurologiczne;
- Niedobór odporności;
- Matka dziecka zarażona ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (chyba, że dziecko nie było zakażone);
- Znana alergia na produkty immunoglobulinowe;
- Otrzymanie przeciwciała poliklonalnego lub paliwizumabu w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją
- Stosowanie środków badawczych innych niż powszechnie stosowane podczas operacji kardiochirurgicznych lub bezpośrednio w okresie pooperacyjnym;
- Aktualny udział w innych protokołach badawczych.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Paliwizumab	Motawizumab
Liczebność populacji, N	612	623
Wiek, w miesiącach, średnia (odchylenie standardowe)	8,18 (6,51)	8,47 (6,40)
Wiek ciążowy, w tygodniach, średnia (odchylenie standardowe)	38,5 (2,0)	38,5 (2,1)
Płeć męska, n (%)	314 (51,3)	341 (54,7)
Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Biała	529 (86,4)
	Czarna, Afroamerykanie	20 (3,3)
	Hiszpanie	23 (3,8)
	Azjaci	8 (1,3)
	Inna	32 (5,2)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka północna*	168 (27,5)
	EU#	261 (42,6)
	Reszta świata^	183 (29,9)
Ciąża mnoga, n (%)	22 (3,6)	32 (5,1)
Masa urodzeniowa, w kg, średnia (odchylenie standardowe)	3,07 (0,63)	3,08 (0,65)
Masa ciała, w momencie włączenia do badania (dzień 0), w kg, średnia (odchylenie standardowe)	6,63 (2,60)	6,81 (2,61)
Czynniki ryzyka zakażenia RSV, n (%)	Liczba osób dorosłych w gospodarstwie domowym	2,3 (0,9)
	Dzieci, w wieku <6 lat, w gospodarstwie domowym	272 (44,4)
	Historia atopii w rodzinie**	232 (37,9)
	≥1 osoba paląca w gospodarstwie domowym	234 (38,2)
Warstwa sinicowa	319 (52,1)	346 (55,5)

Status wrodzonej wady serca, n (%)	Wcześniejsza operacja kardiologiczna lub cewnikowanie interwencyjne	306 (50)	344 (55,2)
	Poprzednie cewnikowanie diagnostyczne	174 (28,4)	204 (32,7)
	Nadciśnienie płucne ^a	150 (24,5)	137 (22)
	Zwiększony przepływ krwi w płucach	237 (38,7)	227 (36,4)
	Poziom niewydolności serca	Kontrolowany za pomocą leków	376 (61,4)
Niekontrolowany lekami		20 (3,3)	8 (1,3)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	5 comiesięcznych dawek (15mg/kg).		
Sposób podawania leku	Domięśniowo w zastrzyku.		
Okres leczenia	21 października 2005r. – 14 grudnia 2005r. (1 sezon), 2 października 2007 – 31 grudnia 2007 (sezon 2)		
Okres obserwacji	Maksymalnie 150 dni, 30 dni po ostatniej przyjętej dawce leku.		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo i tolerancja	Odsetek i liczba zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane były to jakkolwiek zmiana w stosunku do stanu wyjściowego pacjenta.	n (%), wartość p pomiędzy grupami
	Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych	Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako te, które spowodowały znaczną niepełnosprawność (znaczne upośledzenie funkcjonowania) lub zgon, wymaganą lub długotrwałą hospitalizację lub w inny sposób uznano je za ważne medycznie.	n (%), wartość p pomiędzy grupami
	Ocena nasilenia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych	Oceniono nasilenie działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych: - poziom 1 (łagodny), - poziom 2 (umiarkowany), - poziom 3 (ciężki), - poziom 4 (zagrożający życiu).	n (%), wartość p pomiędzy grupami
	Ocena związku AE z badanymi lekami	Oceniono związek z badanymi lekami (brak, odległy, możliwy, prawdopodobny i określony).	n (%), wartość p pomiędzy grupami
	Ocena laboratoryjna	Wydzielina z górnych dróg oddechowych została pobrana w ciągu maksymalnie dwóch dni po przyjęciu na oddział kardiologii/pulmonologii lub ambulatoryjnie. Materiał był oceniany pod kątem zakażenia wirusem RS, przy użyciu zwalidowanych testów diagnostycznych RT-PCR.	-
	Zgony	Obliczono współczynnik śmiertelności i liczbę zgonów dla obu grup.	n (%), wartość p pomiędzy grupami
	Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (u pacjentów w 1 i 2 sezonie)	Oceniono częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (u pacjentów w 1 i 2 sezonie), do 150 dnia badania. Hospitalizację RSV zdefiniowano jako hospitalizację z powodu objawów kardiologicznych/oddechowych, którym towarzyszył	n/N (%); RR [95%CI]

	pozytywny wynik testu RSV lub początek choroby dolnych dróg oddechowych z wynikiem RSV-dodatnim z pogarszającym się stanem oddechowym już w szpitalu lub śmiercią spowodowaną przez RSV. Częstość hospitalizacji została stratyfikowana według regionu geograficznego i obecności lub braku sinicznej wady serca.	
Częstość ambulatoryjnie leczonych infekcji dolnych dróg oddechowych (outpatient medically attended lower respiratory tract infections - MALRI) (u pacjentów w 2 sezonie)	Oceniono częstość ambulatoryjnie leczonych infekcji dolnych dróg oddechowych (outpatient medically attended lower respiratory tract infections - MALRI), u pacjentów w 2 sezonie, do 150 dnia badania.	n/N (%); RR [95%CI]
Stężenie motawizumabu i przeciwciała antylekowego (ang. <i>antidrug antibody - ADA</i>) w surowicy krwi	Poziomy przeciwciał mierzono przed pierwszą, drugą i piątą dawką badanego leku, z dodatkową losowo przydzieloną próbką pobraną przed trzecią lub czwartą dawką badanego leku. ADA dla motawizumabu i paliwizumabu oceniano przy użyciu testu elektrochemiluminescencyjnego. Dodatkowo miano antymotawizumabu zdefiniowano jako $\geq 1:30$.	n, średnia (SD) <LOQ (n, %)

* Kanada i Stany Zjednoczone. # Austria, Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Polska, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania. ^ Bułgaria, Izrael, Liban i Rosja. ** Atopię zdefiniowano jako astmę, katar sienny lub wyprysk. & Umiarkowana lub ciężka

Tabela 42. Charakterystyka badania *Makari 2014* [62]

Badanie		<i>Makari 2014</i>
Ocena wg skali Cochrane		Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 51 ośrodków w Stanach Zjednoczonych.
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>) badanie IV fazy, którego celem była ocena bezpieczeństwa i stężenia poziomu przeciwciał przeciwko paliwizumabowi (ang. <i>antidrug antibody - ADA</i>) w surowicy krwi, płynnej postaci paliwizumabu w porównaniu z liofilizowanym preparatem u dzieci z wysokim ryzykiem rozwoju poważnej choroby RSV (<i>podtyp II A</i>).
	Opis randomizacji	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup, jedna otrzymywała paliwizumab w postaci płynnej, a druga w postaci liofilizowanej. Pacjenci byli obserwowani przez 150 dni lub do czasu wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło później.
	Zaślepienie	Paliwizumab w postaci liofilizowanej i płynnej były stosowane w procedurze podwójnego zaślepienia (ang. <i>double blinded</i>).
	Hipoteza badawcza	W badaniu nie podano wprost jaką hipotezę badawczą testowano. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i stężenia poziomu przeciwciał przeciwko paliwizumabowi w surowicy krwi, płynnej postaci paliwizumabu w porównaniu z liofilizowanym preparatem u dzieci z wysokim ryzykiem rozwoju ciężkiej choroby RSV.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony; Ocena poziomu przeciwciał przeciwko paliwizumabowi.
Analiza ITT		Analiza bezpieczeństwa i tolerancji została przeprowadzona w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).

Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny):			
	<p><u>Z grupy pacjentów przyjmujących paliwizumab w postaci liofilizowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 pacjentów → utrata z follow up; • 3 pacjentów → wycofanie zgody; • 1 pacjent → zgon; • 1 pacjent → inny powód. <p><u>Z grupy pacjentów przyjmujących paliwizumab w postaci płynnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 pacjentów → utrata z follow up; • 5 pacjentów → wycofanie zgody; • 1 pacjent → inny powód. <p>łącznie 26/413 (6,3%) zostało utraconych z badania/leczenia.</p>			
Źródła finansowania	MedImmune			
Publikacje do badania/inne źródła	Makari 2014 [62]			
Identyfikatory badania	NCT00233064			
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci ze stabilną, przewlekłą chorobą płuc, które urodziły się w ≤35 t.c. oraz które były w wieku ≤6 miesięcy w momencie przystąpienia do procesu randomizacji; • Pisemna zgoda na udział dziecka w badaniu, wyrażona przez jego rodzica lub opiekuna prawnego. 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci, które otrzymały liofilizowany paliwizumab, IGIV lub inne przeciwciała monoklonalne specyficzne dla RSV, w ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do procesu randomizacji; • Potrzeba wentylacji mechanicznej, w momencie włączenia do badania; • Wrodzona wada serca; • Ostra infekcja lub choroba układu oddechowego; • Ostra infekcja lub choroba, w której oczekiwana długość życia <6 miesięcy; • Matka dziecka, u której zdiagnozowano ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), chyba że udowodniono, że dziecko nie jest zakażone. 				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	Paliwizumab w postaci liofilizowanej	Paliwizumab w postaci płynnej	Razem	
Liczebność populacji, N	202	211	413	
Wiek (w miesiącach)	Średnia (odchylenie standardowe)	4,0 (4,2)	4,6 (4,5)	4,3 (4,3)
	Mediana (zakres)	2,9 (0,2–22,9)	3,4 (0,2–23,6)	3,2 (0,2–23,6)
Wiek ciążowy (w tygodniach)	Średnia (odchylenie standardowe)	32,7 (2,5)	32,4 (2,7)	32,5 (2,6)
	Mediana (zakres)	34,0 (24–36)	33,0 (24–38)	34,0 (24–38)
Płeć męska, n (%)	103 (51,0)	107 (50,7)	210 (50,8)	

Rasa, n (%)	Biała	149 (73,8)	151 (71,6)	300 (72,6)
	Czarna, Afroamerykanie	24 (11,9)	25 (11,8)	49 (11,9)
	Hiszpanie	14 (6,9)	22 (10,4)	36 (8,7)
	Azjaci	3 (1,5)	1 (0,5)	4 (1,0)
	Inne	12 (5,9)	12 (5,7)	24 (5,8)
Masa ciała w dniu 0, w kg	Średnia (odchylenie standardowe)	5,1 (2,3)	5,3 (2,3)	5,2 (2,3)
	Mediana (zakres)	4,74 (1,8–13,8)	5,20 (1,8–14,5)	5 (1,8–14,5)
Przewlekła choroba płuc u wcześniaków, n (%)		26 (12,9)	35 (16,6)	61 (14,8)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	5 dawek (15 mg/kg), podawanych co 30 dni.			
Sposób podawania leku	<p>Domięśniowo w zastrzyku.</p> <p>Płynna postać paliwizumabu była podawana w sterylnych fiolkach zawierających 100 mg paliwizumabu w 1 ml sterylnego, wolnego od konserwantów płynu, w zestawie z 25 mM histydyny i 1,6 mM glicyny. Liofilizowany paliwizumab był dostarczany w sterylnych fiolkach zawierających 100 mg sterylnego liofilizowanego produktu, w zestawie z 25 mM histydyny, 1,6 mM glicyny i 3% mannitolu. Liofilizowany paliwizumab wymagał wcześniejszego przygotowania w 1 ml sterylnej wody do iniekcji, aby uzyskać paliwizumab w stężeniu 100 mg/ml. Płynny i liofilizowany paliwizumab miały podobną formułę, z wyjątkiem substancji pomocniczych.</p>			
Okres leczenia	Październik 2005 – październik 2007 (2 sezony).			
Okres obserwacji	<p>Bezpieczeństwo: pacjenci byli obserwowani przez 150 dni lub do czasu wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło później.</p> <p>Ocena poziomu przeciwciał przeciwko paliwizumabowi: od pierwszego dnia badania (przed przyjęciem leku) do 240-300 dni (około 4 -7 miesięcy) po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p>			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie		
Bezpieczeństwo	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako te, które spowodowały śmierć, zagrażały życiu, prowadziły do hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano według ciężkości (łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej lub zagrażającej życiu) oraz według związku z badanym lekiem (brak, odległy, możliwy, prawdopodobny lub określony).		n, (%)
	Zgony	Odnotowano liczbę zgonów, a także ich związek z badanym lekiem.		n
Ocena poziomu przeciwciał przeciwko paliwizumabowi	Przeciwciała antylekowe oceniano za pomocą krwi pobranej na początku badania przed pierwszą dawką badanego leku oraz			n/N (%)

Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncyjalny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) – analiza kliniczna



między 240 a 300 dniem (około 4 -7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku). Analizy przeciwciał przeciwko paliwizumabowi oceniano przy użyciu zwalidowanego testu immunoenzymatycznego (ELISA).

12.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

12.4.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 43. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *Impact-RSV 1998, Feltes 2003 i Tavsus 2014, Makari 2014, Feltes 2011* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania	<i>Impact-RSV 1998</i>	<i>Feltes 2003</i>	<i>Tavsus 2014</i>	<i>Makari 2014</i>	<i>Feltes 2011</i>	
Domena	Źródło błędu					
		Ryzyko błędu				
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)	Średnie (+)	Wysokie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)	Niskie (+)	Średnie (+)	Wysokie (+)	Niskie (+)
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)	Niskie (+)	Średnie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)

	uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)					
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)
Podsumowanie		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)

12.4.2. Ocena badań w skali NOS

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) służy do oceny badań dla bez randomizacji i badań kohortowych z grupą kontrolną.

Tabela 44. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych - Lin 2019 [32]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * <u>Połączono dwie bazy danych: National Health Insurance (NHI) oraz Birth Certificate Application Database</u> b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji b) dobrani w inny sposób * c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

	<ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	<ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* co najmniej rok po pierwszej hospitalizacji b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania * d) nie podano

Tabela 45. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych - Pedraz 2003 [34]

<p>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</p>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji* <u>Retrospektywny przegląd dwóch badań + aktywna obserwacja pacjentów w latach 2000/01 oraz 2001/02.</u> c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji b) dobrani w inny sposób* c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
	<ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

	<ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	<ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
<ul style="list-style-type: none"> a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>opis pacjentów utraconych z badania</u> * c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano 	

Tabela 46. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych - *Faldella 2010* [35]

<p>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</p>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy * <u>Oddział Intensywnej Terapii Neonatologicznej (NICU) w Szpitalu Uniwersyteckim S. Orsola-Malpighi we Włoszech</u> c) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
<ul style="list-style-type: none"> e) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * f) ustrukturyzowany wywiad g) spontaniczne raportowanie h) brak opisu 	
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	<ul style="list-style-type: none"> c) tak * d) nie

Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	<ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu *
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) * <u>30 miesięcy, po wypisie z Oddziału Intensywnej Terapii Neonatologicznej.</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
<ul style="list-style-type: none"> a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>opis pacjentów utraconych z badania *</u> c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano 	

Tabela 47. Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych - *Lacaze-Masmonteil 2004* [36]

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _(postać choroby)_____ w populacji c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy * <u>niemowlęta urodzone między kwietniem 2000 r. a grudniem 2000 r. w wieku <33 tygodni ciąży</u> d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
	<ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
<ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu 	
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	<ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie

Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	<ul style="list-style-type: none"> c) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) d) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
	<ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu *
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	<ul style="list-style-type: none"> c) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)* obserwacja roczna a) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
<ul style="list-style-type: none"> a) tak b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub <u>opis pacjentów utraconych z badania</u> * c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano 	

12.4.3. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 48. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
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 przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 49. Ocena badania w skali NICE – badanie Li 2017 [28]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Li 2017
--	---------

1. Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK
Wynik/MAX	8/8

Tabela 50. Ocena badania w skali NICE – badanie *Medrano López 2010* [29]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Medrano López 2010</i>
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	NIE
Wynik/MAX	7/8

Tabela 51. Ocena badania w skali NICE – badanie *Simon 2018* [30]/*Simon 2018b* [31]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Simon 2018/Simon 2018b</i>
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK

3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK
Wynik/MAX	8/8

Tabela 52. Ocena badania w skali NICE – badanie *Rutkowska 2011* [33]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Rutkowska 2011</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	NIE
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK
Wynik/MAX	6/8

Tabela 53. Ocena badania w skali NICE – badanie *Mitchell 2021* [40]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Mitchell 2021</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK

5. Czy badanie było prospektywne?	TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK
Wynik/MAX	8/8

Tabela 54. Ocena badania w skali NICE – badanie Mohammed Hassan 2021 [41]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Mohammed Hassan 2021
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	NIE
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	NIE
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK
Wynik/MAX	5/8

Tabela 55. Ocena badania w skali NICE – badanie Parnes 2003 [42]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Parnes 2003
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK

7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK
Wynik/MAX	8/8

Tabela 56. Ocena badania w skali NICE – badanie *Pineros 2021* [38]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Pineros 2021</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	NIE
Wynik/MAX	7/8

Tabela 57. Ocena badania w skali NICE – badanie *Torchin 2021* [37]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Torchin 2021</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	nd
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	NIE
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK

Wynik/MAX	5/7
-----------	-----

Tabela 58. Ocena badania w skali NICE – badanie *Elhalik 2019* [39]

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	<i>Elhalik 2019</i>
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	NIE
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie było prospektywne?	NIE
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK
Wynik/MAX	5/8

12.4.4. Ocena przeglądów w skali AMSTAR 2

Tabela 59. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:		Jeśli TAK:		
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:		Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:		
<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia		<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu		

- ocena ryzyka błędu systematycznego

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?

Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:

- wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT
 lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT)
 lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT

4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?

Jeśli TAK:

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)
 podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania
 wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)

Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:

- przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych
 przeszukano rejestry badań/prób klinicznych
 zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie
 przeszukano szarą literaturę w danym temacie
 przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu

5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej
 lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych
 lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbek badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- opis populacji
 opis interwencji
 opis komparatorów
 opis punktów końcowych
 opis metodyki badań

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- szczegółowy opis populacji
 szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)
 opis ośrodków badania
 zakres czasowy okresu obserwacji

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, *i*
- z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z czynników zakłócających, *i*
- z błędu selekcji

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::

- metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?

nRCTs

Jeśli TAK:

RCTs

Jeśli TAK:

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych
- oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
- oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych
- oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
- oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych
- oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?

Jeśli TAK:

- nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach
- lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu

15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu

16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,
- autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązyali potencjalny konflikt interesów

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 60. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 61. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Simões 2018	Garegnani 2021
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak; - przeszukano co najmniej 2 bazy danych (PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library, Clinicaltrials.gov.) -podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania - wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	TAK
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	Krytycznie niska	Wysoka

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. [REDACTED]
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*).
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.
12. Quality assessment for Case series. Nice guidelines (CG3): June 2003 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>)
13. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
14. Charakterystyka Produktu leczniczego Synagis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.02.2022]
15. Program lekowy B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)” – z proponowanymi zmianami.

13.2. Przeglądy systematyczne

16. Wang, D., Cummins, C., Bayliss, S., Sandercock, J. and Burls, A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008. 12(36):iii, ix-x, 1-86.
17. Wang, D., Bayliss, S. and Meads, C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess*. 2011. 15(5):iii-iv, 1-124.
18. Checchia, P. A., Nalysnyk, L., Fernandes, A. W., Mahadevia, P. J., Xu, Y., Fahrbach, K. and Welliver, R. C., Sr. 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*. 2011. 12(5):580-8.

19. Andabaka, T., Nickerson, J. W., Rojas-Reyes, M. X., Rueda, J. D., Bacic Vrca, V. and Barsic, B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. 4):Cd006602.
20. Homaira, N., Rawlinson, W., Snelling, T. L. and Jaffe, A. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr.* 2014. 2014(571609).
21. Simões, E. A. F., Bont, L., Manzoni, P., Fauroux, B., Paes, B., Figueras-Aloy, J., Checchia, P. A. and Carbonell-Estrany, X. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther.* 2018. 7(1):87-120.
22. Garegnani, L., Styrnisdóttir, L., Roson Rodriguez, P., Escobar Liquitay, C. M., Esteban, I. and Franco, J. V. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. 11(11):Cd013757.

13.3. Analiza główna

23. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, Connor EM, Sondheimer HM; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003 Oct;143(4):532-40. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00454-2. PMID: 14571236.
24. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics* (1998) 102 (3): 531–537. <https://doi.org/10.1542/peds.102.3.531>
25. Notario G, Vo P, Gooch K, Deaton R, Wu X, Harris B, Mahadevia P, Sánchez P, Waycaster C. Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMPact-RSV trial by gestational age group. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 2014: 5 43–48 <https://doi.org/10.2147/PHMT.S59572>
26. Forbes, M. L., Kumar, V. R., Yogev, R., Wu, X., Robbie, G. J. and Ambrose, C. S. Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2014. 10(10):2789-94.
27. Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol.* 2014 Sep;31(8):667-72. doi: 10.1055/s-0033-1356485. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24022378.

13.4. Analiza efektywności praktycznej

28. Li A, Wang DY, Lanctôt KL, Mitchell I, Paes BA; CARESS Investigators. 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.* 2017 May;36(5):445-450. doi: 10.1097/INF.0000000000001357. PMID: 28403044.
29. Medrano López C, García-Guereta L; CIVIC Study Group. 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.* 2010 Dec;29(12):1077-82. doi: 10.1097/INF.0b013e3181efdac5. PMID: 20686437.
30. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S. Risk Factors and Main Indications for Palivizumab Prophylaxis in a Second Season Population: Results From the German Synagis Registry 2009-2016. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Oct;37(10):987-991. doi: 10.1097/INF.0000000000002133. PMID: 30020201.
31. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S. Use of Palivizumab in Germany - Report from the German Synagis™ Registry 2009 - 2016. *Klin Padiatr.* 2018 Sep;230(5):263-269. English. doi: 10.1055/a-0595-7771. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29660756.
32. Lin YJ, Chung CH, Chi H, Lin CH. Six-monthly palivizumab prophylaxis effectively reduced RSV-associated hospitalization rates of preterm infants in a subtropical area: a population-based cohort study. *Pediatr Res.* 2019 Nov;86(5):628-634. doi: 10.1038/s41390-019-0492-7. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31261371.
33. Rutkowska M, Helwich E, Borecka R, Gadzinowski J, Polak K, Czyżewska M, Kościeszka A, Kornacka M, Klimek M. (2011). Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. *Pediatrics Polska.* 86. 317-325. 10.1016/S0031-3939(11)70495-4.
34. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9):823-7. doi: 10.1097/01.inf.0000086403.50417.7c. PMID: 14506376.

35. Faldella G, Alessandrini R, Aquilano G, Vandini S, Lanari M, Silvestri M, Pistorio A, Rossi GA. Hospitalization for lower respiratory tract disease in preterm infants: effects of prophylaxis with palivizumab. *J Chemother.* 2010 Feb;22(1):30-5. doi: 10.1179/joc.2010.22.1.30. PMID: 20227990.
36. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, Fauroux B. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child.* 2004 Jun;89(6):562-7. doi: 10.1136/adc.2003.028282. PMID: 15155404; PMCID: PMC1719950.
37. Torchin H, Charkaluk ML, Rousseau J, Marchand-Martin L, Treluyer L, Nuytten A, Truffert P, Jarreau PH, Ancel PY. Full compliance with Respiratory syncytial virus prophylaxis was associated with fewer respiratory-related hospital admissions in preterm children: A cohort study. *Acta Paediatr.* 2021 May;110(5):1633-1638. doi: 10.1111/apa.15697. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33249609.
38. Piñeros JG, De la Hoz-Valle J, Galvis C, Celis A, Ovalle O, Sandoval CC, Orrego J, Vides S, Rojas I, Bustamante H, Gallón C, Mesa JA. Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis in infants with respiratory syncytial virus disease in Colombia. *J Infect Dev Ctries.* 2021 Nov 30;15(11):1708-1713. doi: 10.3855/jidc.12561. PMID: 34898500.
39. Elhalik M, El-Atawi K, Dash SK, Faquih A, Satyan AD, Gourshettiwar N, Khan A, Varughese S, Ramesh A, Khamis E. Palivizumab Prophylaxis among Infants at Increased Risk of Hospitalization due to Respiratory Syncytial Virus Infection in UAE: A Hospital-Based Study. *Can Respir J.* 2019 Dec 1;2019:2986286. doi: 10.1155/2019/2986286. PMID: 31871513; PMCID: PMC6913160.
40. Mitchell I, Li A, Bjornson CL, Lanctot KL, Paes BA; CARESS investigators. Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis with Palivizumab: 12-Year Observational Study of Usage and Outcomes in Canada. *Am J Perinatol.* 2021 Mar 3. doi: 10.1055/s-0041-1725146. Epub ahead of print. PMID: 33657636.
41. Mohammed MHA, Agouba R, Obaidy IE, Alhabshan F, Abu-Sulaiman R. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in patients younger than 2 years of age with congenital heart disease. *Ann Saudi Med.* 2021 Jan-Feb;41(1):31-35. doi: 10.5144/0256-4947.2021.31. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33550912; PMCID: PMC7868616.
42. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, et al., Palivizumab Outcomes Registry Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Jun;35(6):484-9. doi: 10.1002/ppul.10288. PMID: 12746948.

13.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

43. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en>] [data dostępu: 21.02.2022]
44. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>] [data dostępu: 21.02.2022]
45. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [data dostępu: 21.02.2022]
46. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>] [data dostępu: 21.02.2022]
47. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency [data dostępu: 21.02.2022]
48. <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 22.02.2022]
49. Charakterystyka Produktu leczniczego Synagis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.02.2022]
50. EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/synagis-epar-summary-public_en.pdf [data dostępu: 22.02.2022]
51. MHRA: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27a_v2_OW.PDF [data dostępu: 22.02.2022]
52. EMA 2004_Synagis: Scientific discussion, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/synagis-epar-scientific-discussion_en.pdf
53. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-257-p45-0030-epar-assessment-report_en.pdf
54. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-257-p46-0036-epar-assessment-report_en.pdf

55. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-257-p46-044-epar-assessment-report_en.pdf
56. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-000257-p46-046-epar-assessment-report_en.pdf
57. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-257-p46-049-epar-assessment-report_en.pdf
58. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-257-p46-048-epar-assessment-report-variation_en.pdf
59. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-257-p46-047-epar-assessment-report-variation_en.pdf
60. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/synagis-h-c-257-p46-0050-epar-assessment-report_en.pdf
61. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, Griffin MP; Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2011 Aug;70(2):186-91. doi: 10.1203/PDR.0b013e318220a553. PMID: 21522037.
62. Makari D, Jensen KM, Harris B, Jafri HS. 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*. 2014 Dec;3(2):339-47. doi: 10.1007/s40121-014-0033-y. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25156956; PMCID: PMC4269632.

13.6. Badania wyłączone z analizy

Nieadekwatna populacja/subpopulacja

63. Wadhawan, R., Veeranki, P., Sinha, M. and Bloomfeld, A. Predictors of palivizumab administration among infants <=36 wGA discharged home from birth hospitalization during 2009-2017 RSV seasons. *ASAIO Journal*. 2020. 66(Supplement 1)(24-25).
64. Yoshihara, S., Kusuda, S., Mochizuki, H., Okada, K., Nishima, S. and Simoes, E. A. F. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013. 132(5)(811-818).
65. Abushahin, A., Janahi, I. and Tuffaha, A. Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis in preterm infants against respiratory syncytial virus disease in Qatar. *Int J Gen Med*. 2018. 11(41-46).
66. Al Harbi, A. S. War against respiratory syncytial virus: An 8-year experience at a tertiary hospital. *Saudi Medical Journal*. 2018. 39(12)(1200-1206).
67. Alexander, P. M., Eastaugh, L., Royle, J., Daley, A. J., Shekerdeman, L. S. and Penny, D. J. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. *J Paediatr Child Health*. 2012. 48(5):395-401.
68. Anderson, E. J., Carosone-Link, P., Yogev, R., Yi, J. and Simões, E. A. F. Effectiveness of Palivizumab in High-risk Infants and Children: A Propensity Score Weighted Regression Analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2017. 36(8):699-704.
69. Batista, J. D. L., Ferreira, M. A. P., Xavier, C. D. S., de Souza, I. T. A., Cruz, L. N. and Polanczyk, C. A. A post-incorporation study on the use of palivizumab in the Brazilian public health system. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2021. 63(1-8).
70. Blanken, M. O., Rovers, M. M., Molenaar, J. M., Winkler-Seinstra, P. L., Meijer, A., Kimpen, J. L. and Bont, L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013. 368(19):1791-9.
71. 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. and Wang, J. K. Efficacy of a Novel Palivizumab Prophylaxis Protocol for Respiratory Syncytial Virus Infection in Congenital Heart Disease: A Multicenter Study. *J Pediatr*. 2018. 195(108-114.e1).
72. Cohen, S. A., Zanni, R., Cohen, A., Harrington, M., Vanveldhuisen, P. and Boron, M. L. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: Results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatric Cardiology*. 2008. 29(2)(382-387).
73. Cutrera, R., Wolfler, A., Picone, S., Rossi, G. A., Gualberti, G., Merolla, R., Del Vecchio, A., Villani, A., Midulla, F. and Dotta, A. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics recommendation and of the resulting limited financial coverage by the Italian Medicines Agency for palivizumab prophylaxis on the RSV-associated hospitalizations in preterm infants during the 2016-2017 epidemic season: a systematic review of seven Italian reports. *Ital J Pediatr*. 2019. 45(1):139.

74. DeVincenzo, J. P., Aitken, J. and Harrison, L. Respiratory syncytial virus (RSV) loads in premature infants with and without prophylactic RSV fusion protein monoclonal antibody. *J Pediatr.* 2003. 143(1):123-6.
75. DeVincenzo, J. P., Ambrose, C. S., Makari, D. and Weiner, L. B. Evaluation of recent New Vaccine Surveillance Network data regarding respiratory syncytial virus hospitalization rates in US preterm infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2016. 12(4):971-5.
76. Escobar, G. J. Respiratory syncytial virus infection is linked to recurrent wheezing in healthy premature infants. *Journal of Pediatrics.* 2013. 163(5):1528.
77. Fanos, V., Scarcella, A., Puddu, M., Gallini, F., Tuminelli, F., Bragetti, P., Gallina, M. R., Quartulli, L., Benincori, N., Citro, G., Dalla Via, L., Barera, G., Di Luzio Papatatti, U., Merolla, R., Romano, G. V., Guida, G., Silvestri, M. and Rossi, G. A. Respiratory disorders and hospitalization rates during the second RSV season in preterm infants who received palivizumab prophylaxis during their first RSV season. *Journal of Chemotherapy.* 2009. 21(3):302-310.
78. Farber, H. J., Buckwold, F. J., Lachman, B., Simpson, J. S., Buck, E., Arun, M., Valadez, A. M., Ruiz, T., Alonzo, J., Henry, A., Cos-Okpalla, N., Nguyen, K., Brendel, W., Small, J. and Glomb, W. B. Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants. *Pediatrics.* 2016. 138(2):10.1542/peds.2016-0627.
79. Fitzpatrick, T., McNally, J. D., Stukel, T. A., Kwong, J. C., Wilton, A. S., Fisman, D. and Guttman, A. Palivizumab's real-world effectiveness: a population-based study in Ontario, Canada, 1993-2017. *Arch Dis Child.* 2021. 106(2):173-179.
80. Frogel, M., Nerwen, C., Cohen, A., VanVeldhuisen, P., Harrington, M. and Boron, M. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol.* 2008. 28(7):511-7.
81. Grimaldi, M., Gouyon, B., Michaut, F., Huet, F. and Gouyon, J. B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004. 23(12):1081-5.
82. Grimaldi, M., Gouyon, B., Sagot, P., Quantin, C., Huet, F. and Gouyon, J. B. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2007. 42(3):189-92.
83. Groothuis, J. R. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial. Northern Hemisphere Expanded Access Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2001. 20(6):628-30.
84. Groothuis, J. R. Safety of palivizumab in preterm infants 29 to 32 weeks' gestational age without chronic lung disease to prevent serious respiratory syncytial virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003. 22(7):414-7.
85. Kong, A. M., Krilov, L. R., Fergie, J., Goldstein, M., Diakun, D., Wade, S. W., Pavilack, M. and McLaurin, K. K. The 2014-2015 National Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance for Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis on Preterm Infants Born in the United States. *Am J Perinatol.* 2018. 35(2):192-200.
86. Krilov, L. R., Masaquel, A. S., Weiner, L. B., Smith, D. M., Wade, S. W. and Mahadevia, P. J. Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr.* 2014. 14(261).
87. Kusuda, S., Koizumi, T., Sakai, T., Fujimura, M., Nishida, H. and Togari, H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatr Int.* 2006. 48(4):362-8.
88. Lee, J. H., Kim, C. S., Chang, Y. S. and Choi, J. H. Respiratory Syncytial Virus Related Readmission in Preterm Infants Less than 34 weeks' Gestation Following Discharge from a Neonatal Intensive Care Unit in Korea. *J Korean Med Sci.* 2015. 30 Suppl 1(Suppl 1):S104-10.
89. Mitchell, I., Tough, S., Gillis, L. and Majaesic, C. Beyond randomized controlled trials: A "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatric Pulmonology.* 2006. 41(12):1167-1174.
90. Mohan, A. K., Braun, M. M., Ellenberg, S., Hedje, J. and Coté, T. R. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. *Pediatr Infect Dis J.* 2004. 23(4):342-5.
91. Navér, L., Eriksson, M., Ewald, U., Linde, A., Lindroth, M. and Schollin, J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr.* 2004. 93(11):1470-3.
92. Pezzotti, P., Mantovani, J., Benincori, N., Mucchino, E. and Di Lallo, D. Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy. *BMC Pediatr.* 2009. 9(56).
93. Prais, D., Kaplan, E., Klinger, G., Mussaffi, H., Mei-Zahav, M., Bar-Yishay, E., Stafler, P., Steuer, G., Sirota, L. and Blau, H. Short- and Long-term Pulmonary Outcome of Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. *Chest.* 2016. 149(3):801-8.
94. Priante, E., Tavella, E., Girardi, E., Militello, M. A., Mardegan, V., Maule, M. M., Dall'Agnola, A., Baraldi, E. and Manzoni, P. Restricted Palivizumab Recommendations and the Impact on RSV Hospitalizations among Infants Born at > 29 Weeks of Gestational Age: An Italian Multicenter Study. *Am J Perinatol.* 2019. 36(S 02):S77-s82.
95. Raguz, M. J., Brzica, J. and Grgic, I. Palivizumab: The Effects of Prophylactic Immunization on the Occurrence of Infections Caused by the Respiratory Syncytial Virus. *Klin Padiatr.* 2017. 229(5):281-285.

96. Rajah, B., Sánchez, P. J., Garcia-Maurino, C., Leber, A., Ramilo, O. and Mejias, A. Impact of the Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus Infection: A Single Center Experience. *J Pediatr.* 2017. 181(183-188.e1.
97. Resch, B., Bramreiter, V. S., Kurath-Koller, S., Freidl, T. and Urlesberger, B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017. 36(6):1057-1062.
98. Resch, B., Gusenleitner, W., Müller, W. D. and Haas, J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006. 25(2):120-2.
99. Sáez-Llorens, X., Castaño, E., Null, D., Steichen, J., Sánchez, P. J., Ramilo, O., Top, F. H., Jr. and Connor, E. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998. 17(9):787-91.
100. Scheltema, N. M., Nibbelke, E. E., Pouw, J., Blanken, M. O., Rovers, M. M., Naaktgeboren, C. A., Mazur, N. I., Wildenbeest, J. G., van der Ent, C. K. and Bont, L. J. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018. 6(4):257-264.
101. Singleton, R., Dooley, L., Bruden, D., Raelson, S. and Butler, J. C. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003. 22(6):540-5.
102. Sorrentino, M. and Powers, T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000. 19(11):1068-71.
103. Taylor, R. S. and Baker, M. H. Palivizumab Prophylaxis for infants 29 to 32 weeks gestation at birth: A 10-year audit from Vancouver Island using BC Guidelines. *Paediatrics and Child Health (Canada).* 2021. 26(2)(E110-E114.
104. Turti, T. V., Baibarina, E. N., Degtiareva, E. A., Keshishyan, E. S., Lobzin, Y. V., Namazova-Varanova, L. S., Prodeus, A. P., Gudkov, K. M., Kruglova, A. I., Schulz, G. A. and Notario, G. F. 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 research notes.* 2012. 5(484.
105. Krilov, L. R., Fergie, J., Goldstein, M. and Brannman, L. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Immunoprophylaxis Policy on the Rate, Severity, and Cost of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2020. 37(2):174-183.
106. Krilov, L. R., Forbes, M. L., Goldstein, M., Wadhawan, R. and Stewart, D. L. Severity and Cost of RSV Hospitalization Among US Preterm Infants Following the 2014 American Academy of Pediatrics Policy Change. *Infect Dis Ther.* 2021. 10(Suppl 1):27-34.

Nieadekwatna interwencja

107. Fergie, J., Goldstein, M., Krilov, L. R., Wade, S. W., Kong, A. M. and Brannman, L. Update on respiratory syncytial virus hospitalizations among U.S. preterm and term infants before and after the 2014 American Academy of Pediatrics policy on immunoprophylaxis: 2011-2017. *Hum Vaccin Immunother.* 2021. 17(5):1536-1545.
108. Gutfraind, A., Galvani, A. P. and Meyers, L. A. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr.* 2015. 169(4):341-8.
109. Subramanian, K. N., Weisman, L. E., Rhodes, T., Ariagno, R., Sánchez, P. J., Steichen, J., Givner, L. B., Jennings, T. L., Top, F. H., Jr., Carlin, D. and Connor, E. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998. 17(2):110-5.

Nieadekwatny cel badania

110. Warren, A., Langley, J. M., Thomas, W. and Scott, J. Optimizing the delivery and use of a new monoclonal antibody in children with congenital heart disease: a successful provincial respiratory syncytial virus prophylaxis program. *Can J Cardiol.* 2007. 23(6):463-6.
111. Winterstein, A. G., Choi, Y. and Cody Meissner, H. Association of age with risk of hospitalization for respiratory syncytial virus in preterm infants with chronic lung disease. *JAMA Pediatrics.* 2018. 172(2)(154-160.
112. Chadha, A. D., Bao, W., Holloway, J., Mann, J., Rye, A. K. and Brown, D. E., 3rd. Respiratory syncytial virus morbidity and outpatient palivizumab dosing in South Carolina, 2004-2009. *South Med J.* 2012. 105(8):399-404.

Nieadekwatne punkty końcowe/brak wyników

113. Xu, R., Fathima, P., Strunk, T., de Klerk, N., Snelling, T. L., Richmond, P. C., Keil, A. D. and Moore, H. C. RSV prophylaxis use in high-risk infants in Western Australia, 2002-2013: a record linkage cohort study. *BMC Pediatr.* 2020. 20(1):490.

114. Ambrose, C. S., Chen, X. and Kumar, V. R. A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother.* 2014. 10(10):2785-8.
115. Blanken, M., Rovers, M., Sanders, E. and Bont, L. Ethical considerations and rationale of the MAKI trial: a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial into the preventive effect of palivizumab on recurrent wheezing associated with respiratory syncytial virus infection in children with a gestational age of 33-35 weeks. *Contemp Clin Trials.* 2012. 33(6):1287-92.
116. Quinn, L., Shields, M. and Groves, H. RSV prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze: A systematic review. *Archives of Disease in Childhood.* 2019. 104(Supplement 3)(A370).
117. Torchin, H., Rousseau, J., Marchand-Martin, L., Truffert, P., Jarreau, P. H. and Ancel, P. Y. Palivizumab administration in preterm infants in France: EPIPAGE-2 cohort study. *Arch Pediatr.* 2018. 25(2):89-94.

Nieadekwatna liczebność grupy (dotyczy badań wykluczanych z analiz dodatkowych), węższy zakres prezentowanych danych niż badanie włączone do przeglądu/powielenie wyników

118. Bar-Yoseph, R., Haddad, J., Hanna, M., Kessel, I., Kugelman, A., Hakim, F. and Bentur, L. Long term follow-up of Palivizumab administration in children born at 29-32 weeks of gestation. *Respir Med.* 2019. 150(149-153).
119. Butt, M. L., Elliott, L. and Paes, B. A. Respiratory syncytial virus hospitalization and incurred morbidities the season after prophylaxis. *Paediatr Child Health.* 2018. 23(7):441-446.
120. Castillo, L. M., Bugarin, G., Arias, J. C., Barajas Rangel, J. I., Serra, M. E. and Vain, N. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. *J Pediatr (Rio J).* 2017. 93(5):467-474.
121. Chang, R. K. and Chen, A. Y. Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2010. 31(1):90-5.
122. Chang, S. G., Park, M. S. and Yu, J. E. Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. *J Korean Med Sci.* 2010. 25(2):251-6.
123. Claydon, J., Popescu, C. R., Shaiba, L., Christopherson, C., Human, D., Taylor, R., Solimano, A. and Lavoie, P. M. Outcomes related to respiratory syncytial virus with an abbreviated palivizumab regimen in children with congenital heart disease: a descriptive analysis. *CMAJ Open.* 2019. 7(1):E88-e93.
124. Han, Y. M., Seo, H. J., Choi, S. H., Jung, Y. J., Ahn, S. Y., Yoo, H. S., Sung, S. I., Shim, J. W., Lee, Y. K., Ko, S. Y., Shin, S. M., Hwang, J. H., Lee, J. H., Choi, B. M., Kim, E. S., Jeon, J. H., Kim, S. S., Chang, Y. S. and Park, W. S. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Korean Med Sci.* 2015. 30(7):924-31.
125. Korbal, P., Mikołajczak, A. and Szymański, W. [Effectiveness of passive immunisation against respiratory syncytium virus in a group of premature infants with birth weight below 1000 grams]. *Ginekol Pol.* 2003. 74(10):1154-9.
126. Lacaze-Masmonteil, T., Rozé, J. C. and Fauroux, B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol.* 2002. 34(3):181-8.
127. Lacaze-Masmonteil, T., Seidenberg, J., Mitchell, I., Cossey, V., Cihar, M., Csader, M., Baarsma, R., Valido, M., Pollack, P. F. and Groothuis, J. R. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf.* 2003. 26(4):283-91.
128. Mitchell, I., Paes, B. A., Li, A. and Lanctôt, K. L. CARESS: the Canadian registry of palivizumab. *Pediatr Infect Dis J.* 2011. 30(8):651-5.
129. Oh, P. I., Lanctôt, K. L., Yoon, A., Lee, D. S., Paes, B. A., Simmons, B. S., Parison, D. and Manzi, P. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2002. 21(6):512-8.
130. Paes, B., Li, A., Kim, D., Lanctot, K. L. and Mitchell, I. A Comparison of Respiratory Syncytial Viral Prophylaxis in Multiple Births versus Singletons in the Canadian Registry of Palivizumab. *Am J Perinatol.* 2021. 38(S 01):e129-e136.
131. Paes, B., Mitchell, I., Li, A. and Lanctôt, K. L. A comparative study of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in premature infants within the Canadian Registry of Palivizumab (CARESS). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012. 31(10):2703-11.
132. Resch, B., Kurath-Koller, S., Hahn, J., Raith, W., Köstenberger, M. and Gamillscheg, A. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016. 35(7):1165-9.

Przegląd niesystematyczny, opracowanie wtórne, opracowanie poglądowe, nieaktualny przegląd

133. Andabaka, T., Nickerson, J. W., Rojas-Reyes, M. X., Rueda, J. D., Bacic Vrca, V. and Barsic, B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. 4):Cd006602.

134. Wang, D., Bayliss, S. and Meads, C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess.* 2011. 15(5):iii-iv, 1-124.
135. Wang, D., Cummins, C., Bayliss, S., Sandercocock, J. and Burls, A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008. 12(36):iii, ix-x, 1-86.
136. Checchia, P. A., Nalysnyk, L., Fernandes, A. W., Mahadevia, P. J., Xu, Y., Fahrback, K. and Welliver, R. C., Sr. 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.* 2011. 12(5):580-8.
137. Embleton, N. D., Harkensee, C. and McKean, M. C. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005. 90(4):F286-9.
138. Homaira, N., Rawlinson, W., Snelling, T. L. and Jaffe, A. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr.* 2014. 2014(571609).
139. Paes, B., Baraldi, E., Fauroux, B. and Carbonell-Estrany, X. Exploring respiratory syncytial virus prophylaxis for children with all grades of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2021. 110(1):25-27.
140. Romero, J. R. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J.* 2003. 22(2 Suppl):S46-54.
141. Palivizumab--a monoclonal antibody for passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infections]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000. 204(3):120-2.
142. Shireman, T. I. and Braman, K. S. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002. 156(12):1251-5.

Nieadekwatny typ badania/publikacji

143. Alan, S., Okulu, E., Kiliç, A., Atasay, B. and Arsan, S. Palivizumab use during respiratory syncytial virus outbreak in the neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2012. 81(4):292-3.
144. Alexander, P., Eastaugh, L., Royle, J., Daley, A., Shekerdeman, L. and Penny, D. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in a paediatric cardiac tertiary referral centre. *Heart Lung and Circulation.* 2010. 2)(S252).
145. Athiraman, N. and Agarwal, R. Palivizumab immunoprophylaxis (PIP) for infants with chronic lung disease (CLD) of prematurity-a prospective observational study. *Archives of Disease in Childhood.* 2012. 1)(A28).
146. Baysal, K., Kilinc, A., Aygun, C. and Sungur, M. The frequency of respiratory syncytial virus on congenital heart disease patients, its impacts, and efficacy of monoclonal antibody prophylaxis in reducing respiratory syncytial virus infection. *European Heart Journal.* 2013. 1)(691-692).
147. Bont, L., Blanken, M. O., Rovers, M. M., Molenaar, J. M., Winkler-Seinstra, P. L., Meijer, A. and Kimpen, J. L. L. Causal relationship between respiratory syncytial virus infection and recurrent wheeze during the first year of life. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013. 187(17).
148. Cardoso, K., Marques, T., Leal, I., Ferreira, M., Barroso, R. and Carreiro, H. Palivizumab prophylaxis failure. *Early Human Development.* 2010. 1)(S111-S112).
149. Chan, P., Chen, J., Paes, B., Mitchell, I., Li, A. and Lanctot, K. Serious adverse events in Canadian children receiving palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection. *Value in Health.* 2015. 18(3)(A228-A229).
150. Danés Carreras, I. and Arnau De Bolós, J. M. [Prophylaxis of respiratory syncytial virus infections with palivizumab]. *An Esp Pediatr.* 2002. 56(4):289-91.
151. Dos Santos Simoes, M. C. R., Matsunaga, N. Y., De Oliveira Ribeiro, M. A. G., Ribeiro, J. D., Morcillo, A. M. and Toro, A. A. D. C. Children with high risk of severe respiratory syncytial virus infection: Prevalence and risk factors for recurrent wheezing. *Pediatric Pulmonology.* 2016. 51(Supplement 42)(S22).
152. Elmasoudi, A., Robson, T., Badran, H. and Khalil, A. The effect of palivizumab in the incidence rate of hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus infection in highrisk preterm infants in Doha, Qatar: Three-year retrospective. *Pharmacotherapy.* 2015. 35(11)(e255).
153. Fergie, J., Gonzales, T., Suh, M., Jiang, X., Fryzek, J., Hooda, N., Howard, A. and Bloomfield, A. Higher-risk CHD in children with RSVH and BH Aged <=24 Months. *ASAIO Journal.* 2021. 67(SUPPL 1)(4).
154. Fergie, J., Gonzales, T., Suh, M., Jiang, X., Fryzek, J., Howard, A. and Bloomfield, A. Respiratory syncytial virus hospitalizations (RSVH) and all-cause bronchiolitis hospitalizations (BH) among children aged <= 24 months at the start of rsv season with bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease of prematurity (BPD/CLDP) before and after the 2014 American academy of pediatrics (AAP) policy. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020. 7(SUPPL 1)(S762).
155. Garcia Lagunar, M. H., Chica Marchal, A. M., Fuentes Gutierrez, C., De Bejar Almira, A., Gutierrez Civicos, M. D. R., Ferris Villanueva, E., Guerrero Bautista, R., Garcia Marquez, A., Munoz Garcia, I. and Viney, A. C. Use and effectiveness of

- palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2016. 23(Supplement 1)(A38).
156. Hernanz, R., Nogales, M., Camaron, I., Goitia, V., Garcia, J. J. and Minguez, A. Use and effectiveness of palivizumab on preventing bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012. 19(2)(177).
157. Kim, D., Saleem, M., Paes, B., Mitchell, I. and Lanctot, K. L. Respiratory illness (RI) and respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalization (RSVH) in infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH) in the caress registry (2005-2017). *Value in Health*. 2018. 21(Supplement 1)(S150).
158. Lavoie, P., Claydon, J., Popescu, C., Shaibah, L., Christopherson, C., Human, D., Taylor, R. and Solimano, A. Respiratory syncytial virus-related outcomes from an abbreviated palivizumab dose regimen in children with congenital heart disease. *Paediatrics and Child Health (Canada)*. 2019. 24(Supplement 2)(e16-e17).
159. Parmigiani, S., Pezzoni, S., Solari, E., Arena, V., De Martino, A., Alessandrini, C., Moretti, S. and Bevilacqua, G. Palivizumab for prophylaxis of RSV infection: five epidemic seasons' experience on adverse effects (2002-2007). *J Perinat Med*. 2009. 37(3):304-5.
160. Resch, B., Puchas, C. and Urlesberger, B. Respiratory syncytial virus-associated hospitalization rates in high-risk populations: an observational comparative cohort analysis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018. 37(12)(2413-2414).
161. Taylor, R. S. CARESS: The Canadian registry of palivizumab. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012. 31(2)(212-213).
162. Top, F. H., Jr., Connor, E. M. and Carlin, D. A. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in premature infants. IMpact-RSV Study Group. *Lancet*. 2000. 355(9208):1014.
163. Tsilika, L., Batra, D., Prayle, A. P., Hurley, M. and Bhatt, J. M. Comparison of RSV hospitalisation in preterm infants with chronic lung disease who do not qualify for palivizumab prophylaxis with those who qualify in Nottingham, UK. *Thorax*. 2017. 72(Supplement 3)(A127).

Nieadekwatny język publikacji

164. Resch, B. and Müller, W. [Prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in preterm infants with/without bronchopulmonary dysplasia: hyperimmune globulin (RSV-IGIV) and palivizumab (MEDI-493)]. *Klin Padiatr*. 1999. 211(6):450-5.
165. Takeuchi, Y., Cho, H., Yamashita, Y., Mishiku, Y., Nakao, A., Aso, T., Nishida, H., Takahashi, N., Sakuma, I., Kawakami, T., Yoda, H., Mugishima, H., Minato, M., Taguchi, M., Shimada, M., Takekuma, K., Takei, A., Takami, T., Ogawa, Y., Shimizu, H., Takada, E., Itabashi, K., Itakura, Y., Nakamura, T., Kusuda, S., Kim, T., Shishida, N. and Miyagi, N. Safety and pharmacokinetics of palivizumab, administered in infants with a history of prematurity or chronic lung disease. *Japanese Journal of Chemotherapy*. 2002. 50(4)(215-222).

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)	18
Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov	23
Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu	26
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.....	34
Tabela 5. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. PL (<i>Impact-RSV</i>)	42
Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa dla porównania PAL vs. PL (<i>Impact-RSV</i>)	46
Tabela 7. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. PL (<i>Feltes 2003</i>)	53
Tabela 8. Ocena bezpieczeństwa dla porównania PAL vs. PL (<i>Feltes 2003</i>)	57
Tabela 5. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. PL/brak profilaktyki (<i>Impact-RSV</i>).....	65
Tabela 5. Ocena skuteczności dla porównania PAL vs. brak profilaktyki (<i>Tavsu 2014</i>)	69
Tabela 6. Ocena bezpieczeństwa dla porównania PAL vs. PL (brak profilaktyki) (<i>Impact-RSV, Tavsu 2014</i>).....	75
Tabela 8. Efektywność praktyczna paliwizumabu – dane porównawcze (<i>Lin 2019, Pedraz 2003, Faldella 2010, Lacaze-Masmonteil 2004, Medrano López 2010, Elhalik 2019</i>).....	81
Tabela 8. Efektywność praktyczna paliwizumabu – dane nieporównawcze (<i>Li 2017, Simon 2018/Simon 2018b, Rutkowska 2011, Medrano López 2010, Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Parnes 2003, Pineros 2021, Torchin 2021, Elhalik 2019</i>).....	85
Tabela 9. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Synagis® w oparciu o ChPL [40]	93
Tabela 10. Ocena bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) w badaniach, na podstawie sprawozdań Europejskiej Agencji Leków.....	95
Tabela 11. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions, ADR</i>) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Synagis® [39]	102
Tabela 12. Bezpieczeństwo paliwizumabu (<i>Makari 2014</i>) – dodatkowe dane.....	103
Tabela 13. Bezpieczeństwo paliwizumabu (<i>Feltes 2011</i>) – dodatkowe dane	106
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Medline (via PubMed)</i>	128
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid)</i>	128
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)</i>	129
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase (Ovid)</i>	129
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych	130
Tabela 17. Charakterystyka badania <i>Feltes 2003</i> [21].....	132
Tabela 18. Charakterystyka badania <i>Impact-RSV 1998</i> [22, 23]	136
Tabela 21. Charakterystyka badania <i>Tavsu 2014</i> [24].....	143
Tabela 20. Charakterystyka badania <i>Li 2017</i> [26].....	146
Tabela 23. Charakterystyka badania <i>Medrano López 2010</i> [28]	148
Tabela 27. Charakterystyka badania <i>Simon 2018</i> [32]	151
Tabela 30. Charakterystyka badania <i>Lin 2019</i> [34].....	153
Tabela 31. Charakterystyka badania <i>Rutkowska 2011</i> [35].....	156
Tabela 32. Charakterystyka badania <i>Pedraz 2003</i> [36]	159
Tabela 34. Charakterystyka badania <i>Faldella 2010</i> [38].....	162
Tabela 35. Charakterystyka badania <i>Lacaze-Masmonteil 2004</i> [39].....	164

Tabela 36. Charakterystyka badania <i>Torchin 2021</i> [40].....	166
Tabela 37. Charakterystyka badania <i>Piñeros 2021</i> [41].....	168
Tabela 38. Charakterystyka badania <i>Elhalik 2019</i> [42].....	170
Tabela 39. Charakterystyka badania <i>Mitchell 2021</i> [43]	172
Tabela 40. Charakterystyka badania <i>Mohammed Hassan 2021</i> [44]	174
Tabela 41. Charakterystyka badania <i>Parnes 2003</i> [45]	175
Tabela 25. Charakterystyka badania <i>Feltes 2011</i> [30].....	177
Tabela 26. Charakterystyka badania <i>Makari 2014</i> [31].....	181
Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań <i>Impact-RSV 1998, Feltes 2003 i Tavsu 2014, Makari 2014, Feltes 2011</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	185
Tabela 45. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i> dla badań kohortowych - <i>Lin 2019</i> [31].....	186
Tabela 46. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i> dla badań kohortowych - <i>Pedraz 2003</i> [33]	187
Tabela 47. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i> dla badań kohortowych - <i>Faldella 2010</i> [34].....	188
Tabela 48. Skala <i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</i> dla badań kohortowych - <i>Lacaze-Masmonteil 2004</i> [35].....	189
Tabela 34. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	190
Tabela 46. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Li 2017</i> [27]	190
Tabela 47. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Medrano López 2010</i> [28].....	191
Tabela 48. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Simon 2018</i> [29]/ <i>Simon 2018b</i> [30]	191
Tabela 50. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Rutkowska 2011</i> [32].....	192
Tabela 54. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Mitchell 2021</i> [39]	192
Tabela 55. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Mohammed Hassan 2021</i> [40].....	193
Tabela 56. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Parnes 2003</i> [41]	193
Tabela 57. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Pineros 2021</i> [37]	194
Tabela 58. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Torchin 2021</i> [36]	194
Tabela 59. Ocena badania w skali NICE – badanie <i>Elhalik 2019</i> [38].....	195
Tabela 27. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [14].....	195
Tabela 79. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	198
Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2.....	199

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji	131
---	-----