

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Analiza kliniczna



Warszawa

Sierpień 2012



Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Abbott Laboratories Poland sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	10
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	12
1.1 Populacja.....	12
1.1.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
1.1.2 Epidemiologia	12
1.1.3 Patogeneza zakażeń wirusem RS	13
1.1.4 Przebieg naturalny zakażenia wirusem RS	14
1.1.5 Rokowanie.....	14
1.1.6 Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus RS.....	14
1.1.7 Profilaktyka zakażeń RSV.....	15
1.1.8 Aktualne wytyczne praktyki klinicznej.....	16
1.2 Interwencja – paliwizumab (Synagis®)	16
1.2.1 Mechanizm działania	17
1.2.2 Właściwości farmakokinetyczne	17
1.2.3 Wskazania rejestracyjne leku.....	17
1.2.4 Dawkowanie i sposób podawania	17
1.2.5 Działania niepożądane	18
1.3 Inne leki stosowane w profilaktyce infekcji RSV i dotychczasowe finansowanie..	18
2 CEL RAPORTU	21
3 METODYKA	22
3.1 Strategia wyszukiwania badań	22
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	23
3.3 Kryteria wykluczenia badań	24
3.4 Strategia ekstrakcji danych	24
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	25
3.6 Metody syntezy danych	26

4	WYNIKI	28
4.1	Wyniki przeglądu badań wtórnych	28
4.1.1	Przeglądy systematyczne i metaanalizy	28
4.1.2	Wytyczne praktyki klinicznej	34
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	34
4.2.1	Jakość dostępnych badań	36
4.2.2	Charakterystyka badania IMPACT-RSV	40
4.2.3	Skuteczność paliwizumabu w porównaniu z placebo	42
4.2.3.1	Pierwszorzędowy punkt końcowy - częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	42
4.2.3.2	Drugorzędowe punkty końcowe	45
4.2.3.2.1	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV	45
4.2.3.2.2	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniem RSV	49
4.2.3.2.3	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące częstości zapaleń ucha środkowego	51
4.2.4	Bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo	52
4.2.4.1	Bezpieczeństwo paliwizumabu w badaniach klinicznych	52
4.2.4.2	Metaanaliza bezpieczeństwa paliwizumabu w badaniach klinicznych	56
4.2.5	Doniesienia o bezpieczeństwie paliwizumabu z okresu po rejestracji leku	57
4.2.5.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	57
4.2.5.2	Europejska Agencja Leków	57
4.2.5.3	Amerykańska agencja ds. żywności i leków	58
5	OGRANICZENIA ANALIZY	59
6	DYSKUSJA	60
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	60
6.2	Wyniki badań pierwotnych	61
6.3	Wyniki innych analiz	61
6.4	Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych	62
6.5	Siła dowodów	63

7	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	65
7.1	Wnioski z przeglądu badań wtórnych	65
7.2	Wnioski z przeglądu badań pierwotnych	65
8	ANEKS	70
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2012.	70
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie EMBASE na dzień 31.07.2012.	72
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie Cochrane na dzień 31.07.2012.	73
8.4	Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV	74
8.5	Opracowania wtórne spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa, włączone do raportu.	78
8.6	Zestawienie odrzuconych opracowań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	80
8.7	Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV	81
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	82
8.9	Przegląd efektywności praktycznej paliwizumabu	83
8.10	Badania kliniczne w toku dotyczące paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)	89
8.11	Skala Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI)	90
8.12	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	91
8.13	Kryteria oceny według GRADE	92
8.14	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	94
	SPIS TABEL	97
	SPIS RYCIN	99
	PIŚMIENNICTWO	100

SKRÓTY I AKRONIMY

AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>)
BPD	dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. <i>bronchopulmonary dysplasia</i>), zwana obecnie przewlekłą chorobą płuc
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Hbd	tydzień ciąży
IQ	przedział międzykwartylowy
NNH	liczba chorych, których trzeba leczyć aby uzyskać dodatkowe powikłanie (ang. <i>number needed-to-harm</i>)
NNT	liczba chorych, których trzeba leczyć aby uzyskać dodatkową jednostkę efektu (ang. <i>number needed-to-treat</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	względna redukcja ryzyka (ang. <i>relative risk reduction</i>)
RSV	wirus RS (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

STRESZCZENIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

SŁOWA KLUCZOWE

Synagis®, paliwizumab, zakażenia wirusem RS, dysplazja oskrzelowo-płucna

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Wirus RS jest dominującym czynnikiem etiologicznym poważnych zakażeń dolnych dróg oddechowych u niemowląt i małych dzieci.¹ Niemal [REDACTED] dzieci ulega zakażeniu wirusem RS przed ukończeniem 2. roku życia, ze szczytem zachorowań przypadającym na okres od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia [REDACTED]
[REDACTED]

Zakażenie wirusem RS cechuje się różnorodnym przebiegiem: od łagodnych objawów nieżyty górnych dróg oddechowych i zapalenia ucha środkowego, aż po zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików - dwie ostatnie jednostki chorobowe charakteryzują się ciężkim przebiegiem i istotną śmiertelnością. Leczenie zakażeń w postaci łagodnej choroby górnych dróg oddechowych może być prowadzone w domu, dziecko wymaga jednak stałej kontroli stanu nawodnienia oraz obserwacji jakości oddychania. Jednakże w przypadku objawów klinicznych wskazujących na ciężki przebieg choroby, a także wobec występujących czynników ryzyka: wcześniactwa, dysplazji oskrzelowo-płucnej, mukowiscydozy, niedoborów odporności, wrodzonych istotnych hemodynamicznie wad serca, czy wieku poniżej 3. miesiąca życia istnieje konieczność hospitalizacji.^{2,3,4}

1.1.2 Epidemiologia

Brak jest dokładnych danych na temat epidemiologii zakażeń RSV w populacji polskiej.

Według danych NFZ – statystyka JGP, grupa D18 zapalenie płuc nietypowe, wirusowe – liczba hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego wirusem RS (kod ICD 10: J12.1) wyniosła⁵:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ze względu na to, że infekcje RSV o ciężkim przebiegu, które wymagają hospitalizacji są związane z występowaniem BPD, wczesnym wiekiem urodzeniowym i metrykalnym, można założyć, że przytoczone wyżej dane dotyczą przede wszystkim niemowląt, u których te czynniki ryzyka występują. Należy zauważyć, że liczba hospitalizacji nie musi odpowiadać liczbie chorych hospitalizowanych z powodu infekcji RSV w ciągu danego roku kalendarzowego, który obejmuje dwa sezony infekcji RSV. Stąd, dostępne da-

ne nie pozwalają na oszacowanie chorobowości ani wskaźnika rocznej zapadalności na infekcje dolnych dróg oddechowych wywołane wirusem RS w Polsce.

Informacje zawarte w Programie Lekowym na rok 2012⁶ mówią o częstotliwości BPD rozpoznawanej wg nowej definicji (stwierdzenie tlenozależności w 28. dobie życia), którą szacuje się na 77% niemowląt w wieku urodzeniowym <32. tygodnia i z urodzeniową masą ciała do 1 kg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W USA kilkaset niemowląt umiera rocznie z powodu zakażenia wirusem RS, a kolejnych kilka tysięcy w konsekwencji powikłań z nim związanych. RSV został uznany za najczęstszy wirusowy czynnik odpowiedzialny za zgony dzieci poniżej 5. roku życia, a w szczególności niemowląt.^{8,9,10}

1.1.3 Patogeneza zakażeń wirusem RS

RSV należy do Pneumowirusów z rodziny Paramyxoviridae, posiada materiał genetyczny upakowany w pojedynczej nici RNA. Wirus charakteryzuje się dużą zakaźnością, a drogi jego przenoszenia to droga kropelkowa, kontakt bezpośredni i zakażone przedmioty. Źródłem zakażenia dla niemowląt i małych dzieci są najczęściej członkowie rodziny – starsze rodzeństwo i dorośli z objawami nieżyty górnych dróg oddechowych. Okres wylęgania zakażenia RSV wynosi 5-8 dni, okres zakaźności – 1-21 dni, ale u niemowląt i osób z upośledzoną odpornością – nawet ponad 6 tygodni.¹¹

Dla zakażeń wirusem RS charakterystyczna jest sezonowość – najwięcej zachorowań w krajach o klimacie umiarkowanym występuje w okresie od listopada do kwietnia.

W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają przeciwciała wydzielnicze, przeciwciała surowicze, limfocyty cytotoksyczne oraz przeciwciała matczyne. Szczególną wrażliwość wcześniaków na zakażenie RSV tłumaczy się niedoborem przeciwciał anty-RSV pochodzenia matczynego, które przechodzą do płodu w ostatnich tygodniach ciąży. Skrócenie czasu trwania ciąży powoduje niedobór przeciwciał u noworodka.⁴

1.1.4 Przebieg naturalny zakażenia wirusem RS

Przebieg zakażenia wirusem RS jest różny w zależności od wieku chorego i obecności współistniejących czynników ryzyka. U dorosłych i dzieci starszych zakażenie cechuje się łagodnym przebiegiem z obecnością objawów nieżytowych górnych dróg oddechowych (kaszel o niewielkim nasileniu, katar i stan podgorączkowy). Natomiast u około 40% dzieci młodszych (zwłaszcza u noworodków i niemowląt), zwykle po 1-3 dniach od początku choroby, zakażenie rozprzestrzenia się na dolne drogi oddechowe. Jest to związane z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego typowego dla tego okresu rozwojowego. Szybko dochodzi do pogorszenia stanu ogólnego chorego. U dzieci pojawiają się objawy zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia śródmiąższowego płuc. Obserwuje się u nich zmiany zachowania (początkowo niepokój, pobudzenie, później, w wyniku niedotlenienia, wyczerpanie), oddech staje się przyśpieszony, świszczący (ang. *wheezing*), narasta duszność i tachykardia, pojawia się sinica. U dzieci w pierwszym półroczu życia, szczególnie u wcześniaków, występują okresy bezdechów, ponadto zwiększa się tendencja do wymiotów, co najczęściej wynika z nasilenia refluksu żołądkowo-przełykowego.^{11,4} W trakcie postępu choroby może dochodzić do powstania odmy opłucnowej, śródpiersiowej oraz nagromadzenia się znacznych ilości powietrza w worku osierdziowym. Nie tylko niewydolność oddechowa, ale również gwałtownie narastająca tamponada serca może być przyczyną zgonu, zwłaszcza u noworodków.¹² Taki ciężki przebieg choroby występuje przede wszystkim w grupach zwiększonego ryzyka, obejmujących: niemowlęta urodzone przedwcześnie, niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc, dzieci z wrodzoną wadą serca, mukowiscydozą oraz osoby z zaburzeniami odporności.³

1.1.5 Rokowanie

Wirus RS jest odpowiedzialny za blisko [REDACTED] hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzelików oraz [REDACTED] hospitalizacji z powodu zapaleń płuc. Około [REDACTED] niemowląt hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS to dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży. Według kanadyjskich statystyk od [REDACTED] do [REDACTED] hospitalizowanych wymaga opieki w warunkach oddziału intensywnej terapii, z czego [REDACTED] musi być wentylowanych mechanicznie.¹³ W krajach rozwiniętych śmiertelność wśród dzieci z grup wysokiego ryzyka zakażonych RSV oceniana jest na [REDACTED]

1.1.6 Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus RS

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus RS stosuje się przede wszystkim leczenie objawowe i właściwą pielęgnację chorego. Pacjenci wymagają stałej obserwacji stanu nawodnienia, stopnia nasilenia duszności. U niektórych konieczne jest stałe monitorowanie podstawowych czynności życiowych w warunkach szpitalnych.

Niemowlęta z grup ryzyka chorujące na zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc zwykle wymagają nawodnienia dożylnego oraz żywienia pokarmem zagęszczonym lub przez sondę dożołądkową, natomiast u ciężko chorych dzieci odżywianie prowadzone jest drogą pozajelitową. Okresowo może być konieczna podaż tlenu. W przypadku niedotlenienia nie reagującego na podawanie tlenu konieczna jest intubacja i zastosowanie mechanicznej wentylacji w warunkach oddziału intensywnej terapii.

W leczeniu objawowym stosowane są leki z grupy bronchodilatatorów, chociaż ostatnie badania donoszą o braku skuteczności stosowania tych leków.¹⁵ Dotychczasowe badania nie potwierdzają również korzystnego wpływu kortykosterydów na przebieg choroby, natomiast wg niektórych wydłużają czas uwalniania wirusa.⁴ Do leczenia dzieci z umiarkowaną nasiloną infekcją można włączyć immunoglobuliny dożylnie. Podawanie immunoglobulin może przyczynić się do lepszego utlenowania krwi, nie skraca jednak czasu hospitalizacji.¹⁶

[REDAKTOWANE] Ponadto objawowo stosuje się leki rozszerzające oskrzela i glikokortykosteroidy.

1.1.7 Profilaktyka zakażeń RSV

W związku z brakiem skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, jedynym sposobem zapobiegania poważnym konsekwencjom infekcji RSV jest stosowanie profilaktyki.¹⁷ Profilaktyka zakażeń RSV w krajach zindustrializowanych została wyróżniona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako jeden z priorytetów Światowego programu szczepień.¹⁸ Pomimo ponad 25 lat prac nad szczepionką przeciwko RSV, nie udało się uzyskać skutecznej formy immunizacji czynnej.

Ponieważ brak jest skutecznego leczenia przyczynowego i efektywnej metody szczepienia, pozostają inne metody profilaktyki zakażenia RSV. Celami profilaktyki są (1) prewencja zakażenia u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, urodzonych o czasie oraz (2) prewencja zakażenia u niemowląt z grup wysokiego ryzyka. Ponieważ wirus RS przenoszony jest przez bliski kontakt lub kontakt z zakażonymi wydzielinami, kluczem do zapobiegania zakażeniu RSV u zdrowych niemowląt urodzonych o czasie, które nie ukończyły 6. miesiąca życia jest higiena rąk oraz unikanie skupisk ludzkich w okresie trwania sezonu zakażeń RSV. Do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia należą dzieci: przedwcześnie urodzone, z dysplazją oskrzelowo-płucną, niedoborami odporności i istotnymi hemodynamicznie wadami serca. Wśród dzieci z grupy wysokiego ryzyka jedyną efektywną, dostępną formę profilaktyki stanowi immunizacja bierna poprzez dostarczenie do organizmu przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi RS.¹⁹ Zastosowanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, gdyż zawarty

w niej poziom swoistych przeciwciał przeciw RSV jest zbyt niski. Możliwość skutecznej profilaktyki dały preparaty zawierające hiperimmunizowane globuliny przeciw RSV (RSV-IGIV) oraz humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-RSV (paliwizumab).⁴

1.1.8 Aktualne wytyczne praktyki klinicznej

W 2005 roku ukazały się zmodyfikowane zalecenia dotyczące zapobiegania rozwojowi zakażeń wirusem RS w polskiej populacji dzieci z grup wysokiego ryzyka. Zespół, składający się z Konsultantów Krajowych w dziedzinie: Pediatrii, Neonatologii oraz Kardiologii Dziecięcej, a także Prezesów Towarzystw: Neonatologicznego oraz Wakcynologii, bezwzględnie zalecił stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-RSV (paliwizumabu; Synagis®) w wybranych grupach dzieci w 1. roku życia.²⁰

W 2009 roku wydano aktualizację wytycznych opracowanych przez American Academy of Pediatrics (AAP)²¹ dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS. Wytyczne zalecają profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca, dysplazją oskrzelowo-płucną oraz urodzonych przed 32 tygodniem ciąży.

1.2 Interwencja - paliwizumab (Synagis®)

Opis paliwizumabu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Synagis®.²²

Nazwa międzynarodowa	Paliwizumab
Nazwa handlowa	Synagis®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Immunoglobuliny J06BB16
Postać	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwani
Dawka	15 mg/kg mc.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	EU/1/99/117/001
Podmiot odpowiedzialny	Abbott Laboratories Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL Wielka Brytania

1.2.1 Mechanizm działania

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do immunoglobulin klasy IgG1κ. Jego działanie jest skierowane przeciwko epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). Produkowane jest metodami inżynierii genetycznej. Składa się w 95% z sekwencji ludzkich, a w 5% - z mysich przeciwciał; o masie cząsteczkowej około 148 tys. D.

U zwierząt lek w stężeniu 30 µg/ml surowicy hamuje replikację RSV w 99%. Podawany dzieciom o zwiększonym ryzyku zakażenia, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu infekcji RSV, nie wpływając na ciężkość przebiegu zakażenia RSV.

1.2.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne leku są zbliżone do wykazywanych przez immunoglobuliny IgG1. U dzieci $t_{1/2}$ wynosi 20 dni. Podawanie leku w dawce 15 mg/kg mc. co 30 dni powoduje wystąpienie stężeń w surowicy po 1., 2., 3. i 4. podaniu wynoszących odpowiednio 40 µg/ml, 60 µg/ml, 70 µg/ml i 70 µg/ml. U dzieci z wadą serca stężenie wynosi 55 µg/ml po 1. wstrzyknięciu i 90 µg/ml po 4. wstrzyknięciu. U dzieci poddanych operacji serca z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego stężenie paliwizumabu zmniejszało się z ok. 100 µg/ml do ok. 40 µg/ml.

1.2.3 Wskazania rejestracyjne leku

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji, wywołanej przez wirus RS u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez wirus RS, tzn. u:

- wcześniaków urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej, w wieku poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zachorowań wywoływanych wirusem RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia, które wymagały leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w przebiegu ostatnich 6 miesięcy,
- u niemowląt poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

1.2.4 Dawkowanie i sposób podawania

Paliwizumab podaje się domięśniowo w przednio-boczną część uda w dawce 15 mg/kg mc., raz w miesiącu w okresie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Zaleca się podanie jednej dawki przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych operacjom na otwartym sercu z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego zaleca się podanie leku jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Nie zaleca się rutynowego podawania w miesiąc pośladkowy.

1.2.5 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane stwierdzane w badaniach klinicznych profilaktycznego zastosowania produktu u dzieci były podobne w grupach otrzymujących placebo i paliwizumab.

Częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$) działania niepożądane paliwizumabu obejmują: nerwowość, gorączkę, odczyn w miejscu wstrzyknięcia. Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $<1/100$): zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusowe, leukopenię, nieżyt nosa, kaszel, świszczący oddech, biegunkę, wymioty, wysypkę, ból w miejscu podania, zwiększenie aktywności ASPAT, ALAT, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby.²³

Od dnia pierwszej rejestracji zastosowano około 6 miliona ampułek paliwizumabu u ponad 1 miliona pacjentów. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) informowano o bezdechu, bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) – o przypadkach anafilaksji lub pokrzywki. Bardzo rzadko obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości po pierwszym lub powtórny podaniu leku, wyjątkowo rzadko ($<1/100\ 000$ leczonych) odnotowywano reakcję anafilaktyczną po powtórny podaniu paliwizumabu.

U ok. 1% leczonych pojawiały się przeciwciała przeciw paliwizumabowi; ich miano było małe, zjawisko miało charakter przejściowy i nie ma ono znaczenia klinicznego. Nie stwierdzono szkodliwego działania leku po przedawkowaniu (do 22,27 mg/kg mc.).

1.3 Inne leki stosowane w profilaktyce infekcji RSV i dotychczasowe finansowanie

Paliwizumab jest jedynym lekiem, zarejestrowanym w Polsce stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV.

W 2009 roku AOTM wydało pozytywną rekomendację w sprawie zasadności zakwalifikowania paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS jako świadczenia gwarantowanego. Rekomendowano finansowanie świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego dla populacji niemowląt z BPD, które nie ukończyły 3 miesiąca życia i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z BPD, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tyg.²⁴

Obecnie paliwizumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego – Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną).⁶ Kryteriami włączenia do programu jest występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej definiowanej jako:

- tlenoterapia ze stężeniem > 21 % do co najmniej 28. doby życia oraz spełnienie dodatkowych kryteriów:
 - nieukończony 3. miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS (data urodzenia od 1 sierpnia do zakończenia sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia, lub
 - nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS (data urodzenia od 1 maja do zakończenia sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 28 tygodnia.

W Stanach Zjednoczonych pewną formę alternatywy może stanowić poprzednik paliwizumabu – dożylna immunoglobulina anty-RSV: RSV-IGIV (RespiGam®), wytwarzana przez tego samego producenta co paliwizumab – MedImmune Inc. RespiGam® stanowi skoncentrowany preparat poliklonalnych przeciwciał neutralizujących RSV, otrzymywanych z surowicy zdrowych dorosłych ludzi. Comiesięczne dożylnie wlewy RSV-IGIV w znaczącym, choć mniejszym niż paliwizumab stopniu, zmniejszyły ryzyko hospitalizacji wcześniaków z powodu infekcji wywołanej wirusem RS (badanie PREVENT 1997).²⁵ Stosowanie RespiGam® jako produktu krwiopochodnego wiąże się z ryzykiem przeniesienia patogenów krwiopochodnych. Jego duża lepkość i związana z tym konieczność podawania wraz z dużymi ilościami płynów, wpływa na znaczne obciążenie płynowe organizmu i ryzyko przewodnienia.²⁶ Lek jest podawany w dożylnym wlewie trwającym od 2 do 4 godzin, co ogranicza możliwości jego stosowania u niemowląt.²⁷ Wraz z wprowadzeniem paliwizumabu, użycie RespiGam® dramatycznie spadło.²⁸

Obecnie prowadzone są badania nad nowymi produktami, które mogłyby mieć zastosowanie zarówno w czynnej, jak i biernej profilaktyce zakażeń RSV. Dotychczasowe próby stworzenia szczepionki przeciw wirusowi RS okazały się nieskuteczne. Jeżeli chodzi o profilaktykę bierną, substancja pod nazwą MEDI-524, motavizumab (MedImmune Inc.) nie posiada rejestracji EMA.²⁹



2 CEL RAPORTU

[Redacted text block]

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	[Redacted text]
Interwencja	[Redacted text]
Komparator	[Redacted text]
Miary efektów	[Redacted text] [Redacted text] [Redacted text] [Redacted text] [Redacted text] [Redacted text] [Redacted text] • [Redacted text]



3 METODYKA

Przeгляд systematyczny realizowano według szczegółowych ustaleń protokołu, które opisano w kolejnych podrozdziałach.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących Synagis® oraz wytycznych praktyki klinicznej w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną:

- MEDLINE (PubMed): 1966 -31.07.2012,
- EMBASE: 1980 -31.07.2012,
- Cochrane Library: do 31.07.2012.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

Metoda badania:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rodzaj interwencji:

[REDACTED]

[REDACTED]



Porównanie:



Punkty końcowe



Stan publikacji:



Ograniczenia językowe:



3.3 Kryteria wykluczenia badań

Metodyka badania:

badania kliniczne bez randomizacji,
listy do redakcji,
opisy przypadków,
artykuły przeglądowe i pogładowe.

Punkty końcowe:

doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych.

Stan publikacji

badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),
raporty badań klinicznych,
badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.12)³⁰. Prace oceniano także pod kątem:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (Tab. 2).

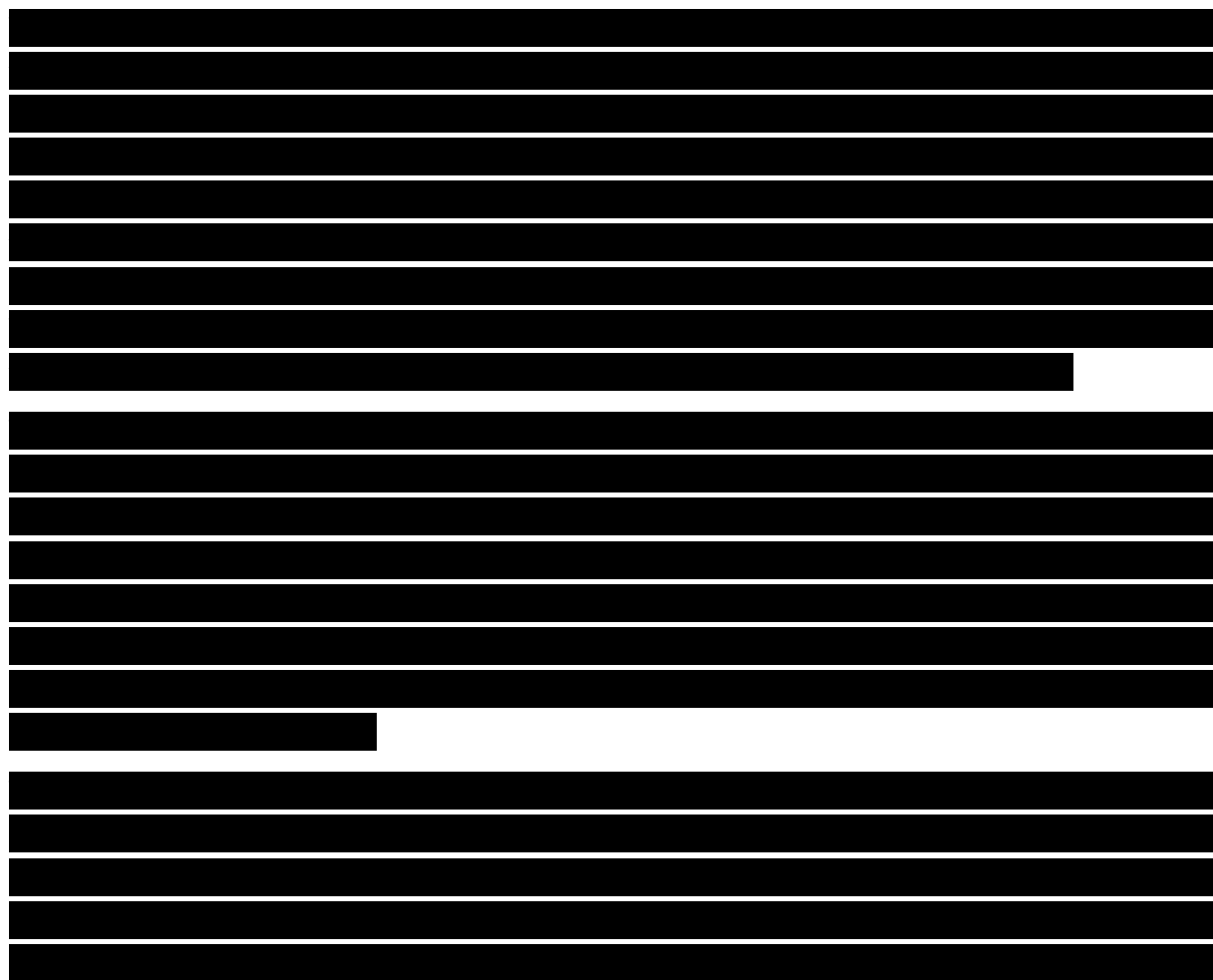
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.



Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych





4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS za pomocą paliwizumabu odnaleziono 14 badań, z których [REDACTED] spełniało kryteria włączenia.

Wśród zakwalifikowanych badań wtórnych, znalazło się [REDACTED] przeglądów systematycznych [REDACTED]

[REDACTED] Jeden przegląd systematyczny [REDACTED]⁴² odnaleziono w referencji przeglądu [REDACTED] (podsumowanie włączonych publikacji badań wtórnych zestawiono w aneksie 8.5.)

Wszystkie opracowania dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS. Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań wtórnych.

Podsumowanie odrzuconych publikacji badań wtórnych, wraz z powodem odrzucenia, przedstawiono w aneksie 8.6.

Do przeglądu włączono również odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przygotowane przez 2 organizacje.

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

Wszystkie odnalezione opracowania wtórne dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS. Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych opracowań (Tab. 3).

Wśród zakwalifikowanych badań wtórnych, znalazło się 10 przeglądów systematycznych z czego 1 [REDACTED] odnaleziono w referencji jednego z doniesień. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych uwzględnili jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności paliwizumabu w populacji niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną tj. badanie Impact-RSV⁴³ oraz badanie fazy I/II dotyczące bezpieczeństwa [REDACTED]. Opracowanie [REDACTED] było aktualizacją przeglądu opracowanego w [REDACTED] roku [REDACTED]. Autorzy opracowania nie zidentyfikowali żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych.

Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i raportów HTA.

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań

[REDACTED]

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2.

4.1.2 Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono zmodyfikowane wytyczne American Academy of Pediatrics opisane w rozdziale 1.1.8.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

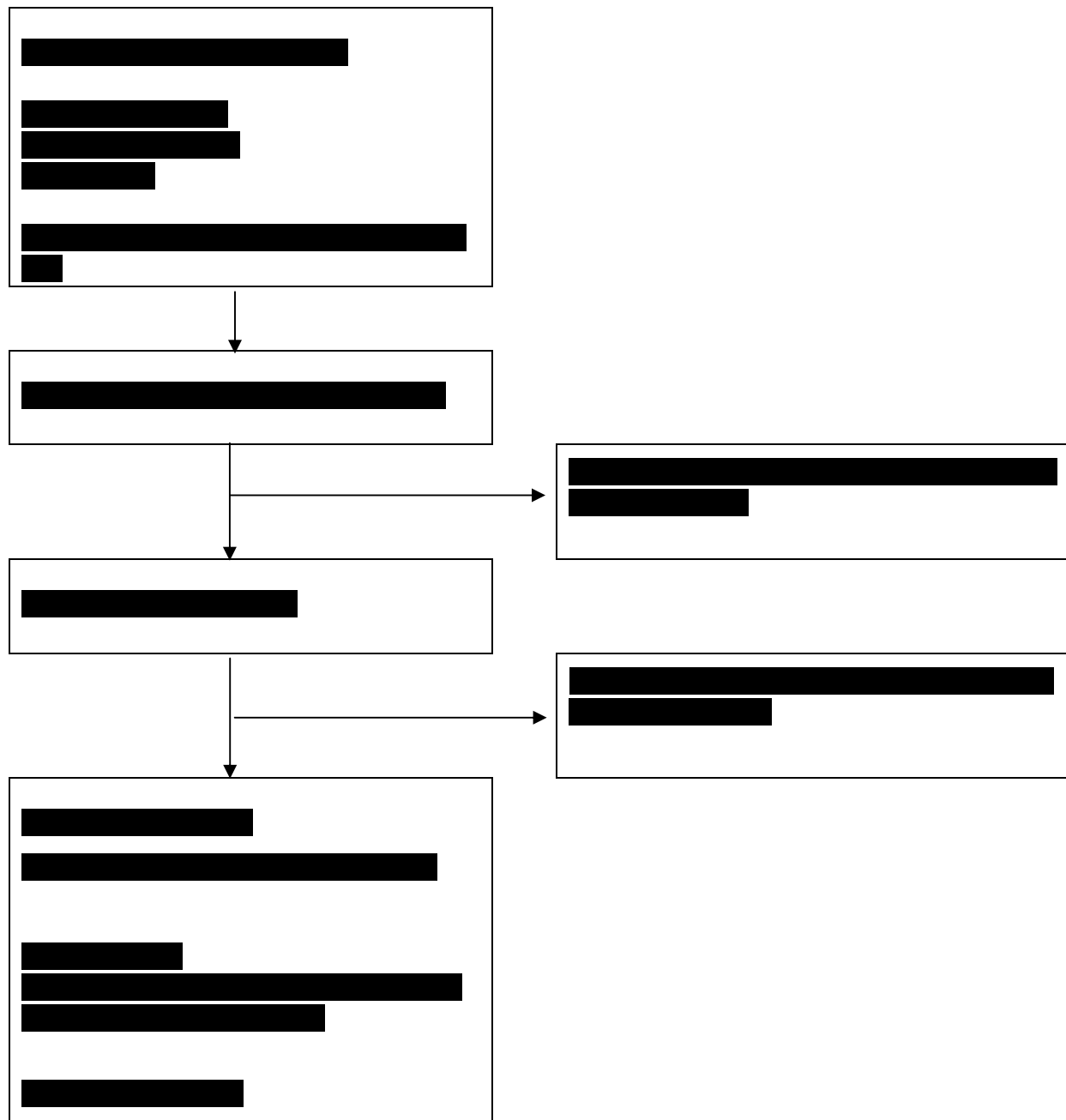
Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań klinicznych zakwalifikowano [REDACTED] randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i spełniające predefiniowane kryteria włączenia [REDACTED].
[REDACTED] Badanie [REDACTED] było dużym badaniem klinicznymi III fazy – włączono je do przeglądu skuteczności. [REDACTED] stanowiło badanie I/II fazy i razem z powyższym posłużyło za źródło danych o bezpieczeństwie profilaktyki paliwizumabem. Dane z badań klinicznych uzupełniono odnalezionymi danymi z dokumentacji rejestracyjnej FDA^{45,46} oraz opracowań wtórnych i innych raportów oceny technologii medycznych dotyczących paliwizumabu (patrz rozdział 4.1).

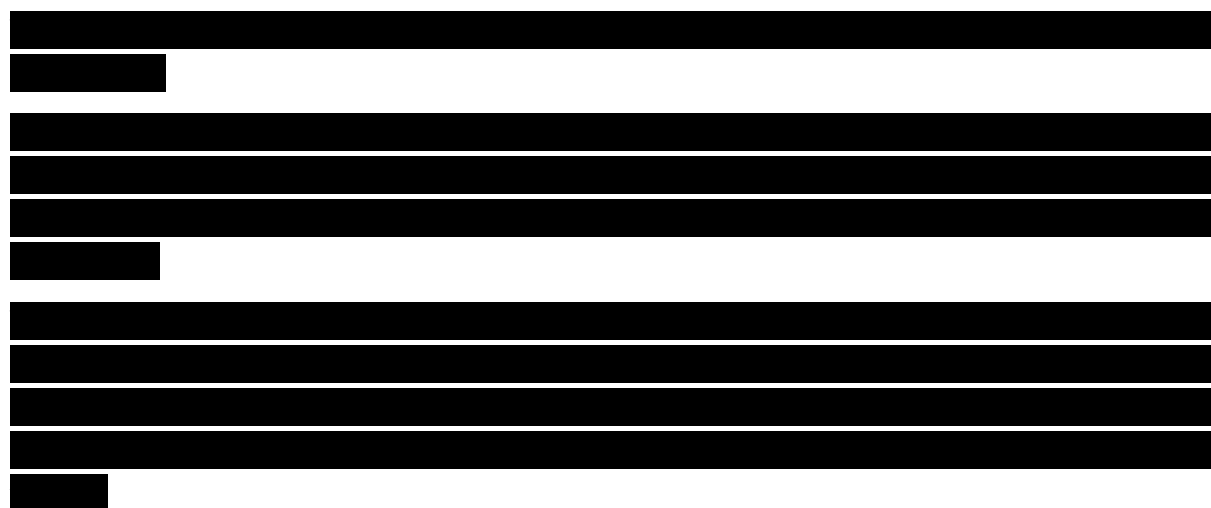
Nie było niezgodności pomiędzy analitykami odnośnie selekcji badań w ramach niniejszego opracowania.

Listę publikacji włączonych do opracowania zawiera aneks 8.7. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.8.

Badania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z BPD w toku, odnalezione w wyniki przeszukania baz danych badań klinicznych: Clinical-Trials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.9.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS (diagram QUOROM).





Ogólną charakterystykę badań zakwalifikowanych do opracowania przedstawia Tab. 5 oraz aneks 8.4, w którym zamieszczono podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV.

Tab. 5 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania*	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji / komparator (n)	Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wg Klasyfikacji domiesieć odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tab. 7 Szczegóły dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania IMPact-RSV

	Placebo	Paliwizumab

4.2.3 Skuteczność paliwizumabu w porównaniu z placebo

4.2.3.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy - częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV

Pierwszorzędowy punkt końcowy, wg publikacji

Comiesięczne profilaktyczne podania paliwizumabu wiązały się z 55% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (95%CI: 38-72%; $p < 0,0001$; Tab. 8). Wynik ten nie ulegał znaczącej zmianie w analizie wrażliwości uwzględniającej hospitalizację z powodu zakażeń układu oddechowego, podczas których nie wykonano testu w kierunku RSV [52% (95%CI: 35-69%; $p < 0,001$)].

Pierwszorzędowy punkt końcowy z uwzględnieniem pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania

W trakcie badania IMPact-RSV odnotowano 4 zgony w grupie z paliwizumabem (0,4%) oraz 5 zgonów w grupie placebo (2,5%). Dwoje niemowląt z grupy badanych zmarło w trakcie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV, natomiast pozostałe 7 zgonów sklasyfikowano jako niezwiązane z zakażeniem RSV. Jeżeli powyższe 7 zgonów uznać, obok hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV, za porażkę terapeutyczną, dowody na skuteczność terapii paliwizumabem ulegają wzmocnieniu ($p < 0,0001$; Tab. 9).

Pierwszorzędowy punkt końcowy według lokalizacji ośrodka

Ponad 85% zakwalifikowanych pacjentów pochodziło z ośrodków w Stanach Zjednoczonych. W konsekwencji, na końcowe wyniki badania IMPact-RSV, największy wpływ mają zmiany obserwowane u niemowląt pochodzenia amerykańskiego.

Jeżeli by założyć, że odpowiedź na paliwizumab w Polsce będzie przypominać odpowiedź najbardziej zbliżonej geograficznie populacji badania IMPact-RSV, czyli populacji brytyjskiej, oczekiwać można 64%-owej redukcji hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami w tej populacji nie była jednak istotna statystycznie (Tab. 10).

Tab. 8 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu IMPact-RSV, według publikacji ██████████

	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
██████████	██████████	██████████	██████████		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 9 Częstość złożonego punktu końcowego: hospitalizacja z powodu zakażenia RSV lub zgon pacjenta, w badaniu ██████████ według FDA.

	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
██████████	██████████	██████████	██████████		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 10 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu ██████████ w zależności od lokalizacji ośrodków.

Państwo	Grupa	Paliwizumab (n/N)	Placebo (n/N)	Obie grupy łącznie (n/N)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████		

Pierwszorzędowy punkt końcowy według wyjściowej diagnozy

Do badania [REDACTED] kwalifikowano dwie różne populacje pacjentów: niemowlęta przedwcześnie urodzone, w wieku do 6. miesiąca oraz dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w wieku do 24. miesiąca (brak danych co do sposobu klasyfikacji pacjentów w sytuacji, gdy były spełnione oba warunki). W procesie randomizacji nie uwzględniano wyjściowej diagnozy.

W trakcie 150-dniowej obserwacji odnotowano wyższą częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (9,6%) w porównaniu z wcześniakami (3,8%), a jednocześnie mniejszą redukcję częstości hospitalizacji RSV pod wpływem terapii paliwizumabem: 39% (95%CI: 20-58%; p=0,038) versus 78% (95%CI: 66-90%; p < 0,001; Tab. 11). Redukcja częstości hospitalizacji z powodu zakażeń w obu podgrupach była znacząca statystycznie (Tab. 11).

Tab. 11 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu [REDACTED] w zależności od wyjściowego rozpoznania.

	Paliwizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Obie grupy łącznie	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

Statystycznie znaczącą redukcję częstości hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, obserwowano zarówno u dzieci o masie ciała powyżej 5 kg (RRR=51%, p = 0,014), jak i do 5 kg (RRR=57%, p = 0,001), u wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (47%, p=0,003), jak i u wcześniaków powitych między 32. a 35. tygodniem ciąży (80%, p=0,002).

4.2.3.2 Drugorzędowe punkty końcowe

Protokół badania ██████████ zakładał ocenę drugorzędowych punktów końcowych w trzech obszarach:

██

██

██

4.2.3.2.1 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV

W skład ocenianych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV wchodziły:

██

██

██

████████████████

██

██

██

██

Dzieci otrzymujące profilaktycznie paliwizumab miały statystycznie znacząco mniejszą liczbę dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, przypadającą na 100 dzieci (36,4 dni), w porównaniu z grupą placebo (62,6 dni, $p < 0,001$; Tab. 12), co wynikało ze zmniejszenia częstości hospitalizacji, ale nie ze skrócenia czasu jej trwania. Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z istotną statystycznie, 57% redukcją pobytu w oddziale intensywnej opieki (95%CI: 10; 79; $p=0,026$; Tab. 13).

Analogiczne wnioski dotyczyły całkowitej liczby dni tlenoterapii przypadającej na 100 leczonych pacjentów: 30,3 dla otrzymujących paliwizumab vs 50,6 dla otrzymujących placebo ($p < 0,001$) oraz liczby dni z nasileniem objawów według skali LRI ≥ 3 : 29,6 dni na 100 pacjentów otrzymujących paliwizumab vs 47,4 dni na 100 pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$; patrz Tab. 12 oraz Tab. 13).

Całkowita liczba dzieci wymagających pobytu na oddziale intensywnej opieki (28/1502) oraz liczba dzieci wymagających wentylacji mechanicznej spowodowanych zakażeniem RSV (8/1502), odnotowane w badaniu ██████████ były stosunkowo niewielkie. Kilkoro dzieci, z ciężkimi chorobami towarzyszącymi, wymagających przedłużonej hospitalizacji, w znacznym stopniu wpłynęło na rozkład dni pobytu w OIOM-ie oraz rozkład dni wentylacji mechanicznej. Ośmiu pacjentów, w tym dwóch w grupie placebo i sześciu otrzy-

mujących paliwizumab, było hospitalizowanych, przez co najmniej 15 dni (patrz Tab. 14).

1,3% dzieci otrzymujących profilaktycznie paliwizumab i 3% dzieci otrzymujących placebo wymagało pobytu na oddziale intensywnej opieki ($p=0,026$), przez odpowiednio przeciętnie 13,3 oraz 12,7 dnia ($p = 0,023$; Tab. 12).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy koniecznością wentylacji mechanicznej w grupie z paliwizumabem (0,7%), a w grupie placebo (0,2%; $p = 0,282$), jak również pomiędzy liczbą dni wentylacji mechanicznej przypadających na 100 dzieci w grupie z paliwizumabem (8,4), w porównaniu z grupą placebo (1,7; $p = 0,211$; Tab. 12).

Tab. 12 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w badaniu IMpact-RSV.

Parametr	Miara	Paliwizumab (n=1002)	Placebo (n=500)	P value*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

Tab. 13 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie ██████████: pobyt na oddziale intensywnej opieki oraz konieczność wentylacji mechanicznej w przebiegu hospitalizacji związanej z RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Paliwizumab			Placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
██████████	█	██	█	█	██	█	██	███ ███ ███	███ ███ ███
██████████	█	██	█	█	██	█	██	███ ███ ███	█

Tab. 14 Przebieg hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (według analizy przeprowadzonej przez FDA)

Parametr dot. przebiegu hospitalizacji RSV	Miara	Paliwizumab (n=48)	Placebo (n=53)	p-value
██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	█	█ ███	█ ███	███
	█	█	█	█
██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	█	█
	█	█ ███	█ ███	███
██████████	█	█	█	█
	██████████ ██████████	█	█	█

Tab. 15 Informacje o przebiegu hospitalizacji u ośmiu dzieci, które wymagały przedłużonego pobytu szpitalnego (15 dni i więcej; źródło: FDA).

Nr	Przydział do grupy	Dni hospitalizacji RSV	Dni pobytu na OIOM-ie	Dni wentylacji mechanicznej	Dni tlenoterapii	Dni hospitalizacji *
█	██████████	█	█	█	█	█
█	██████████	█	█	█	█	█



Nr	Przydział do grupy	Dni hospitalizacji RSV	Dni pobytu na OIOM-ie	Dni wentylacji mechanicznej	Dni tlenoterapii	Dni hospitalizacji *
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■						
■						

W dokumentacji rejestracyjnej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków przedstawiono alternatywne podejście do interpretacji wyników badania ■■■■■^{45,46}. Zamiast rozpatrywać osobno poszczególne parametry hospitalizacji związanych z infekcją RSV, potraktowano je łącznie jako spektrum zdarzeń, które mogą wystąpić w związku z zakażeniem (Tab. 16, Tab. 17). Zdarzenia zostały uporządkowane zgodnie z ciężarem, poczynając od najgorszego z możliwych powikłań, czyli zgonu, poprzez konieczność wentylacji mechanicznej, konieczność pobytu na oddziale intensywnej opieki, konieczność tlenoterapii, konieczność hospitalizacji z powodu infekcji wywołanej wirusem RS oraz żadne z wymienionych. Pacjenci badania ■■■■■ zostali sklasyfikowani zgodnie z najgorszym powikłaniem, jakie u nich wystąpiło (co było jednoznaczne z faktem wystąpienia wszystkich mniej poważnych powikłań, znajdujących się wcześniej w sekwencji).

Tab. 16 przedstawia wyniki analizy przeprowadzonej przez FDA, z uwzględnieniem wszystkich zgonów, jakie miały miejsce w badaniu ■■■■■ (spośród 9 pacjentów, którzy zmarli, tylko 2, obaj z grupy z paliwizumabem, zmarli w trakcie hospitalizacji wywołanej infekcją RSV; jednocześnie żaden z pozostałych 7 zmarłych pacjentów nie był hospitalizowany z powodu infekcji RSV). Porównanie równowagi dystrybucji wyników przy użyciu testu Komołgorowa-Smirnova, w sposób jednoznacznie statystycznie znaczący wskazało na przewagę wyników w grupie pacjentów otrzymujących profilaktycznie paliwizumab ($p < 0,0001$).

Alternatywna analiza, uwzględniająca jedynie zgony w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV (Tab. 17), nie pozwala na wyciągnięcie takich wniosków.

Tab. 16 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu ██████████ według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem wszystkich zgonów.

Grupa	Zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie do OIOM	Konieczność tlenoterapii	Hospitalizacja RSV	Bez hospitalizacji RSV	Sumaryczna liczba pacjentów
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 17 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu ██████████, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem jedynie zgonów w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.

Grupa	Zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie do OIOM	Konieczność tlenoterapii	Hospitalizacja RSV	Sumaryczna liczba pacjentów
██████████	█	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█	█

4.2.3.2.2 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniem RSV

W badaniu ██████████ dzieci otrzymujące profilaktycznie paliwizumab były rzadziej hospitalizowane ze wszystkich powodów łącznie ██████████ niż otrzymujące placebo (30,6%; $p = 0,011$; Tab. 18). Podobnie różniła się liczba dni hospitalizacji ze wszystkich powodów, przypadająca na ██████████ pacjentów: ██████████ vs ██████████ ($p = 0,005$). Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z ██████████ redukcją hospitalizacji ze wszystkich powodów w porównaniu z otrzymującymi placebo (95%CI: 6; 33; $p=0,009$; Tab. 19).

Analogiczne wyniki uzyskano pod kątem częstości hospitalizacji związanych z chorobami układu oddechowego. Dzieci otrzymujące profilaktycznie paliwizumab były rzadziej hospitalizowane z powodu chorób układu oddechowego (16,1%), niż otrzymujące placebo (21,8%; $p = 0,008$), a liczba dni takich hospitalizacji była mniejsza w grupie z paliwizumabem, niż w grupie placebo: ██████████ vs ██████████ dni ($p = 0,004$; Tab. 18). Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z ██████████ redukcją hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego w porównaniu z otrzymującymi placebo (95%CI: 8; 41; $p= 0,006$; Tab. 19).

Omówione różnice wynikały z redukcji hospitalizacji związanych z zakażeniami RSV, albowiem częstość hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego nie spowodowanych wirusem RS nie różniła się statystycznie znacząco pomiędzy grupami: [REDACTED] wśród otrzymujących paliwizumab i [REDACTED] wśród otrzymujących placebo (p = 0,470; Tab. 18).

Tab. 18 Częstość hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniami RSV, w badaniu IMPact-RSV.

Parametr	Miara	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	P value*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				

Tab. 19 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie ██████████ hospitalizacja niezwiązana z zakażeniami RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Paliwizumab			Placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	

4.2.3.2.3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące częstości zapaleń ucha środkowego

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego nie różnił się statystycznie znacząco pomiędzy grupą placebo ██████████ a grupą z paliwizumabem (420/1002; 41,9%; p = 0,505; Tab. 20). W grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab nie odnotowano istotnej redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia ucha środkowego (Tab. 21).

Tab. 20 Częstość zapaleń ucha środkowego wśród pacjentów badania ██████████

Parametr	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	P value (Fisher Exact test)
██████████	██	██	
██████████	██	██	██
██████████	██	██	

Tab. 21 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie [REDACTED]: pacjenci z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	paliwizumab			placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.4 Bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo

Za źródła danych dotyczących bezpieczeństwa paliwizumabu posłużyły randomizowane próba kliniczna prowadzone metodą podwójnie ślepej próby – omówione już wcześniej badanie III fazy: [REDACTED]. Wyniki badań randomizowanych zostały poddane metaanalizie.

Dodatkowo przeanalizowano dokumentację znajdującą się na stronach internetowych Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) pod kątem doniesień z okresu po dopuszczeniu leku do obrotu.

4.2.4.1 Bezpieczeństwo paliwizumabu w badaniach klinicznych

W Tab. 22 zamieszczono zdarzenia niepożądane raportowane w czasie [REDACTED]

Poważne działania niepożądane występowały częściej u przyjmujących placebo, niż paliwizumab: 34,00% vs 29,74% (p = 0,098).

[REDACTED]

Z drugiej strony, przyjmujący placebo w badaniu [REDACTED] charakteryzowali się statystycznie istotnie częstszym występowaniem zapalenia spojówek: 44,40% vs 36,63% (RRR=18%, 95%CI: 6; 27; p = 0,004).

Ponadto nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie badań paliwizumabu.

Tab. 22 Podsumowanie działań niepożądanych paliwizumabu w porównaniu z placebo w randomizowanych badaniach klinicznych z po-dwójnie ślepą próbą.

	Impact-RSV										Subramanian 1998						
	Paliwizumab (N=1002)					Placebo (N=500)					RRR % (95%CI) p-value			RD % (95%CI) p-value			
	n		%		P-value*	n		%		P-value*	Paliwizumab (N=22)		Placebo (N=20)		P-value*	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
	n	%	n	%		n	%	n	%								
Wszystkie działania niepożądane	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje górnych dróg oddechowych	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje dolnych dróg oddechowych	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje skóry	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu moczowego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu krążenia	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu pokarmowego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu oddechowego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu mięśniowo-szkieletowego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu nerwowego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu immunologicznego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu endokrynnego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu hormonalnego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu limfatycznego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu naczyniowego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu krwionośnego	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu limfy	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu limfy i krwi	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu limfy i krwi i innych tkanek	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100
Infekcje układu limfy i krwi i innych tkanek i innych tkanek	1002	100	100	100	500	100	100	100	100	100	22	100	20	100	100	100	100



-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
-	-	-	■ ■ ■	-	■ ■ ■	-	-	-	-	-
■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	-	■	■	■	■	■	■	■	-	-
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■ ■ ■	■ ■ ■	■	■ ■ ■	■	■	■	■ ■ ■	■	■

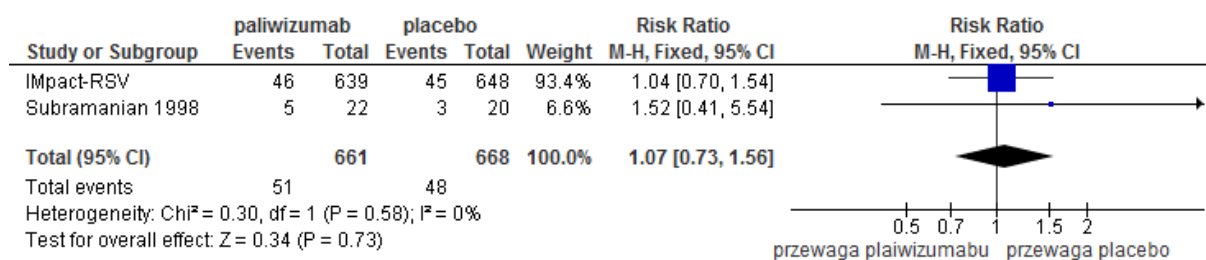
Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

4.2.4.2 Metaanaliza bezpieczeństwa paliwizumabu w badaniach klinicznych

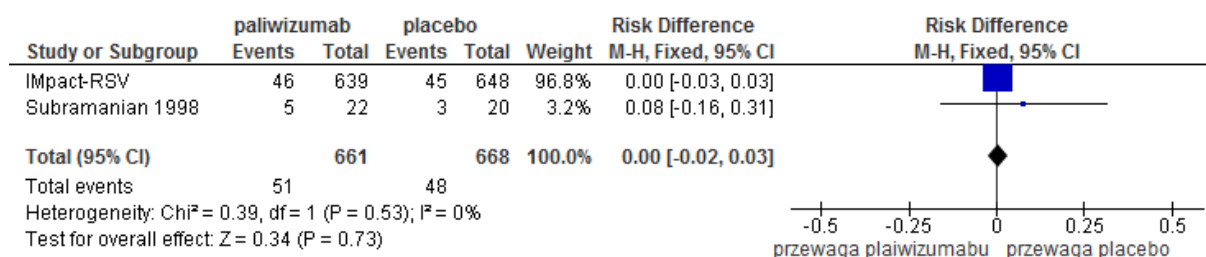
Dostępne dane w badaniach ██████████ pozwoliły na metaanalizę wyników dotyczących wyłącznie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem bez względu na rodzaj zaburzenia i stopień ciężkości oraz zgonów.

Metaanaliza bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy niemowlętami otrzymującymi paliwizumab, a otrzymującymi placebo pod względem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,07; 95%CI: 0,73; 1,56; Ryc. 2 i miary bezwzględne Ryc. 3). Metaanaliza nie wykazała również istotnej różnicy pomiędzy paliwizumabem a placebo pod względem ryzyka zgonu (RR = 0,38; 95%CI: 0,11; 1,28; Ryc. 4 i miary bezwzględne Ryc. 5)

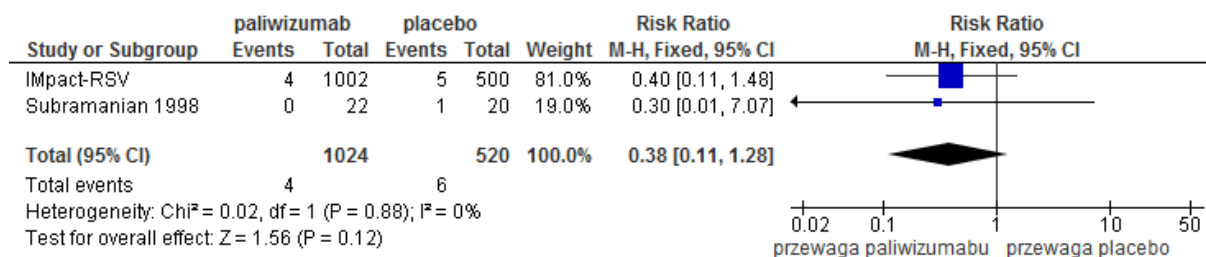
Ryc. 2 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: ryzyko względne.



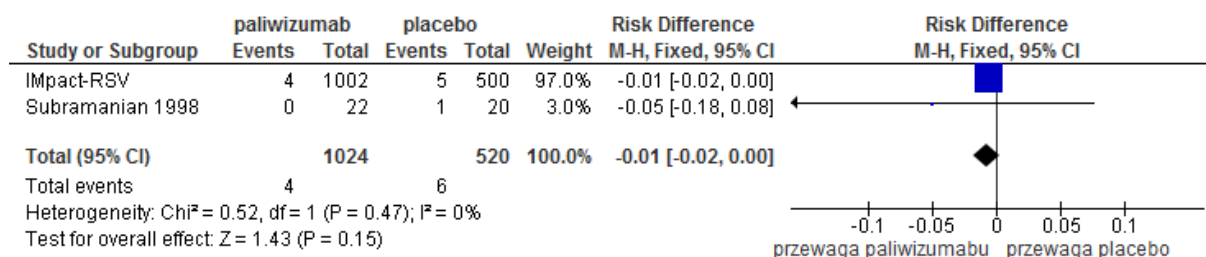
Ryc. 3 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: różnica ryzyka.



Ryc. 4 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: ryzyko względne.



Ryc. 5 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: różnica ryzyka.



4.2.5 Doniesienia o bezpieczeństwie paliwizumabu z okresu po rejestracji leku

4.2.5.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Brak danych o bezpieczeństwie stosowania paliwizumabu (Synagis®).⁴⁷

4.2.5.2 Europejska Agencja Leków

Poniżej przedstawiono informacje pochodzące z rejestru EMA EudraVigilance, w którym gromadzone są dane na temat obserwowanych efektów niepożądanych podczas stosowania leków.⁴⁸ Jednocześnie, informacje te nie stanowią żadnego potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy danym lekiem a zaobserwowanym efektem. Każdy zarejestrowany efekt wystąpił u jednego pacjenta, przy czym jeden pacjent mógł doświadczyć więcej niż jedno zdarzenie. Dane zawarte w rejestrze nie powinny być stosowane jako wyłączne źródło informacji w procesie decyzyjnym dotyczącym stosowania danego leku.

Tab. 23 Zgromadzone do czerwca 2012 r. informacje o wystąpieniach potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paliwizumabu – EudraVigilance.

	Pacjenci w wieku 0-1 miesiąc		Pacjenci w wieku 2-24 miesiące	
	n		n	
Liczba indywidualnych przypadków				
Zaburzenia układu immunologicznego	1		1	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1		1	
Zaburzenia serca	1		1	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1		1	
Zaburzenia ucha i błędnika	1		1	
Zaburzenia endokrynologiczne	1		1	
Zaburzenia oka	1		1	
Zaburzenia żołądka i jelit	1		1	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1		1	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1		1	
Infekcje i infestacje	1		1	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1		1	



	Pacjenci w wieku 0-1	Pacjenci w wieku 2-24
	miesiąć	miesiące
	n	n
Badania diagnostyczne	█	█
Zaburzenia metaboliczne i związane z odżywianiem	█	█
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	█	█
Nowotwory	█	█
Zaburzenia układu nerwowego	█	█
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	█	█
Zaburzenia psychiczne	█	█
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	█	█
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	█	█
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	█	█
Procedury chirurgiczne i in.	█	█
Zaburzenia naczyniowe	█	█

4.2.5.3 Amerykańska agencja ds. żywności i leków

Raporty FDA, oparte na doświadczeniach ponad █ pacjentów, którzy otrzymali w sumie ponad █ miliony dawek preparatu Synagis®, informują o rzadkich (>1/10 000, <1/1000) ciężkich reakcjach nadwrażliwości, mogących objawiać się: dusznością, sinicą, niewydolnością oddechową, pokrzywką, świądem, obrzękiem naczyniowym i hipotonią. Obserwowano również bardzo rzadkie (< 1/100 000 pacjentów) przypadki reakcji anafilaktycznych, w tym zakończone zgonem, po pierwszej oraz po kolejnej ekspozycji na paliwizumab.⁴⁹

5 OGRANICZENIA ANALIZY

[Redacted text block containing the main body of the analysis limitations section]

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w celu identyfikacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną. Przegląd objął takie bazy jak MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. [REDACTED]

W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu wobec placebo [REDACTED] oraz jedno badanie I/II fazy [REDACTED] włączone do analizy bezpieczeństwa.

Do badania [REDACTED] kwalifikowano dzieci urodzone [REDACTED] i w wieku do [REDACTED] miesiąca lub dzieci do [REDACTED] miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej wymagającej leczenia, w ciągu [REDACTED] miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania. Próbę kliniczną prowadzono przez jeden sezon zakażeń RSV. Badanie uwzględnione w analizie bezpieczeństwa również dotyczyło populacji niemowląt z PBD i urodzonych [REDACTED] Hbd i w wieku do [REDACTED] miesiąca.

We włączonym badaniu klinicznym ocenianymi punktami końcowymi były częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV, konieczność pobytu i całkowita liczba dni na oddziale intensywnej opieki, związana z zakażeniem RSV, konieczność i całkowita liczba dni wentylacji mechanicznej, związanej z zakażeniem RSV, częstości wystąpienia zapalenia ucha środkowego. W obu badaniach przeprowadzono analizę bezpieczeństwa paliwizumabu.

6.2 Wyniki badań pierwotnych

Comiesięczne profilaktyczne podania paliwizumabu wiązały się z 55% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (95%CI: 38-72%; $p < 0,0001$).

Analiza podgrup pod względem występowania BPD wykazała, że w trakcie 150 dni obserwacji odnotowano wyższą częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (9,6%) w porównaniu z wcześniakami (3,8%). Comiesięczne podania paliwizumabu w podgrupie dzieci z BPD wiązały się z 39% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (95%CI: 20-58%; $p = 0,038$) w porównaniu z brakiem profilaktyki. W podgrupie dzieci bez BPD redukcja ta była wyższa i wyniosła 78% (95%CI: 66-90%; $p < 0,001$).

Analiza drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego potwierdziła wpływ profilaktyki paliwizumabem na redukcję dni hospitalizacji, dni tlenoterapii oraz dni pobytu w oddziale intensywnej terapii, przypadających na 100 pacjentów. Efekt ten wynikał w znacznej mierze z ograniczenia ogólnej częstości hospitalizacji. Podawanie paliwizumabu wiązało się z 57% redukcją pobytu w oddziale intensywnej opieki (95%CI: 10-79%; $p = 0,026$). Badanie kliniczne nie daje podstaw do stwierdzenia, że infekcja RSV przebiega łagodniej u hospitalizowanych pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę paliwizumabem, w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Pod względem bezpieczeństwa terapii paliwizumab jest dobrze tolerowany. Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z 18% redukcją wystąpienia zapalenia spojówek (95%CI: 6; 27; $p = 0,004$). Jedyne zdarzenie niepożądane występujące istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab dotyczyło nieżyty nosa (RRR=-23; 95%CI: -48; -2; $p = 0,024$).

6.3 Wyniki innych analiz

Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS przy pomocy paliwizumabu, odnaleziono 14 badań wtórnych, z których 10 spełniało kryteria włączenia. Wśród zakwalifikowanych 10 przeglądów systematycznych, jedno odnaleziono nie w toku przeszukiwania baz danych a w piśmiennictwie innego włączonego do niniejszej analizy. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych uwzględnili badania zidentyfikowane w niniejszym raporcie tj. badanie [REDACTED] oraz badanie włączone do analizy bezpieczeństwa – [REDACTED]. Opracowanie [REDACTED] było aktualizacją przeglądu opracowanego w [REDACTED] roku [REDACTED] przy czym, jego autorzy nie zidentyfikowali żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych stwierdzono, że paliwizumab w porównaniu z placebo redukuje częstość hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, co wykazano

[Redacted text block]

i bezpieczny.

6.5 Siła dowodów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2001.



7 PODSUMOWANIE I WNIOSKI

7.1 Wnioski z przeglądu badań wtórnych

Do dnia 31.07.2012 zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności profilaktyki zakażeń RSV przy zastosowaniu paliwizumabu w populacji dzieci z BPD. Wnioski z włączonych opracowań opierały się na wynikach jednego dużego randomizowanego badania klinicznego III fazy (IMpact-RSV) oraz badania fazy I/II (Subramanian 1998), dotyczących analizowanej populacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


7.2 Wnioski z przeglądu badań pierwotnych


Do dnia 31.07.2012 zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń RSV przy zastosowaniu paliwizumabu w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną [REDACTED]. Ponadto do przeglądu bezpieczeństwa włączono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, oceniające tylko bezpieczeństwo takiego postępowania [REDACTED].

W badaniu [REDACTED] oceniano skuteczność profilaktyki paliwizumabem w grupie dzieci urodzonych ≤ 35 Hbd, w wieku do 6. miesiąca oraz w grupie dzieci do 24. miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej wymagającej leczenia, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania.

Badanie III fazy potwierdziło wysoką skuteczność profilaktyki paliwizumabem w redukcji częstości hospitalizacji związanych z infekcją RSV w grupach dzieci wysokiego ryzyka: RRR= 55% ($p < 0,001$; ARR=5,8%) w całkowitej populacji pacjentów oraz w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną: RRR=39%, 95%CI: 20-58; $p=0,038$).

Analiza drugorzędowych punktów końcowych badań klinicznych potwierdziła wpływ profilaktyki paliwizumabem na redukcję dni hospitalizacji, dni tlenoterapii oraz dni pobytu na oddziale intensywnej terapii, związanych z zakażeniem RSV, przypadających na 100 pacjentów. Efekt ten wynikał w znacznej mierze z ograniczenia ogólnej częstości hospitalizacji RSV. Badania kliniczne nie dają podstaw do stwierdzenia, że infekcja RSV przebiega łagodniej u hospitalizowanych pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę paliwizumabem w porównaniu z otrzymującymi placebo.



Paliwizumab był lekiem dobrze tolerowanym w badaniach klinicznych, co potwierdziła analiza bezpieczeństwa wyników badania  oraz przeprowadzona metaanaliza. Raporty FDA, oparte na doświadczeniach ponad 400 000 pacjentów, którzy otrzymali w sumie ponad 2 miliony dawek preparatu Synagis®, informują o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.

W Tab. 24 przedstawia wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁵³

Tab. 24 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁵³

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Paliwizumab	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Paliwizumab	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Sy-nagis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2012.

■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

■	████████	██████
■	██████████	████████
■	██	████████
■	████████████████████	████████
■	██████████	████████
■	██████████	■



8.5 Opracowania wtórne spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa, włączone do raportu.

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	■



8.6 Zestawienie odrzuconych opracowań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



■	■	■
---	---	---

Badanie zakwalifikowane do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV:

Grimaldi 2007⁵⁴



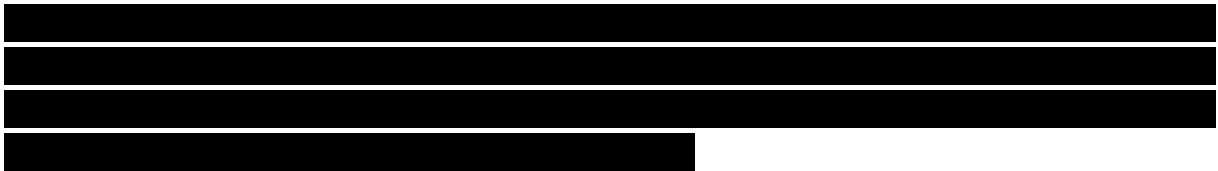
Grupo de Hospitales Benazuza 2002⁵⁵



Henckel 2004⁵⁶

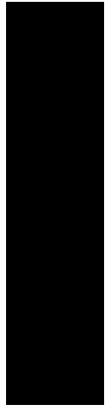








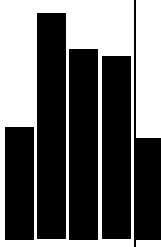
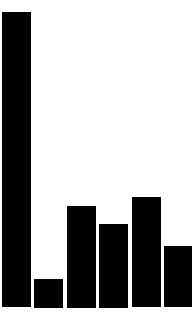


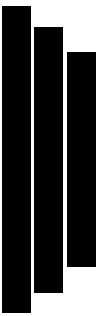



Oh 2002⁵⁷



Pedraz 2003⁵⁸





Tab. 30 Lista publikacji, które w wyniku przeglądu pełnych tekstów nie zostały włączone do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV, wraz z przyczynami odrzucenia (w kolejności alfabetycznej).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8.10 Badania kliniczne w toku dotyczące paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

Tytuł badania:	Palivizumab for Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Russian Children
Nr ident.:	NCT01006629
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01006629
Sponsor:	Abbott
Interwencje:	palivizumab
Początek badania:	Listopad 2009*

Tytuł badania:	Study of MEDI-524 (Numax), for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease in High-Risk Children
Nr ident.:	NCT00129766
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00129766
Sponsor:	MedImmune LLC
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• Palivizumab• MEDI-524
Początek badania:	Październik 2009**

* Badanie zostało zakończone (brak grupy kontrolnej dla paliwizumabu wyklucza zakwalifikowanie do niniejszego raportu).

** Badanie zostało zakończone, jednak nie podano wyników badania.



8.11 Skala Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI)

- 0 – bez choroby/zakażenia dróg oddechowych,
- 1 – choroba/zakażenie górnych dróg oddechowych
- 2 – łagodna choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 3 – umiarkowana choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 4 - ciężka choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 5 – konieczność wentylacji mechanicznej

Opracowano na podstawie:

PREVENT Study Group.

Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis.

Pediatrics. 1997;99:93-9.

8.12 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.



8.13 Kryteria oceny według GRADE

Jakość badań				
	■	■	■	■
	■		■	■

Ograniczenia metody badań			
	■	■	■
■	■	■	■

Spójność wyników z różnych badań		
	■	■
■	■	■

Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową			
	■	■	■
■		■	■

Dodatkowe czynniki							
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■							
■							
■							

Jakość dowodów ogółem	
■	■
■	■
■	■
■	■

Waga punktu końcowego	
■	■
■	■
■	■

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.

8.14 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu		Czas obserwacji (tygodnie)	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jada	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Kod badania		Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

Badanie	Interwencja	Wiek (lata), n	Rasa biała n	Czas od menopauzy (lata)	Stan ogólny wg skali ECOG	Czas trwania pierwszego okresu bez choroby nowotworowej	Zajęcie chłonnych węzłów n	Liczba zajętych lokalizacji n	Dominująca choroba nowotworowej n	lokalizacja nowotworowej n	Typ n	histologiczny

Kod badania		Pierwszorzędowe punkty końcowe		Drugorzędowe punkty końcowe	



Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny		Interwencja 1		Interwencja 2		Istotność statystyczna	
	n	N	n	N	n	N	n	N

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1		Interwencja 2		Istotność statystyczna
		śr./m. (dni)	SD	śr./m. (dni)	SD	

Badanie	Działanie niepożądane		Interwencja 1		Interwencja 2		Istotność statystyczna	
	n	N	n	N	n	N	n	N

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	21
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	25
Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i raportów HTA.....	29
Tab. 4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego według skali Jadad.....	36
Tab. 5 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	38
Tab. 6 Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych włączonych do opracowania.....	39
Tab. 7 Szczegóły dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania Impact-RSV.....	42
Tab. 8 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, według publikacji Pediatrics 1998.....	43
Tab. 9 Częstość złożonego punktu końcowego: hospitalizacja z powodu zakażenia RSV lub zgon pacjenta, w badaniu Impact-RSV, według FDA.....	43
Tab. 10 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, w zależności od lokalizacji ośrodków.....	43
Tab. 11 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, w zależności od wyjściowego rozpoznania.....	44
Tab. 12 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w badaniu Impact-RSV.....	46
Tab. 13 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: pobyt na oddziale intensywnej opieki oraz konieczność wentylacji mechanicznej w przebiegu hospitalizacji związanej z RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	47
Tab. 14 Przebieg hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (według analizy przeprowadzonej przez FDA).....	47
Tab. 15 Informacje o przebiegu hospitalizacji u ośmiu dzieci, które wymagały przedłużonego pobytu szpitalnego (15 dni i więcej; źródło: FDA).....	47
Tab. 16 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu Impact-RSV, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem wszystkich zgonów.....	49
Tab. 17 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu Impact-RSV, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem jedynie zgonów w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.....	49
Tab. 18 Częstość hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniami RSV, w badaniu Impact-RSV.....	50
Tab. 19 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: hospitalizacja niezwiązana z zakażeniami RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	51
Tab. 20 Częstość zapaleń ucha środkowego wśród pacjentów badania Impact-RSV.....	51
Tab. 21 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: pacjenci z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	52
Tab. 22 Podsumowanie działań niepożądanych paliwizumabu w porównaniu z placebo w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą.....	53

Tab. 23 Zgromadzone do czerwca 2012 r. informacje o wystąpieniach potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paliwizumabu – EudraVigilance.....	57
Tab. 24 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.	67
Tab. 25 Ocena jakości wg Jadad oraz punkty końcowe i kryteria wyłączenia w badaniu IMPact-RSV.....	74
Tab. 26 Ocena jakości wg Jadad oraz punkty końcowe i kryteria wyłączenia w badaniu Submanian 1998.....	75
Tab. 27 Metodyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RVS.	77
Tab. 28 Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wywoływanych przez wirus RS oraz liczba rezultatów wyszukiwania w bazie Medline (PubMed), na dzień 02.08.2012.....	83
Tab. 29 Podsumowanie danych o efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w populacji niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (badania uporządkowane w kolejności alfabetycznej).....	85
Tab. 30 Lista publikacji, które w wyniku przeglądu pełnych tekstów nie zostały włączone do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV, wraz z przyczynami odrzucenia (w kolejności alfabetycznej).....	87


SPIS RYCIN




Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS (diagram QUOROM).....	35
Ryc. 2 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: ryzyko względne.....	56
Ryc. 3 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: różnica ryzyka.....	56
Ryc. 4 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: ryzyko względne.....	56
Ryc. 5 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: różnica ryzyka.....	57





PIŚMIENNICTWO


- 1 




























[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Analiza kliniczna



Warszawa

Sierpień 2012



Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Abbott Laboratories Poland sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	10
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	12
1.1 Populacja.....	12
1.1.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
1.1.2 Epidemiologia	12
1.1.3 Patogeneza zakażeń wirusem RS	13
1.1.4 Przebieg naturalny zakażenia wirusem RS	14
1.1.5 Rokowanie.....	14
1.1.6 Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus RS.....	14
1.1.7 Profilaktyka zakażeń RSV.....	15
1.1.8 Aktualne wytyczne praktyki klinicznej.....	16
1.2 Interwencja – paliwizumab (Synagis®)	16
1.2.1 Mechanizm działania	17
1.2.2 Właściwości farmakokinetyczne	17
1.2.3 Wskazania rejestracyjne leku.....	17
1.2.4 Dawkowanie i sposób podawania	17
1.2.5 Działania niepożądane	18
1.3 Inne leki stosowane w profilaktyce infekcji RSV i dotychczasowe finansowanie..	18
2 CEL RAPORTU	21
3 METODYKA	22
3.1 Strategia wyszukiwania badań	22
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	23
3.3 Kryteria wykluczenia badań	24
3.4 Strategia ekstrakcji danych	24
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	25
3.6 Metody syntezy danych	26

4	WYNIKI	28
4.1	Wyniki przeglądu badań wtórnych	28
4.1.1	Przeglądy systematyczne i metaanalizy	28
4.1.2	Wytyczne praktyki klinicznej	34
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	34
4.2.1	Jakość dostępnych badań	36
4.2.2	Charakterystyka badania IMPact-RSV.....	40
4.2.3	Skuteczność paliwizumabu w porównaniu z placebo	42
4.2.3.1	Pierwszorzędowy punkt końcowy - częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	42
4.2.3.2	Drugorzędowe punkty końcowe.....	45
4.2.3.2.1	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV	45
4.2.3.2.2	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniem RSV.....	49
4.2.3.2.3	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące częstości zapaleń ucha środkowego	51
4.2.4	Bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo.....	52
4.2.4.1	Bezpieczeństwo paliwizumabu w badaniach klinicznych	52
4.2.4.2	Metaanaliza bezpieczeństwa paliwizumabu w badaniach klinicznych	56
4.2.5	Doniesienia o bezpieczeństwie paliwizumabu z okresu po rejestracji leku ...	57
4.2.5.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.....	57
4.2.5.2	Europejska Agencja Leków.....	57
4.2.5.3	Amerykańska agencja ds. żywności i leków.....	58
5	OGRANICZENIA ANALIZY	59
6	DYSKUSJA	60
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	60
6.2	Wyniki badań pierwotnych	61
6.3	Wyniki innych analiz.....	61
6.4	Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych	62
6.5	Siła dowodów.....	63

7	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	65
7.1	Wnioski z przeglądu badań wtórnych	65
7.2	Wnioski z przeglądu badań pierwotnych	65
8	ANEKS	70
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2012.	70
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie EMBASE na dzień 31.07.2012.	72
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie Cochrane na dzień 31.07.2012.	73
8.4	Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV	74
8.5	Opracowania wtórne spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa, włączone do raportu.	78
8.6	Zestawienie odrzuconych opracowań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	80
8.7	Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV	81
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	82
8.9	Przegląd efektywności praktycznej paliwizumabu	83
8.10	Badania kliniczne w toku dotyczące paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)	89
8.11	Skala Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI)	90
8.12	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	91
8.13	Kryteria oceny według GRADE	92
8.14	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	94
	SPIS TABEL	97
	SPIS RYCIN	99
	PIŚMIENNICTWO	100

SKRÓTY I AKRONIMY

AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>)
BPD	dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. <i>bronchopulmonary dysplasia</i>), zwana obecnie przewlekłą chorobą płuc
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Hbd	tydzień ciąży
IQ	przedział międzykwartylowy
NNH	liczba chorych, których trzeba leczyć aby uzyskać dodatkowe powikłanie (ang. <i>number needed-to-harm</i>)
NNT	liczba chorych, których trzeba leczyć aby uzyskać dodatkową jednostkę efektu (ang. <i>number needed-to-treat</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	względna redukcja ryzyka (ang. <i>relative risk reduction</i>)
RSV	wirus RS (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)



STRESZCZENIE

■

[Redacted text block]

■

[Redacted text block]

■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

SŁOWA KLUCZOWE

Synagis®, paliwizumab, zakażenia wirusem RS, dysplazja oskrzelowo-płucna

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Wirus RS jest dominującym czynnikiem etiologicznym poważnych zakażeń dolnych dróg oddechowych u niemowląt i małych dzieci.¹ Niemal [REDACTED] dzieci ulega zakażeniu wirusem RS przed ukończeniem 2. roku życia, ze szczytem zachorowań przypadającym na okres od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia [REDACTED]
[REDACTED]

Zakażenie wirusem RS cechuje się różnorodnym przebiegiem: od łagodnych objawów nieżyty górnych dróg oddechowych i zapalenia ucha środkowego, aż po zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików - dwie ostatnie jednostki chorobowe charakteryzują się ciężkim przebiegiem i istotną śmiertelnością. Leczenie zakażeń w postaci łagodnej choroby górnych dróg oddechowych może być prowadzone w domu, dziecko wymaga jednak stałej kontroli stanu nawodnienia oraz obserwacji jakości oddychania. Jednakże w przypadku objawów klinicznych wskazujących na ciężki przebieg choroby, a także wobec występujących czynników ryzyka: wcześniactwa, dysplazji oskrzelowo-płucnej, mukowiscydozy, niedoborów odporności, wrodzonych istotnych hemodynamicznie wad serca, czy wieku poniżej 3. miesiąca życia istnieje konieczność hospitalizacji.^{2,3,4}

1.1.2 Epidemiologia

Brak jest dokładnych danych na temat epidemiologii zakażeń RSV w populacji polskiej.

Według danych NFZ – statystyka JGP, grupa D18 zapalenie płuc nietypowe, wirusowe – liczba hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego wirusem RS (kod ICD 10: J12.1) wyniosła⁵:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ze względu na to, że infekcje RSV o ciężkim przebiegu, które wymagają hospitalizacji są związane z występowaniem BPD, wczesnym wiekiem urodzeniowym i metrykalnym, można założyć, że przytoczone wyżej dane dotyczą przede wszystkim niemowląt, u których te czynniki ryzyka występują. Należy zauważyć, że liczba hospitalizacji nie musi odpowiadać liczbie chorych hospitalizowanych z powodu infekcji RSV w ciągu danego roku kalendarzowego, który obejmuje dwa sezony infekcji RSV. Stąd, dostępne da-

ne nie pozwalają na oszacowanie chorobowości ani wskaźnika rocznej zapadalności na infekcje dolnych dróg oddechowych wywołane wirusem RS w Polsce.

Informacje zawarte w Programie Lekowym na rok 2012⁶ mówią o częstotliwości BPD rozpoznawanej wg nowej definicji (stwierdzenie tlenozależności w 28. dobie życia), którą szacuje się na 77% niemowląt w wieku urodzeniowym <32. tygodnia i z urodzeniową masą ciała do 1 kg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W USA kilkaset niemowląt umiera rocznie z powodu zakażenia wirusem RS, a kolejnych kilka tysięcy w konsekwencji powikłań z nim związanych. RSV został uznany za najczęstszy wirusowy czynnik odpowiedzialny za zgony dzieci poniżej 5. roku życia, a w szczególności niemowląt.^{8,9,10}

1.1.3 Patogeneza zakażeń wirusem RS

RSV należy do Pneumowirusów z rodziny Paramyxoviridae, posiada materiał genetyczny upakowany w pojedynczej nici RNA. Wirus charakteryzuje się dużą zakaźnością, a drogi jego przenoszenia to droga kropelkowa, kontakt bezpośredni i zakażone przedmioty. Źródłem zakażenia dla niemowląt i małych dzieci są najczęściej członkowie rodziny – starsze rodzeństwo i dorośli z objawami nieżytu górnych dróg oddechowych. Okres wylęgania zakażenia RSV wynosi 5-8 dni, okres zakaźności – 1-21 dni, ale u niemowląt i osób z upośledzoną odpornością – nawet ponad 6 tygodni.¹¹

Dla zakażeń wirusem RS charakterystyczna jest sezonowość – najwięcej zachorowań w krajach o klimacie umiarkowanym występuje w okresie od listopada do kwietnia.

W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają przeciwciała wydzielnicze, przeciwciała surowicze, limfocyty cytotoksyczne oraz przeciwciała matczyne. Szczególną wrażliwość wcześniaków na zakażenie RSV tłumaczy się niedoborem przeciwciał anty-RSV pochodzenia matczynego, które przechodzą do płodu w ostatnich tygodniach ciąży. Skrócenie czasu trwania ciąży powoduje niedobór przeciwciał u noworodka.⁴

1.1.4 Przebieg naturalny zakażenia wirusem RS

Przebieg zakażenia wirusem RS jest różny w zależności od wieku chorego i obecności współistniejących czynników ryzyka. U dorosłych i dzieci starszych zakażenie cechuje się łagodnym przebiegiem z obecnością objawów nieżytowych górnych dróg oddechowych (kaszel o niewielkim nasileniu, katar i stan podgorączkowy). Natomiast u około 40% dzieci młodszych (zwłaszcza u noworodków i niemowląt), zwykle po 1-3 dniach od początku choroby, zakażenie rozprzestrzenia się na dolne drogi oddechowe. Jest to związane z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego typowego dla tego okresu rozwojowego. Szybko dochodzi do pogorszenia stanu ogólnego chorego. U dzieci pojawiają się objawy zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia śródmiąższowego płuc. Obserwuje się u nich zmiany zachowania (początkowo niepokój, pobudzenie, później, w wyniku niedotlenienia, wyczerpanie), oddech staje się przyśpieszony, świszczący (ang. *wheezing*), narasta duszność i tachykardia, pojawia się sinica. U dzieci w pierwszym półroczu życia, szczególnie u wcześniaków, występują okresy bezdechów, ponadto zwiększa się tendencja do wymiotów, co najczęściej wynika z nasilenia refluksu żołądkowo-przełykowego.^{11,4} W trakcie postępu choroby może dochodzić do powstania odmy opłucnowej, śródpiersiowej oraz nagromadzenia się znacznych ilości powietrza w worku osierdziowym. Nie tylko niewydolność oddechowa, ale również gwałtownie narastająca tamponada serca może być przyczyną zgonu, zwłaszcza u noworodków.¹² Taki ciężki przebieg choroby występuje przede wszystkim w grupach zwiększonego ryzyka, obejmujących: niemowlęta urodzone przedwcześnie, niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc, dzieci z wrodzoną wadą serca, mukowiscydozą oraz osoby z zaburzeniami odporności.³

1.1.5 Rokowanie

Wirus RS jest odpowiedzialny za blisko [REDACTED] hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzelików oraz [REDACTED] hospitalizacji z powodu zapaleń płuc. Około [REDACTED] niemowląt hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS to dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży. Według kanadyjskich statystyk od [REDACTED] do [REDACTED] hospitalizowanych wymaga opieki w warunkach oddziału intensywnej terapii, z czego [REDACTED] musi być wentylowanych mechanicznie.¹³ W krajach rozwiniętych śmiertelność wśród dzieci z grup wysokiego ryzyka zakażonych RSV oceniana jest na [REDACTED]

1.1.6 Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus RS

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus RS stosuje się przede wszystkim leczenie objawowe i właściwą pielęgnację chorego. Pacjenci wymagają stałej obserwacji stanu nawodnienia, stopnia nasilenia duszności. U niektórych konieczne jest stałe monitorowanie podstawowych czynności życiowych w warunkach szpitalnych.

Niemowlęta z grup ryzyka chorujące na zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc zwykle wymagają nawodnienia dożylnego oraz żywienia pokarmem zagęszczonym lub przez sondę dożołądkową, natomiast u ciężko chorych dzieci odżywianie prowadzone jest drogą pozajelitową. Okresowo może być konieczna podaż tlenu. W przypadku niedotlenienia nie reagującego na podawanie tlenu konieczna jest intubacja i zastosowanie mechanicznej wentylacji w warunkach oddziału intensywnej terapii.

W leczeniu objawowym stosowane są leki z grupy bronchodilatatorów, chociaż ostatnie badania donoszą o braku skuteczności stosowania tych leków.¹⁵ Dotychczasowe badania nie potwierdzają również korzystnego wpływu kortykosterydów na przebieg choroby, natomiast wg niektórych wydłużają czas uwalniania wirusa.⁴ Do leczenia dzieci z umiarkowaną nasiloną infekcją można włączyć immunoglobuliny dożylnie. Podawanie immunoglobulin może przyczynić się do lepszego utlenowania krwi, nie skraca jednak czasu hospitalizacji.¹⁶

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto objawowo stosuje się leki rozszerzające oskrzela i glikokortykosteroidy.

1.1.7 Profilaktyka zakażeń RSV

W związku z brakiem skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, jedynym sposobem zapobiegania poważnym konsekwencjom infekcji RSV jest stosowanie profilaktyki.¹⁷ Profilaktyka zakażeń RSV w krajach zindustrializowanych została wyróżniona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako jeden z priorytetów Światowego programu szczepień.¹⁸ Pomimo ponad 25 lat prac nad szczepionką przeciwko RSV, nie udało się uzyskać skutecznej formy immunizacji czynnej.

Ponieważ brak jest skutecznego leczenia przyczynowego i efektywnej metody szczepienia, pozostają inne metody profilaktyki zakażenia RSV. Celami profilaktyki są (1) prewencja zakażenia u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, urodzonych o czasie oraz (2) prewencja zakażenia u niemowląt z grup wysokiego ryzyka. Ponieważ wirus RS przenoszony jest przez bliski kontakt lub kontakt z zakażonymi wydzielinami, kluczem do zapobiegania zakażeniu RSV u zdrowych niemowląt urodzonych o czasie, które nie ukończyły 6. miesiąca życia jest higiena rąk oraz unikanie skupisk ludzkich w okresie trwania sezonu zakażeń RSV. Do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia należą dzieci: przedwcześnie urodzone, z dysplazją oskrzelowo-płucną, niedoborami odporności i istotnymi hemodynamicznie wadami serca. Wśród dzieci z grupy wysokiego ryzyka jedyną efektywną, dostępną formę profilaktyki stanowi immunizacja bierna poprzez dostarczenie do organizmu przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi RS.¹⁹ Zastosowanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, gdyż zawarty

w niej poziom swoistych przeciwciał przeciw RSV jest zbyt niski. Możliwość skutecznej profilaktyki dały preparaty zawierające hiperimmunizowane globuliny przeciw RSV (RSV-IGIV) oraz humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-RSV (paliwizumab).⁴

1.1.8 Aktualne wytyczne praktyki klinicznej

W 2005 roku ukazały się zmodyfikowane zalecenia dotyczące zapobiegania rozwojowi zakażeń wirusem RS w polskiej populacji dzieci z grup wysokiego ryzyka. Zespół, składający się z Konsultantów Krajowych w dziedzinie: Pediatrii, Neonatologii oraz Kardiologii Dziecięcej, a także Prezesów Towarzystw: Neonatologicznego oraz Wakcynologii, bezwzględnie zalecił stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-RSV (paliwizumabu; Synagis®) w wybranych grupach dzieci w 1. roku życia.²⁰

W 2009 roku wydano aktualizację wytycznych opracowanych przez American Academy of Pediatrics (AAP)²¹ dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS. Wytyczne zalecają profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca, dysplazją oskrzelowo-płucną oraz urodzonych przed 32 tygodniem ciąży.

1.2 Interwencja - paliwizumab (Synagis®)

Opis paliwizumabu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Synagis®.²²

Nazwa międzynarodowa	Paliwizumab
Nazwa handlowa	Synagis®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Immunoglobuliny J06BB16
Postać	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwani
Dawka	15 mg/kg mc.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/99/117/001
Podmiot odpowiedzialny	Abbott Laboratories Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL Wielka Brytania

1.2.1 Mechanizm działania

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do immunoglobulin klasy IgG1κ. Jego działanie jest skierowane przeciwko epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). Produkowane jest metodami inżynierii genetycznej. Składa się w 95% z sekwencji ludzkich, a w 5% - z mysich przeciwciał; o masie cząsteczkowej około 148 tys. D.

U zwierząt lek w stężeniu 30 µg/ml surowicy hamuje replikację RSV w 99%. Podawany dzieciom o zwiększonym ryzyku zakażenia, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu infekcji RSV, nie wpływając na ciężkość przebiegu zakażenia RSV.

1.2.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne leku są zbliżone do wykazywanych przez immunoglobuliny IgG1. U dzieci $t_{1/2}$ wynosi 20 dni. Podawanie leku w dawce 15 mg/kg mc. co 30 dni powoduje wystąpienie stężeń w surowicy po 1., 2., 3. i 4. podaniu wynoszących odpowiednio 40 µg/ml, 60 µg/ml, 70 µg/ml i 70 µg/ml. U dzieci z wadą serca stężenie wynosi 55 µg/ml po 1. wstrzyknięciu i 90 µg/ml po 4. wstrzyknięciu. U dzieci poddanych operacji serca z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego stężenie paliwizumabu zmniejszało się z ok. 100 µg/ml do ok. 40 µg/ml.

1.2.3 Wskazania rejestracyjne leku

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji, wywołanej przez wirus RS u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez wirus RS, tzn. u:

- wcześniaków urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej, w wieku poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zachorowań wywoływanych wirusem RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia, które wymagały leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w przebiegu ostatnich 6 miesięcy,
- u niemowląt poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

1.2.4 Dawkowanie i sposób podawania

Paliwizumab podaje się domięśniowo w przednio-boczną część uda w dawce 15 mg/kg mc., raz w miesiącu w okresie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Zaleca się podanie jednej dawki przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych operacjom na otwartym sercu z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego zaleca się podanie leku jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Nie zaleca się rutynowego podawania w miesiąc pośladkowy.

1.2.5 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych profilaktycznego zastosowania produktu u dzieci były podobne w grupach otrzymujących placebo i paliwizumab.

Częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$) działania niepożądane paliwizumabu obejmują: nerwowość, gorączkę, odczyn w miejscu wstrzyknięcia. Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $<1/100$): zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusowe, leukopenię, nieżyt nosa, kaszel, świszczący oddech, biegunkę, wymioty, wysypkę, ból w miejscu podania, zwiększenie aktywności ASPAT, ALAT, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby.²³

Od dnia pierwszej rejestracji zastosowano około 6 miliona ampułek paliwizumabu u ponad 1 miliona pacjentów. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) informowano o bezdechu, bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) – o przypadkach anafilaksji lub pokrzywki. Bardzo rzadko obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości po pierwszym lub powtórny podaniu leku, wyjątkowo rzadko ($<1/100\ 000$ leczonych) odnotowywano reakcję anafilaktyczną po powtórny podaniu paliwizumabu.

U ok. 1% leczonych pojawiały się przeciwciała przeciw paliwizumabowi; ich miano było małe, zjawisko miało charakter przejściowy i nie ma ono znaczenia klinicznego. Nie stwierdzono szkodliwego działania leku po przedawkowaniu (do 22,27 mg/kg mc.).

1.3 Inne leki stosowane w profilaktyce infekcji RSV i dotychczasowe finansowanie

Paliwizumab jest jedynym lekiem, zarejestrowanym w Polsce stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV.

W 2009 roku AOTM wydało pozytywną rekomendację w sprawie zasadności zakwalifikowania paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS jako świadczenia gwarantowanego. Rekomendowano finansowanie świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego dla populacji niemowląt z BPD, które nie ukończyły 3 miesiąca życia i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z BPD, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tyg.²⁴

Obecnie paliwizumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego – Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną).⁶ Kryteriami włączenia do programu jest występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej definiowanej jako:

- tlenoterapia ze stężeniem > 21 % do co najmniej 28. doby życia oraz spełnienie dodatkowych kryteriów:
 - nieukończony 3. miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS (data urodzenia od 1 sierpnia do zakończenia sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia, lub
 - nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS (data urodzenia od 1 maja do zakończenia sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 28 tygodnia.

W Stanach Zjednoczonych pewną formę alternatywy może stanowić poprzednik paliwizumabu – dożylna immunoglobulina anty-RSV: RSV-IGIV (RespiGam®), wytwarzana przez tego samego producenta co paliwizumab – MedImmune Inc. RespiGam® stanowi skoncentrowany preparat poliklonalnych przeciwciał neutralizujących RSV, otrzymywanych z surowicy zdrowych dorosłych ludzi. Comiesięczne dożylnie wlewy RSV-IGIV w znaczącym, choć mniejszym niż paliwizumab stopniu, zmniejszyły ryzyko hospitalizacji wcześniaków z powodu infekcji wywołanej wirusem RS (badanie PREVENT 1997).²⁵ Stosowanie RespiGam® jako produktu krwiopochodnego wiąże się z ryzykiem przeniesienia patogenów krwiopochodnych. Jego duża lepkość i związana z tym konieczność podawania wraz z dużymi ilościami płynów, wpływa na znaczne obciążenie płynowe organizmu i ryzyko przewodnienia.²⁶ Lek jest podawany w dożylnym wlewie trwającym od 2 do 4 godzin, co ogranicza możliwości jego stosowania u niemowląt.²⁷ Wraz z wprowadzeniem paliwizumabu, użycie RespiGam® dramatycznie spadło.²⁸

Obecnie prowadzone są badania nad nowymi produktami, które mogłyby mieć zastosowanie zarówno w czynnej, jak i biernej profilaktyce zakażeń RSV. Dotychczasowe próby stworzenia szczepionki przeciw wirusowi RS okazały się nieskuteczne. Jeżeli chodzi o profilaktykę bierną, substancja pod nazwą MEDI-524, motavizumab (MedImmune Inc.) nie posiada rejestracji EMA.²⁹





3 METODYKA

Przeгляд systematyczny realizowano według szczegółowych ustaleń protokołu, które opisano w kolejnych podrozdziałach.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących Synagis® oraz wytycznych praktyki klinicznej w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną:

- MEDLINE (PubMed): 1966 -31.07.2012,
- EMBASE: 1980 -31.07.2012,
- Cochrane Library: do 31.07.2012.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

Metoda badania:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rodzaj interwencji:

[REDACTED]

[REDACTED]



Porównanie:



Punkty końcowe



Stan publikacji:



Ograniczenia językowe:



3.3 Kryteria wykluczenia badań

Metodyka badania:

badania kliniczne bez randomizacji,
listy do redakcji,
opisy przypadków,
artykuły przeglądowe i pogładowe.

Punkty końcowe:

doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych.

Stan publikacji

badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),
raporty badań klinicznych,
badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.12)³⁰. Prace oceniano także pod kątem:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (Tab. 2).

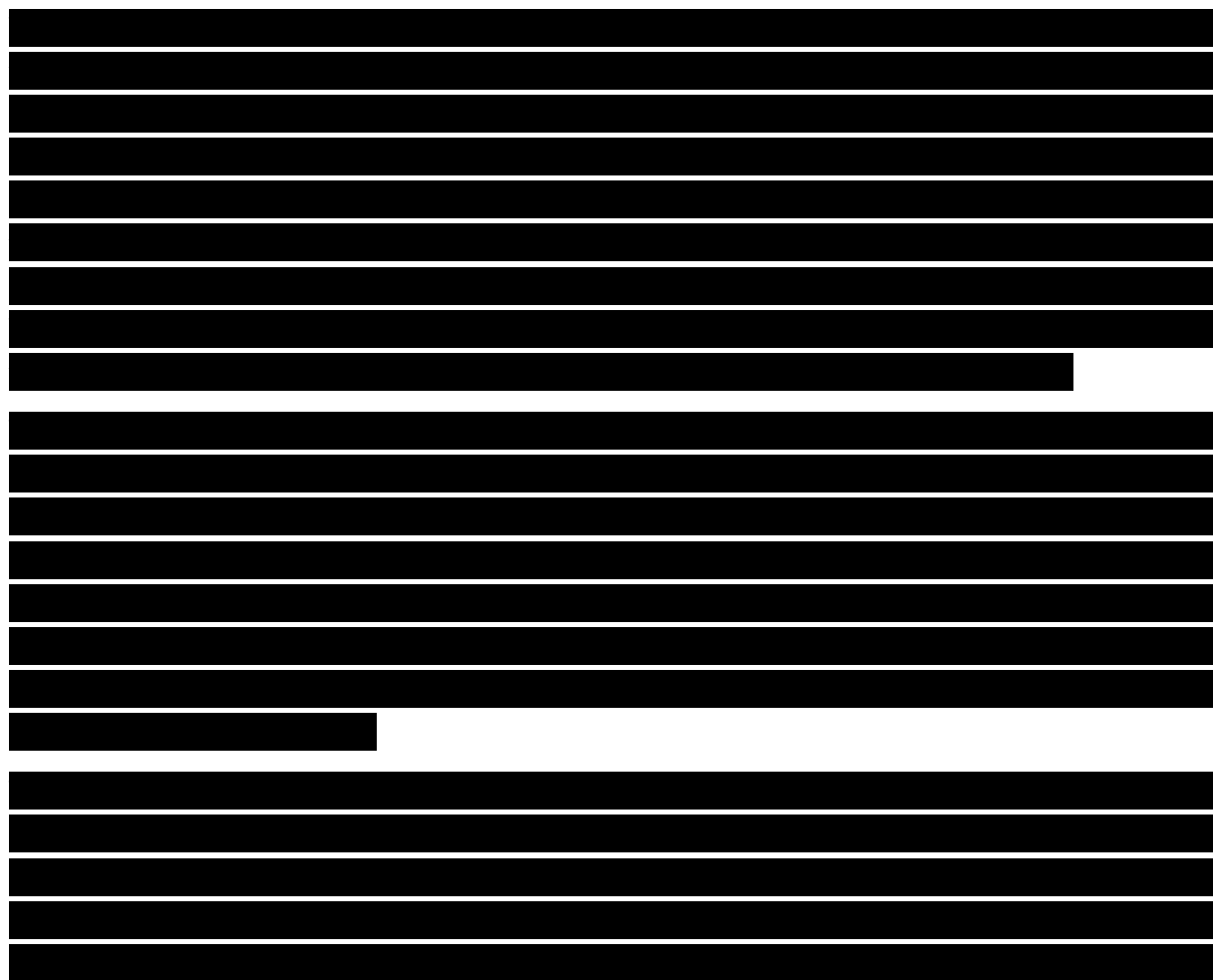
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.



Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych





4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS za pomocą paliwizumabu odnaleziono 14 badań, z których ■ spełniało kryteria włączenia.

Wśród zakwalifikowanych badań wtórnych, znalazło się ■ przeglądów systematycznych

■. Jeden przegląd systematyczny ■⁴² odnaleziono w referencji przeglądu ■ (podsumowanie włączonych publikacji badań wtórnych zestawiono w aneksie 8.5.)

Wszystkie opracowania dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS. Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań wtórnych.

Podsumowanie odrzuconych publikacji badań wtórnych, wraz z powodem odrzucenia, przedstawiono w aneksie 8.6.

Do przeglądu włączono również odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przygotowane przez 2 organizacje.

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

Wszystkie odnalezione opracowania wtórne dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS. Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych opracowań (Tab. 3).

Wśród zakwalifikowanych badań wtórnych, znalazło się 10 przeglądów systematycznych z czego 1 ■ odnaleziono w referencji jednego z doniesień. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych uwzględnili jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności paliwizumabu w populacji niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną tj. badanie Impact-RSV⁴³ oraz badanie fazy I/II dotyczące bezpieczeństwa ■. Opracowanie ■ było aktualizacją przeglądu opracowanego w ■ roku ■. Autorzy opracowania nie zidentyfikowali żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych.

Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i raportów HTA.

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2.

4.1.2 Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono zmodyfikowane wytyczne American Academy of Pediatrics opisane w rozdziale 1.1.8.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

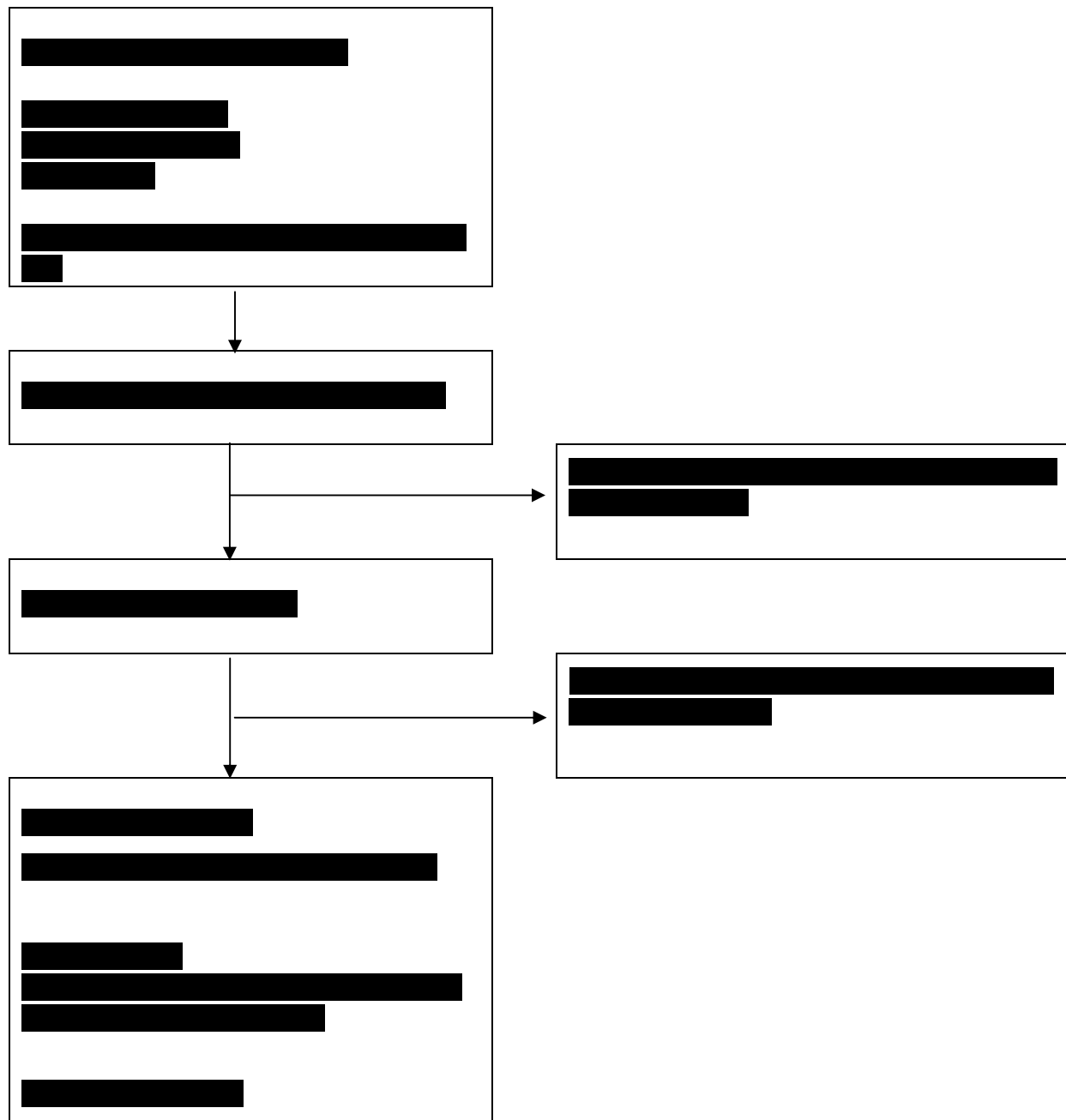
Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań klinicznych zakwalifikowano [REDACTED] randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i spełniające predefiniowane kryteria włączenia [REDACTED].
[REDACTED] Badanie [REDACTED] było dużym badaniem klinicznymi III fazy – włączono je do przeglądu skuteczności. [REDACTED] stanowiło badanie I/II fazy i razem z powyższym posłużyło za źródło danych o bezpieczeństwie profilaktyki paliwizumabem. Dane z badań klinicznych uzupełniono odnalezionymi danymi z dokumentacji rejestracyjnej FDA^{45,46} oraz opracowań wtórnych i innych raportów oceny technologii medycznych dotyczących paliwizumabu (patrz rozdział 4.1).

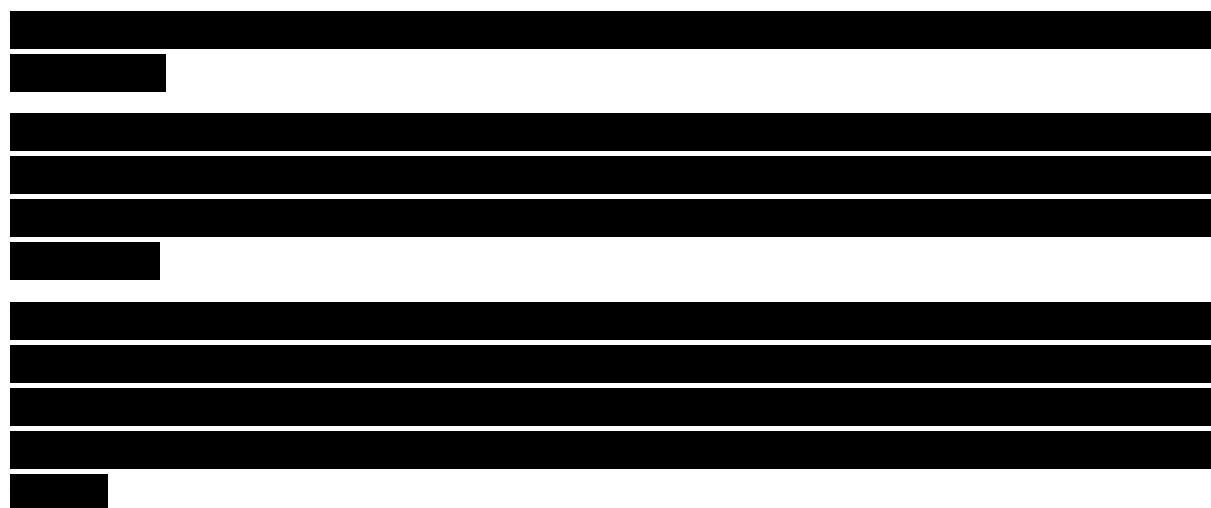
Nie było niezgodności pomiędzy analitykami odnośnie selekcji badań w ramach niniejszego opracowania.

Listę publikacji włączonych do opracowania zawiera aneks 8.7. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.8.

Badania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z BPD w toku, odnalezione w wyniki przeszukania baz danych badań klinicznych: Clinical-Trials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.9.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS (diagram QUOROM).





Ogólną charakterystykę badań zakwalifikowanych do opracowania przedstawia Tab. 5 oraz aneks 8.4, w którym zamieszczono podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV.

Tab. 5 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania*	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji / komparator (n)	Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wg Klasyfikacji domiesieć odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Tab. 7 Szczegóły dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania IMPact-RSV

	Placebo	Paliwizumab

4.2.3 Skuteczność paliwizumabu w porównaniu z placebo

4.2.3.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy - częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV

Pierwszorzędowy punkt końcowy, wg publikacji

Comiesięczne profilaktyczne podania paliwizumabu wiązały się z 55% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (95%CI: 38-72%; $p < 0,0001$; Tab. 8). Wynik ten nie ulegał znaczącej zmianie w analizie wrażliwości uwzględniającej hospitalizacje z powodu zakażeń układu oddechowego, podczas których nie wykonano testu w kierunku RSV [52% (95%CI: 35-69%; $p < 0,001$)].

Pierwszorzędowy punkt końcowy z uwzględnieniem pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania

W trakcie badania IMPact-RSV odnotowano 4 zgony w grupie z paliwizumabem (0,4%) oraz 5 zgonów w grupie placebo (2,5%). Dwoje niemowląt z grupy badanych zmarło w trakcie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV, natomiast pozostałe 7 zgonów sklasyfikowano jako niezwiązane z zakażeniem RSV. Jeżeli powyższe 7 zgonów uznać, obok hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV, za porażkę terapeutyczną, dowody na skuteczność terapii paliwizumabem ulegają wzmocnieniu ($p < 0,0001$; Tab. 9).

Pierwszorzędowy punkt końcowy według lokalizacji ośrodka

Ponad 85% zakwalifikowanych pacjentów pochodziło z ośrodków w Stanach Zjednoczonych. W konsekwencji, na końcowe wyniki badania IMPact-RSV, największy wpływ mają zmiany obserwowane u niemowląt pochodzenia amerykańskiego.

Jeżeli by założyć, że odpowiedź na paliwizumab w Polsce będzie przypominać odpowiedź najbardziej zbliżonej geograficznie populacji badania IMPact-RSV, czyli populacji brytyjskiej, oczekiwać można 64%-owej redukcji hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami w tej populacji nie była jednak istotna statystycznie (Tab. 10).

Tab. 8 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu IMPact-RSV, według publikacji ██████████

	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
██████████	██████████	██████████	██████████		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 9 Częstość złożonego punktu końcowego: hospitalizacja z powodu zakażenia RSV lub zgon pacjenta, w badaniu ██████████ według FDA.

	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
██████████	██████████	██████████	██████████		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 10 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu ██████████ w zależności od lokalizacji ośrodków.

Państwo	Grupa	Paliwizumab (n/N)	Placebo (n/N)	Obie grupy łącznie (n/N)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████		

Pierwszorzędowy punkt końcowy według wyjściowej diagnozy

Do badania [REDACTED] kwalifikowano dwie różne populacje pacjentów: niemowlęta przedwcześnie urodzone, w wieku do 6. miesiąca oraz dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w wieku do 24. miesiąca (brak danych co do sposobu klasyfikacji pacjentów w sytuacji, gdy były spełnione oba warunki). W procesie randomizacji nie uwzględniano wyjściowej diagnozy.

W trakcie 150-dniowej obserwacji odnotowano wyższą częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (9,6%) w porównaniu z wcześniakami (3,8%), a jednocześnie mniejszą redukcję częstości hospitalizacji RSV pod wpływem terapii paliwizumabem: 39% (95%CI: 20-58%; p=0,038) versus 78% (95%CI: 66-90%; p < 0,001; Tab. 11). Redukcja częstości hospitalizacji z powodu zakażeń w obu podgrupach była znacząca statystycznie (Tab. 11).

Tab. 11 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu [REDACTED] w zależności od wyjściowego rozpoznania.

	Paliwizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Obie grupy łącznie	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

Statystycznie znaczącą redukcję częstości hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, obserwowano zarówno u dzieci o masie ciała powyżej 5 kg (RRR=51%, p = 0,014), jak i do 5 kg (RRR=57%, p = 0,001), u wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (47%, p=0,003), jak i u wcześniaków powitych między 32. a 35. tygodniem ciąży (80%, p=0,002).

mujących paliwizumab, było hospitalizowanych, przez co najmniej 15 dni (patrz Tab. 14).

1,3% dzieci otrzymujących profilaktycznie paliwizumab i 3% dzieci otrzymujących placebo wymagało pobytu na oddziale intensywnej opieki ($p=0,026$), przez odpowiednio przeciętnie 13,3 oraz 12,7 dnia ($p = 0,023$; Tab. 12).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy koniecznością wentylacji mechanicznej w grupie z paliwizumabem (0,7%), a w grupie placebo (0,2%; $p = 0,282$), jak również pomiędzy liczbą dni wentylacji mechanicznej przypadających na 100 dzieci w grupie z paliwizumabem (8,4), w porównaniu z grupą placebo (1,7; $p = 0,211$; Tab. 12).

Tab. 12 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w badaniu IMpact-RSV.

Parametr	Miara	Paliwizumab (n=1002)	Placebo (n=500)	P value*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

Tab. 13 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie ██████████: pobyt na oddziale intensywnej opieki oraz konieczność wentylacji mechanicznej w przebiegu hospitalizacji związanej z RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Paliwizumab			Placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
██████████	█	██	█	█	██	█	██	███ ███ ███	███ ███ ███
██████████	█	██	█	█	██	█	██	███ ███ ███	█

Tab. 14 Przebieg hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (według analizy przeprowadzonej przez FDA)

Parametr dot. przebiegu hospitalizacji RSV	Miara	Paliwizumab (n=48)	Placebo (n=53)	p-value
██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	█	█ ███	█ ███	███
██████████	█	█	█	█
██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████	█	█ ███	█ ███	███
██████████	█	█	█	█
██████████	██████████ ██████████	█	█	█

Tab. 15 Informacje o przebiegu hospitalizacji u ośmiu dzieci, które wymagały przedłużonego pobytu szpitalnego (15 dni i więcej; źródło: FDA).

Nr	Przydział do grupy	Dni hospitalizacji RSV	Dni pobytu na OIOM-ie	Dni wentylacji mechanicznej	Dni tlenoterapii	Dni hospitalizacji *
█	██████████	█	█	█	█	█
█	██████████	█	█	█	█	█



Nr	Przydział do grupy	Dni hospitalizacji RSV	Dni pobytu na OIOM-ie	Dni wentylacji mechanicznej	Dni tlenoterapii	Dni hospitalizacji *
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■						
■						

W dokumentacji rejestracyjnej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków przedstawiono alternatywne podejście do interpretacji wyników badania ■■■■■^{45,46}. Zamiast rozpatrywać osobno poszczególne parametry hospitalizacji związanych z infekcją RSV, potraktowano je łącznie jako spektrum zdarzeń, które mogą wystąpić w związku z zakażeniem (Tab. 16, Tab. 17). Zdarzenia zostały uporządkowane zgodnie z ciężarem, poczynając od najgorszego z możliwych powikłań, czyli zgonu, poprzez konieczność wentylacji mechanicznej, konieczność pobytu na oddziale intensywnej opieki, konieczność tlenoterapii, konieczność hospitalizacji z powodu infekcji wywołanej wirusem RS oraz żadne z wymienionych. Pacjenci badania ■■■■■ zostali sklasyfikowani zgodnie z najgorszym powikłaniem, jakie u nich wystąpiło (co było jednoznaczne z faktem wystąpienia wszystkich mniej poważnych powikłań, znajdujących się wcześniej w sekwencji).

Tab. 16 przedstawia wyniki analizy przeprowadzonej przez FDA, z uwzględnieniem wszystkich zgonów, jakie miały miejsce w badaniu ■■■■■ (spośród 9 pacjentów, którzy zmarli, tylko 2, obaj z grupy z paliwizumabem, zmarli w trakcie hospitalizacji wywołanej infekcją RSV; jednocześnie żaden z pozostałych 7 zmarłych pacjentów nie był hospitalizowany z powodu infekcji RSV). Porównanie równowagi dystrybucji wyników przy użyciu testu Komołgorowa-Smirnova, w sposób jednoznacznie statystycznie znaczący wskazało na przewagę wyników w grupie pacjentów otrzymujących profilaktycznie paliwizumab ($p < 0,0001$).

Alternatywna analiza, uwzględniająca jedynie zgony w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV (Tab. 17), nie pozwala na wyciągnięcie takich wniosków.

Tab. 16 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu ██████████ według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem wszystkich zgonów.

Grupa	Zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie do OIOM	Konieczność tlenoterapii	Hospitalizacja RSV	Bez hospitalizacji RSV	Sumaryczna liczba pacjentów
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 17 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu ██████████, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem jedynie zgonów w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.

Grupa	Zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie do OIOM	Konieczność tlenoterapii	Hospitalizacja RSV	Sumaryczna liczba pacjentów
██████████	█	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█	█

4.2.3.2.2 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniem RSV

W badaniu ██████████ dzieci otrzymujące profilaktycznie paliwizumab były rzadziej hospitalizowane ze wszystkich powodów łącznie ██████████ niż otrzymujące placebo (30,6%; $p = 0,011$; Tab. 18). Podobnie różniła się liczba dni hospitalizacji ze wszystkich powodów, przypadająca na ██████████ pacjentów: ██████████ vs ██████████ ($p = 0,005$). Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z ██████████ redukcją hospitalizacji ze wszystkich powodów w porównaniu z otrzymującymi placebo (95%CI: 6; 33; $p=0,009$; Tab. 19).

Analogiczne wyniki uzyskano pod kątem częstości hospitalizacji związanych z chorobami układu oddechowego. Dzieci otrzymujące profilaktycznie paliwizumab były rzadziej hospitalizowane z powodu chorób układu oddechowego (16,1%), niż otrzymujące placebo (21,8%; $p = 0,008$), a liczba dni takich hospitalizacji była mniejsza w grupie z paliwizumabem, niż w grupie placebo: ██████████ vs ██████████ dni ($p = 0,004$; Tab. 18). Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z ██████████ redukcją hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego w porównaniu z otrzymującymi placebo (95%CI: 8; 41; $p= 0,006$; Tab. 19).



Omówione różnice wynikały z redukcji hospitalizacji związanych z zakażeniami RSV, albowiem częstość hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego nie spowodowanych wirusem RS nie różniła się statystycznie znacząco pomiędzy grupami: [redacted] wśród otrzymujących paliwizumab i [redacted] wśród otrzymujących placebo (p = 0,470; Tab. 18).

Tab. 18 Częstość hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniami RSV, w badaniu IMPact-RSV.

Parametr	Miara	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	P value*
[redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] [redacted]				

Tab. 19 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie ██████████ hospitalizacja niezwiązana z zakażeniami RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Paliwizumab			Placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	

4.2.3.2.3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące częstości zapaleń ucha środkowego

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego nie różnił się statystycznie znacząco pomiędzy grupą placebo ██████████ a grupą z paliwizumabem (420/1002; 41,9%; p = 0,505; Tab. 20). W grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab nie odnotowano istotnej redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia ucha środkowego (Tab. 21).

Tab. 20 Częstość zapaleń ucha środkowego wśród pacjentów badania ██████████

Parametr	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	P value (Fisher Exact test)
██████████	██	██	
██████████	██	██	██
██████████	██	██	

Tab. 21 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie [REDACTED]: pacjenci z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	paliwizumab			placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.4 Bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo

Za źródła danych dotyczących bezpieczeństwa paliwizumabu posłużyły randomizowane próba kliniczna prowadzone metodą podwójnie ślepej próby – omówione już wcześniej badanie III fazy: [REDACTED]. Wyniki badań randomizowanych zostały poddane metaanalizie.

Dodatkowo przeanalizowano dokumentację znajdującą się na stronach internetowych Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) pod kątem doniesień z okresu po dopuszczeniu leku do obrotu.

4.2.4.1 Bezpieczeństwo paliwizumabu w badaniach klinicznych

W Tab. 22 zamieszczono zdarzenia niepożądane raportowane w czasie [REDACTED]

Poważne działania niepożądane występowały częściej u przyjmujących placebo, niż paliwizumab: 34,00% vs 29,74% (p = 0,098).

Z drugiej strony, przyjmujący placebo w badaniu [REDACTED] charakteryzowali się statystycznie istotnie częstszym występowaniem zapalenia spojówek: 44,40% vs 36,63% (RRR=18%, 95%CI: 6; 27; p = 0,004).

Ponadto nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie badań paliwizumabu.

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
-	-	-	■ ■ ■	-	■ ■ ■	-	-	-	-	-
■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	-	■	■	■	■	■	■	■	-	-
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■ ■ ■	■ ■ ■	■	■ ■ ■	■	■	■	■ ■ ■	■	■



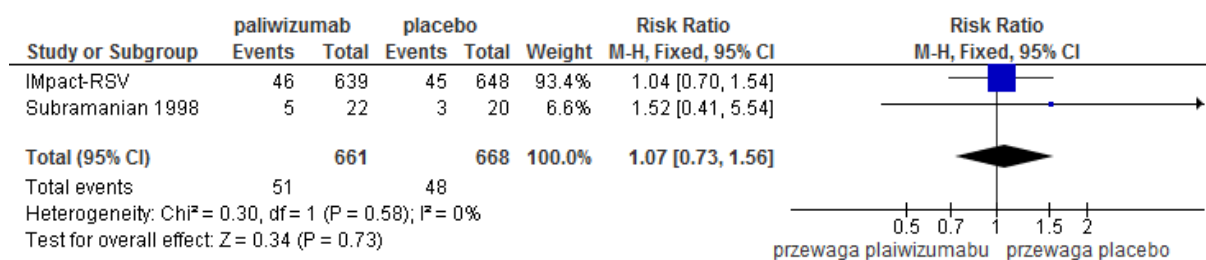
Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

4.2.4.2 Metaanaliza bezpieczeństwa paliwizumabu w badaniach klinicznych

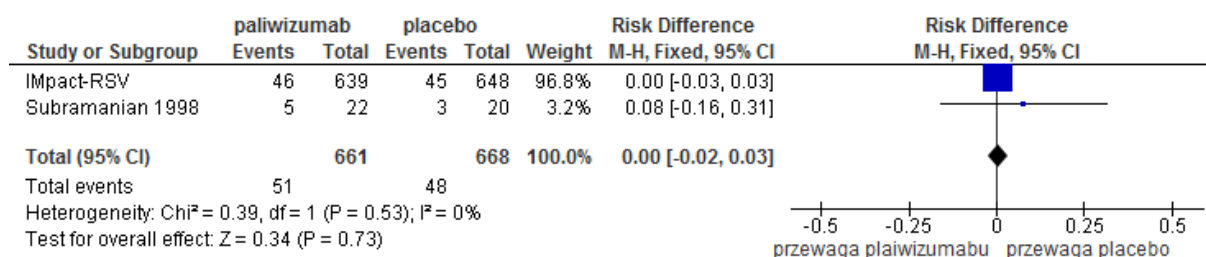
Dostępne dane w badaniach ██████████ pozwoliły na metaanalizę wyników dotyczących wyłącznie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem bez względu na rodzaj zaburzenia i stopień ciężkości oraz zgonów.

Metaanaliza bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy niemowlętami otrzymującymi paliwizumab, a otrzymującymi placebo pod względem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,07; 95%CI: 0,73; 1,56; Ryc. 2 i miary bezwzględne Ryc. 3). Metaanaliza nie wykazała również istotnej różnicy pomiędzy paliwizumabem a placebo pod względem ryzyka zgonu (RR = 0,38; 95%CI: 0,11; 1,28; Ryc. 4 i miary bezwzględne Ryc. 5)

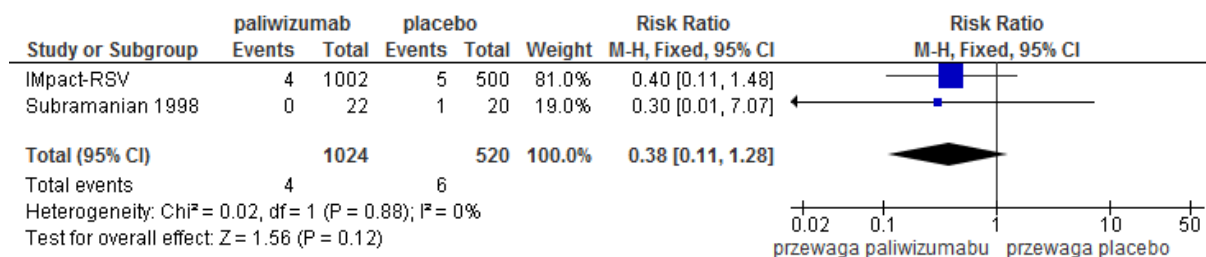
Ryc. 2 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: ryzyko względne.



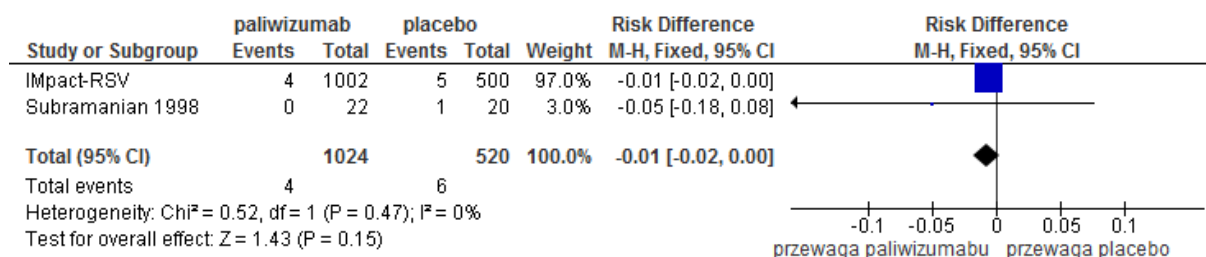
Ryc. 3 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: różnica ryzyka.



Ryc. 4 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: ryzyko względne.



Ryc. 5 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: różnica ryzyka.



4.2.5 Doniesienia o bezpieczeństwie paliwizumabu z okresu po rejestracji leku

4.2.5.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Brak danych o bezpieczeństwie stosowania paliwizumabu (Synagis®).⁴⁷

4.2.5.2 Europejska Agencja Leków

Poniżej przedstawiono informacje pochodzące z rejestru EMA EudraVigilance, w którym gromadzone są dane na temat obserwowanych efektów niepożądanych podczas stosowania leków.⁴⁸ Jednocześnie, informacje te nie stanowią żadnego potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy danym lekiem a zaobserwowanym efektem. Każdy zarejestrowany efekt wystąpił u jednego pacjenta, przy czym jeden pacjent mógł doświadczyć więcej niż jedno zdarzenie. Dane zawarte w rejestrze nie powinny być stosowane jako wyłączne źródło informacji w procesie decyzyjnym dotyczącym stosowania danego leku.

Tab. 23 Zgromadzone do czerwca 2012 r. informacje o wystąpieniach potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paliwizumabu – EudraVigilance.

	Pacjenci w wieku 0-1 miesiąc		Pacjenci w wieku 2-24 miesiące	
	n		n	
Liczba indywidualnych przypadków				
Zaburzenia układu immunologicznego	1		1	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1		1	
Zaburzenia serca	1		1	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1		1	
Zaburzenia ucha i błędnika	1		1	
Zaburzenia endokrynologiczne	1		1	
Zaburzenia oka	1		1	
Zaburzenia żołądka i jelit	1		1	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1		1	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1		1	
Infekcje i infestacje	1		1	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1		1	



	Pacjenci w wieku 0-1	Pacjenci w wieku 2-24
	miesiąć	miesiące
	n	n
Badania diagnostyczne	█	█
Zaburzenia metaboliczne i związane z odżywianiem	█	█
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	█	█
Nowotwory	█	█
Zaburzenia układu nerwowego	█	█
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	█	█
Zaburzenia psychiczne	█	█
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	█	█
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	█	█
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	█	█
Procedury chirurgiczne i in.	█	█
Zaburzenia naczyniowe	█	█

4.2.5.3 Amerykańska agencja ds. żywności i leków

Raporty FDA, oparte na doświadczeniach ponad █ pacjentów, którzy otrzymali w sumie ponad █ miliony dawek preparatu Synagis®, informują o rzadkich (>1/10 000, <1/1000) ciężkich reakcjach nadwrażliwości, mogących objawiać się: dusznością, sinicą, niewydolnością oddechową, pokrzywką, świądem, obrzękiem naczyniowym i hipotonią. Obserwowano również bardzo rzadkie (< 1/100 000 pacjentów) przypadki reakcji anafilaktycznych, w tym zakończone zgonem, po pierwszej oraz po kolejnej ekspozycji na paliwizumab.⁴⁹

5 OGRANICZENIA ANALIZY

[Redacted text block containing the main body of the analysis limitations section]

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w celu identyfikacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną. Przegląd objął takie bazy jak MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. [REDACTED]

W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu wobec placebo [REDACTED] oraz jedno badanie I/II fazy [REDACTED] włączone do analizy bezpieczeństwa.

Do badania [REDACTED] kwalifikowano dzieci urodzone [REDACTED] i w wieku do [REDACTED] miesiąca lub dzieci do [REDACTED] miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej wymagającej leczenia, w ciągu [REDACTED] miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania. Próbę kliniczną prowadzono przez jeden sezon zakażeń RSV. Badanie uwzględnione w analizie bezpieczeństwa również dotyczyło populacji niemowląt z PBD i urodzonych [REDACTED] Hbd i w wieku do [REDACTED] miesiąca.

We włączonym badaniu klinicznym ocenianymi punktami końcowymi były częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV, konieczność pobytu i całkowita liczba dni na oddziale intensywnej opieki, związana z zakażeniem RSV, konieczność i całkowita liczba dni wentylacji mechanicznej, związanej z zakażeniem RSV, częstości wystąpienia zapalenia ucha środkowego. W obu badaniach przeprowadzono analizę bezpieczeństwa paliwizumabu.

6.2 Wyniki badań pierwotnych

Comiesięczne profilaktyczne podania paliwizumabu wiązały się z 55% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (95%CI: 38-72%; $p < 0,0001$).

Analiza podgrup pod względem występowania BPD wykazała, że w trakcie 150 dni obserwacji odnotowano wyższą częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (9,6%) w porównaniu z wcześniakami (3,8%). Comiesięczne podania paliwizumabu w podgrupie dzieci z BPD wiązały się z 39% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (95%CI: 20-58%; $p = 0,038$) w porównaniu z brakiem profilaktyki. W podgrupie dzieci bez BPD redukcja ta była wyższa i wyniosła 78% (95%CI: 66-90%; $p < 0,001$).

Analiza drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego potwierdziła wpływ profilaktyki paliwizumabem na redukcję dni hospitalizacji, dni tlenoterapii oraz dni pobytu w oddziale intensywnej terapii, przypadających na 100 pacjentów. Efekt ten wynikał w znacznej mierze z ograniczenia ogólnej częstości hospitalizacji. Podawanie paliwizumabu wiązało się z 57% redukcją pobytu w oddziale intensywnej opieki (95%CI: 10-79%; $p = 0,026$). Badanie kliniczne nie daje podstaw do stwierdzenia, że infekcja RSV przebiega łagodniej u hospitalizowanych pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę paliwizumabem, w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Pod względem bezpieczeństwa terapii paliwizumab jest dobrze tolerowany. Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z 18% redukcją wystąpienia zapalenia spojówek (95%CI: 6; 27; $p = 0,004$). Jedyne zdarzenie niepożądane występujące istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab dotyczyło nieżyty nosa (RRR=-23; 95%CI: -48; -2; $p = 0,024$).

6.3 Wyniki innych analiz

Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS przy pomocy paliwizumabu, odnaleziono 14 badań wtórnych, z których 10 spełniało kryteria włączenia. Wśród zakwalifikowanych 10 przeglądów systematycznych, jedno odnaleziono nie w toku przeszukiwania baz danych a w piśmiennictwie innego włączonego do niniejszej analizy. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych uwzględnili badania zidentyfikowane w niniejszym raporcie tj. badanie [REDAKTOWANE] oraz badanie włączone do analizy bezpieczeństwa – [REDAKTOWANE]. Opracowanie [REDAKTOWANE] było aktualizacją przeglądu opracowanego w [REDAKTOWANE] roku [REDAKTOWANE] przy czym, jego autorzy nie zidentyfikowali żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych stwierdzono, że paliwizumab w porównaniu z placebo redukuje częstość hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, co wykazano

[Redacted text block]

i bezpieczny.

6.5 Siła dowodów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2001.



7 PODSUMOWANIE I WNIOSKI

7.1 Wnioski z przeglądu badań wtórnych

Do dnia 31.07.2012 zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności profilaktyki zakażeń RSV przy zastosowaniu paliwizumabu w populacji dzieci z BPD. Wnioski z włączonych opracowań opierały się na wynikach jednego dużego randomizowanego badania klinicznego III fazy (IMpact-RSV) oraz badania fazy I/II (Subramanian 1998), dotyczących analizowanej populacji. [REDACTED]


7.2 Wnioski z przeglądu badań pierwotnych


Do dnia 31.07.2012 zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń RSV przy zastosowaniu paliwizumabu w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną [REDACTED]. Ponadto do przeglądu bezpieczeństwa włączono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, oceniające tylko bezpieczeństwo takiego postępowania [REDACTED].

W badaniu [REDACTED] oceniano skuteczność profilaktyki paliwizumabem w grupie dzieci urodzonych ≤ 35 Hbd, w wieku do 6. miesiąca oraz w grupie dzieci do 24. miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej wymagającej leczenia, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania.

Badanie III fazy potwierdziło wysoką skuteczność profilaktyki paliwizumabem w redukcji częstości hospitalizacji związanych z infekcją RSV w grupach dzieci wysokiego ryzyka: RRR= 55% ($p < 0,001$; ARR=5,8%) w całkowitej populacji pacjentów oraz w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną: RRR=39%, 95%CI: 20-58; $p=0,038$).

Analiza drugorzędowych punktów końcowych badań klinicznych potwierdziła wpływ profilaktyki paliwizumabem na redukcję dni hospitalizacji, dni tlenoterapii oraz dni pobytu na oddziale intensywnej terapii, związanych z zakażeniem RSV, przypadających na 100 pacjentów. Efekt ten wynikał w znacznej mierze z ograniczenia ogólnej częstości hospitalizacji RSV. Badania kliniczne nie dają podstaw do stwierdzenia, że infekcja RSV przebiega łagodniej u hospitalizowanych pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę paliwizumabem w porównaniu z otrzymującymi placebo.



Paliwizumab był lekiem dobrze tolerowanym w badaniach klinicznych, co potwierdziła analiza bezpieczeństwa wyników badania  oraz przeprowadzona metaanaliza. Raporty FDA, oparte na doświadczeniach ponad 400 000 pacjentów, którzy otrzymali w sumie ponad 2 miliony dawek preparatu Synagis®, informują o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.

W Tab. 24 przedstawia wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁵³

Tab. 24 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁵³

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Paliwizumab	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Paliwizumab	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Sy-nagis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2012.

■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

■	██████████	██████████
■	██████████	██████████
■	██	██████████
■	██	██████████
■	██████████	██████████
■	██████████	■



8.5 Opracowania wtórne spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa, włączone do raportu.

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	■



8.6 Zestawienie odrzuconych opracowań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.7 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		



8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



■	■	■
---	---	---

Badanie zakwalifikowane do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV:

Grimaldi 2007⁵⁴



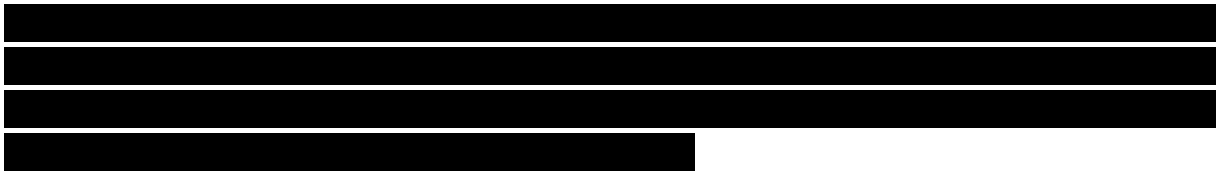
Grupo de Hospitales Benazuza 2002⁵⁵



Henckel 2004⁵⁶

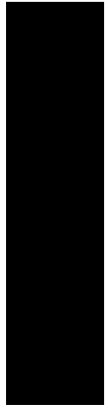








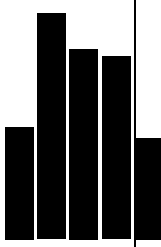
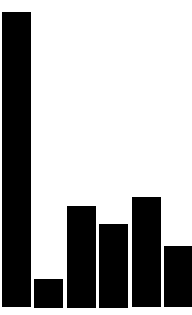


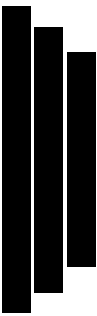



Oh 2002⁵⁷



Pedraz 2003⁵⁸





Tab. 30 Lista publikacji, które w wyniku przeglądu pełnych tekstów nie zostały włączone do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV, wraz z przyczynami odrzucenia (w kolejności alfabetycznej).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8.10 Badania kliniczne w toku dotyczące paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

Tytuł badania:	Palivizumab for Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Russian Children
Nr ident.:	NCT01006629
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01006629
Sponsor:	Abbott
Interwencje:	palivizumab
Początek badania:	Listopad 2009*

Tytuł badania:	Study of MEDI-524 (Numax), for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease in High-Risk Children
Nr ident.:	NCT00129766
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00129766
Sponsor:	MedImmune LLC
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• Palivizumab• MEDI-524
Początek badania:	Październik 2009**

* Badanie zostało zakończone (brak grupy kontrolnej dla paliwizumabu wyklucza zakwalifikowanie do niniejszego raportu).

** Badanie zostało zakończone, jednak nie podano wyników badania.



8.11 Skala Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI)

- 0 – bez choroby/zakażenia dróg oddechowych,
- 1 – choroba/zakażenie górnych dróg oddechowych
- 2 – łagodna choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 3 – umiarkowana choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 4 - ciężka choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 5 – konieczność wentylacji mechanicznej

Opracowano na podstawie:

PREVENT Study Group.

Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis.

Pediatrics. 1997;99:93-9.

8.12 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.



8.13 Kryteria oceny według GRADE

Jakość badań				
	■	■	■	■
	■		■	■

Ograniczenia metody badań			
	■	■	■
■	■	■	■

Spójność wyników z różnych badań		
	■	■
■	■	■

Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową			
	■	■	■
■		■	■

Dodatkowe czynniki							
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■							
■							
■							

Jakość dowodów ogółem	
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Waga punktu końcowego	
■	■
■	■
■	■

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.

8.14 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu		Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi
	Liczebność populacji (N)								

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadaad	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Kod badania		Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

Badanie	Interwencja	Wiek (lata), n	Rasa biała n	Czas od menopauzy (lata)	Stan ogólny wg skali ECOG	Czas trwania pierwszego okresu bez choroby nowotworowej	Zajęcie chłonnych węzłów n	Liczba zajętych lokalizacji n	Dominująca choroba nowotworowej n	lokalizacja nowotworowej n	Typ n	histologiczny n

Kod badania		Pierwszorzędowe punkty końcowe		Drugorzędowe punkty końcowe	



Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny		Interwencja 1		Interwencja 2		Istotność statystyczna	
	n	N	n	N	n	N	n	N

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1		Interwencja 2		Istotność statystyczna
		śr./m. (dni)	SD	śr./m. (dni)	SD	

Badanie	Działanie niepożądane		Interwencja 1		Interwencja 2		Istotność statystyczna	
	n	N	n	N	n	N	n	N

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	21
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	25
Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i raportów HTA.....	29
Tab. 4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego według skali Jadad.....	36
Tab. 5 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	38
Tab. 6 Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych włączonych do opracowania.....	39
Tab. 7 Szczegóły dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania Impact-RSV.....	42
Tab. 8 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, według publikacji Pediatrics 1998.....	43
Tab. 9 Częstość złożonego punktu końcowego: hospitalizacja z powodu zakażenia RSV lub zgon pacjenta, w badaniu Impact-RSV, według FDA.....	43
Tab. 10 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, w zależności od lokalizacji ośrodków.....	43
Tab. 11 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, w zależności od wyjściowego rozpoznania.....	44
Tab. 12 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w badaniu Impact-RSV.....	46
Tab. 13 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: pobyt na oddziale intensywnej opieki oraz konieczność wentylacji mechanicznej w przebiegu hospitalizacji związanej z RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	47
Tab. 14 Przebieg hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (według analizy przeprowadzonej przez FDA).....	47
Tab. 15 Informacje o przebiegu hospitalizacji u ośmiu dzieci, które wymagały przedłużonego pobytu szpitalnego (15 dni i więcej; źródło: FDA).....	47
Tab. 16 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu Impact-RSV, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem wszystkich zgonów.....	49
Tab. 17 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu Impact-RSV, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem jedynie zgonów w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.....	49
Tab. 18 Częstość hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniami RSV, w badaniu Impact-RSV.....	50
Tab. 19 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: hospitalizacja niezwiązana z zakażeniami RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	51
Tab. 20 Częstość zapaleń ucha środkowego wśród pacjentów badania Impact-RSV.....	51
Tab. 21 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: pacjenci z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	52
Tab. 22 Podsumowanie działań niepożądanych paliwizumabu w porównaniu z placebo w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą.....	53


Tab. 23 Zgromadzone do czerwca 2012 r. informacje o wystąpieniach potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paliwizumabu – EudraVigilance.....	57
Tab. 24 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.	67
Tab. 25 Ocena jakości wg Jadad oraz punkty końcowe i kryteria wyłączenia w badaniu IMPact-RSV.....	74
Tab. 26 Ocena jakości wg Jadad oraz punkty końcowe i kryteria wyłączenia w badaniu Submanian 1998.....	75
Tab. 27 Metodyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RVS.	77
Tab. 28 Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wywoływanych przez wirus RS oraz liczba rezultatów wyszukiwania w bazie Medline (PubMed), na dzień 02.08.2012.....	83
Tab. 29 Podsumowanie danych o efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w populacji niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (badania uporządkowane w kolejności alfabetycznej).....	85
Tab. 30 Lista publikacji, które w wyniku przeglądu pełnych tekstów nie zostały włączone do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV, wraz z przyczynami odrzucenia (w kolejności alfabetycznej).....	87

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS (diagram QUOROM).....	35
Ryc. 2 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: ryzyko względne.....	56
Ryc. 3 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: różnica ryzyka.....	56
Ryc. 4 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: ryzyko względne.....	56
Ryc. 5 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: różnica ryzyka.....	57



PIŚMIENNICTWO

- 1 

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Analiza kliniczna



Warszawa

Sierpień 2012



Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Abbott Laboratories Poland sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	10
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	12
1.1 Populacja.....	12
1.1.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
1.1.2 Epidemiologia	12
1.1.3 Patogeneza zakażeń wirusem RS	13
1.1.4 Przebieg naturalny zakażenia wirusem RS	14
1.1.5 Rokowanie.....	14
1.1.6 Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus RS.....	14
1.1.7 Profilaktyka zakażeń RSV.....	15
1.1.8 Aktualne wytyczne praktyki klinicznej.....	16
1.2 Interwencja – paliwizumab (Synagis®)	16
1.2.1 Mechanizm działania	17
1.2.2 Właściwości farmakokinetyczne	17
1.2.3 Wskazania rejestracyjne leku.....	17
1.2.4 Dawkowanie i sposób podawania	17
1.2.5 Działania niepożądane	18
1.3 Inne leki stosowane w profilaktyce infekcji RSV i dotychczasowe finansowanie..	18
2 CEL RAPORTU	21
3 METODYKA	22
3.1 Strategia wyszukiwania badań	22
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	23
3.3 Kryteria wykluczenia badań	24
3.4 Strategia ekstrakcji danych	24
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	25
3.6 Metody syntezy danych	26

4	WYNIKI	28
4.1	Wyniki przeglądu badań wtórnych	28
4.1.1	Przeglądy systematyczne i metaanalizy	28
4.1.2	Wytyczne praktyki klinicznej	34
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	34
4.2.1	Jakość dostępnych badań	36
4.2.2	Charakterystyka badania IMPACT-RSV.....	40
4.2.3	Skuteczność paliwizumabu w porównaniu z placebo	42
4.2.3.1	Pierwszorzędowy punkt końcowy - częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	42
4.2.3.2	Drugorzędowe punkty końcowe.....	45
4.2.3.2.1	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV	45
4.2.3.2.2	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniem RSV.....	49
4.2.3.2.3	Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące częstości zapaleń ucha środkowego	51
4.2.4	Bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo.....	52
4.2.4.1	Bezpieczeństwo paliwizumabu w badaniach klinicznych	52
4.2.4.2	Metaanaliza bezpieczeństwa paliwizumabu w badaniach klinicznych	56
4.2.5	Doniesienia o bezpieczeństwie paliwizumabu z okresu po rejestracji leku ...	57
4.2.5.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.....	57
4.2.5.2	Europejska Agencja Leków.....	57
4.2.5.3	Amerykańska agencja ds. żywności i leków.....	58
5	OGRANICZENIA ANALIZY	59
6	DYSKUSJA.....	60
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	60
6.2	Wyniki badań pierwotnych	61
6.3	Wyniki innych analiz.....	61
6.4	Wpływ stosowanych dawek na występowanie działań niepożądanych	62
6.5	Siła dowodów.....	63

7	PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	65
7.1	Wnioski z przeglądu badań wtórnych.....	65
7.2	Wnioski z przeglądu badań pierwotnych	65
8	ANEKS.....	70
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2012.	70
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie EMBASE na dzień 31.07.2012.	72
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Synagis® w bazie Cochrane na dzień 31.07.2012.....	73
8.4	Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV 74	
8.5	Opracowania wtórne spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa, włączone do raportu.....	78
8.6	Zestawienie odrzuconych opracowań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	80
8.7	Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV.....	81
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	82
8.9	Przegląd efektywności praktycznej paliwizumabu.....	83
8.10	Badania kliniczne w toku dotyczące paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)	89
8.11	Skala Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI).....	90
8.12	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	91
8.13	Kryteria oceny według GRADE	92
8.14	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 94	
	SPIS TABEL	97
	SPIS RYCIN	99
	PIŚMIENNICTWO	100

SKRÓTY I AKRONIMY

AAP	Amerykańska Akademia Pediatria (ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
ARR	bezwzględna redukcja ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>)
BPD	dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. <i>bronchopulmonary dysplasia</i>), zwana obecnie przewlekłą chorobą płuc
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Hbd	tydzień ciąży
IQ	przedział międzykwartylowy
NNH	liczba chorych, których trzeba leczyć aby uzyskać dodatkowe powikłanie (ang. <i>number needed-to-harm</i>)
NNT	liczba chorych, których trzeba leczyć aby uzyskać dodatkową jednostkę efektu (ang. <i>number needed-to-treat</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	względna redukcja ryzyka (ang. <i>relative risk reduction</i>)
RSV	wirus RS (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)



STRESZCZENIE

■

[Redacted text block]

■

[Redacted text block]

■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SŁOWA KLUCZOWE

Synagis®, paliwizumab, zakażenia wirusem RS, dysplazja oskrzelowo-płucna

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Wirus RS jest dominującym czynnikiem etiologicznym poważnych zakażeń dolnych dróg oddechowych u niemowląt i małych dzieci.¹ Niemal [REDACTED] dzieci ulega zakażeniu wirusem RS przed ukończeniem 2. roku życia, ze szczytem zachorowań przypadającym na okres od 6. tygodnia do 6. miesiąca życia [REDACTED]
[REDACTED]

Zakażenie wirusem RS cechuje się różnorodnym przebiegiem: od łagodnych objawów nieżyty górnych dróg oddechowych i zapalenia ucha środkowego, aż po zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików - dwie ostatnie jednostki chorobowe charakteryzują się ciężkim przebiegiem i istotną śmiertelnością. Leczenie zakażeń w postaci łagodnej choroby górnych dróg oddechowych może być prowadzone w domu, dziecko wymaga jednak stałej kontroli stanu nawodnienia oraz obserwacji jakości oddychania. Jednakże w przypadku objawów klinicznych wskazujących na ciężki przebieg choroby, a także wobec występujących czynników ryzyka: wcześniactwa, dysplazji oskrzelowo-płucnej, mukowiscydozy, niedoborów odporności, wrodzonych istotnych hemodynamicznie wad serca, czy wieku poniżej 3. miesiąca życia istnieje konieczność hospitalizacji.^{2,3,4}

1.1.2 Epidemiologia

Brak jest dokładnych danych na temat epidemiologii zakażeń RSV w populacji polskiej.

Według danych NFZ – statystyka JGP, grupa D18 zapalenie płuc nietypowe, wirusowe – liczba hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego wirusem RS (kod ICD 10: J12.1) wyniosła⁵:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ze względu na to, że infekcje RSV o ciężkim przebiegu, które wymagają hospitalizacji są związane z występowaniem BPD, wczesnym wiekiem urodzeniowym i metrykalnym, można założyć, że przytoczone wyżej dane dotyczą przede wszystkim niemowląt, u których te czynniki ryzyka występują. Należy zauważyć, że liczba hospitalizacji nie musi odpowiadać liczbie chorych hospitalizowanych z powodu infekcji RSV w ciągu danego roku kalendarzowego, który obejmuje dwa sezony infekcji RSV. Stąd, dostępne da-

ne nie pozwalają na oszacowanie chorobowości ani wskaźnika rocznej zapadalności na infekcje dolnych dróg oddechowych wywołane wirusem RS w Polsce.

Informacje zawarte w Programie Lekowym na rok 2012⁶ mówią o częstotści BPD rozpoznawanej wg nowej definicji (stwierdzenie tlenozależności w 28. dobie życia), którą szacuje się na 77% niemowląt w wieku urodzeniowym <32. tygodnia i z urodzeniową masą ciała do 1 kg.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W USA kilkaset niemowląt umiera rocznie z powodu zakażenia wirusem RS, a kolejnych kilka tysięcy w konsekwencji powikłań z nim związanych. RSV został uznany za najczęstszy wirusowy czynnik odpowiedzialny za zgony dzieci poniżej 5. roku życia, a w szczególności niemowląt.^{8,9,10}

1.1.3 Patogeneza zakażeń wirusem RS

RSV należy do Pneumowirusów z rodziny Paramyxoviridae, posiada materiał genetyczny upakowany w pojedynczej nici RNA. Wirus charakteryzuje się dużą zakaźnością, a drogi jego przenoszenia to droga kropelkowa, kontakt bezpośredni i zakażone przedmioty. Źródłem zakażenia dla niemowląt i małych dzieci są najczęściej członkowie rodziny – starsze rodzeństwo i dorośli z objawami nieżyty górnych dróg oddechowych. Okres wylęgania zakażenia RSV wynosi 5-8 dni, okres zakaźności – 1-21 dni, ale u niemowląt i osób z upośledzoną odpornością – nawet ponad 6 tygodni.¹¹

Dla zakażeń wirusem RS charakterystyczna jest sezonowość – najwięcej zachorowań w krajach o klimacie umiarkowanym występuje w okresie od listopada do kwietnia.

W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają przeciwciała wydzielnicze, przeciwciała surowicze, limfocyty cytotoksyczne oraz przeciwciała matczyne. Szczególną wrażliwość wcześniaków na zakażenie RSV tłumaczy się niedoborem przeciwciał anty-RSV pochodzenia matczynego, które przechodzą do płodu w ostatnich tygodniach ciąży. Skrócenie czasu trwania ciąży powoduje niedobór przeciwciał u noworodka.⁴

1.1.4 Przebieg naturalny zakażenia wirusem RS

Przebieg zakażenia wirusem RS jest różny w zależności od wieku chorego i obecności współistniejących czynników ryzyka. U dorosłych i dzieci starszych zakażenie cechuje się łagodnym przebiegiem z obecnością objawów nieżytowych górnych dróg oddechowych (kaszel o niewielkim nasileniu, katar i stan podgorączkowy). Natomiast u około 40% dzieci młodszych (zwłaszcza u noworodków i niemowląt), zwykle po 1-3 dniach od początku choroby, zakażenie rozprzestrzenia się na dolne drogi oddechowe. Jest to związane z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego typowego dla tego okresu rozwojowego. Szybko dochodzi do pogorszenia stanu ogólnego chorego. U dzieci pojawiają się objawy zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia śródmiąższowego płuc. Obserwuje się u nich zmiany zachowania (początkowo niepokój, pobudzenie, później, w wyniku niedotlenienia, wyczerpanie), oddech staje się przyśpieszony, świszczący (ang. *wheezing*), narasta duszność i tachykardia, pojawia się sinica. U dzieci w pierwszym półroczu życia, szczególnie u wcześniaków, występują okresy bezdechów, ponadto zwiększa się tendencja do wymiotów, co najczęściej wynika z nasilenia refluksu żołądkowo-przełykowego.^{11,4} W trakcie postępu choroby może dochodzić do powstania odmy opłucnowej, śródpiersiowej oraz nagromadzenia się znacznych ilości powietrza w worku osierdziowym. Nie tylko niewydolność oddechowa, ale również gwałtownie narastająca tamponada serca może być przyczyną zgonu, zwłaszcza u noworodków.¹² Taki ciężki przebieg choroby występuje przede wszystkim w grupach zwiększonego ryzyka, obejmujących: niemowlęta urodzone przedwcześnie, niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc, dzieci z wrodzoną wadą serca, mukowiscydozą oraz osoby z zaburzeniami odporności.³

1.1.5 Rokowanie

Wirus RS jest odpowiedzialny za blisko [REDACTED] hospitalizacji z powodu zapalenia oskrzelików oraz [REDACTED] hospitalizacji z powodu zapaleń płuc. Około [REDACTED] niemowląt hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS to dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży. Według kanadyjskich statystyk od [REDACTED] do [REDACTED] hospitalizowanych wymaga opieki w warunkach oddziału intensywnej terapii, z czego [REDACTED] musi być wentylowanych mechanicznie.¹³ W krajach rozwiniętych śmiertelność wśród dzieci z grup wysokiego ryzyka zakażonych RSV oceniana jest na [REDACTED]

1.1.6 Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus RS

W leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus RS stosuje się przede wszystkim leczenie objawowe i właściwą pielęgnację chorego. Pacjenci wymagają stałej obserwacji stanu nawodnienia, stopnia nasilenia duszności. U niektórych konieczne jest stałe monitorowanie podstawowych czynności życiowych w warunkach szpitalnych.

Niemowlęta z grup ryzyka chorujące na zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc zwykle wymagają nawodnienia dożylnego oraz żywienia pokarmem zagęszczonym lub przez sondę dożołądkową, natomiast u ciężko chorych dzieci odżywianie prowadzone jest drogą pozajelitową. Okresowo może być konieczna podaż tlenu. W przypadku niedotlenienia nie reagującego na podawanie tlenu konieczna jest intubacja i zastosowanie mechanicznej wentylacji w warunkach oddziału intensywnej terapii.

W leczeniu objawowym stosowane są leki z grupy bronchodilatatorów, chociaż ostatnie badania donoszą o braku skuteczności stosowania tych leków.¹⁵ Dotychczasowe badania nie potwierdzają również korzystnego wpływu kortykosterydów na przebieg choroby, natomiast wg niektórych wydłużają czas uwalniania wirusa.⁴ Do leczenia dzieci z umiarkowaną nasiloną infekcją można włączyć immunoglobuliny dożylnie. Podawanie immunoglobulin może przyczynić się do lepszego utlenowania krwi, nie skraca jednak czasu hospitalizacji.¹⁶

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto objawowo stosuje się leki rozszerzające oskrzela i glikokortykosteroidy.

1.1.7 Profilaktyka zakażeń RSV

W związku z brakiem skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, jedynym sposobem zapobiegania poważnym konsekwencjom infekcji RSV jest stosowanie profilaktyki.¹⁷ Profilaktyka zakażeń RSV w krajach zindustrializowanych została wyróżniona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako jeden z priorytetów Światowego programu szczepień.¹⁸ Pomimo ponad 25 lat prac nad szczepionką przeciwko RSV, nie udało się uzyskać skutecznej formy immunizacji czynnej.

Ponieważ brak jest skutecznego leczenia przyczynowego i efektywnej metody szczepienia, pozostają inne metody profilaktyki zakażenia RSV. Celami profilaktyki są (1) prewencja zakażenia u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, urodzonych o czasie oraz (2) prewencja zakażenia u niemowląt z grup wysokiego ryzyka. Ponieważ wirus RS przenoszony jest przez bliski kontakt lub kontakt z zakażonymi wydzielinami, kluczem do zapobiegania zakażeniu RSV u zdrowych niemowląt urodzonych o czasie, które nie ukończyły 6. miesiąca życia jest higiena rąk oraz unikanie skupisk ludzkich w okresie trwania sezonu zakażeń RSV. Do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia należą dzieci: przedwcześnie urodzone, z dysplazją oskrzelowo-płucną, niedoborami odporności i istotnymi hemodynamicznie wadami serca. Wśród dzieci z grupy wysokiego ryzyka jedyną efektywną, dostępną formę profilaktyki stanowi immunizacja bierna poprzez dostarczenie do organizmu przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi RS.¹⁹ Zastosowanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, gdyż zawarty

w niej poziom swoistych przeciwciał przeciw RSV jest zbyt niski. Możliwość skutecznej profilaktyki dały preparaty zawierające hiperimmunizowane globuliny przeciw RSV (RSV-IGIV) oraz humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-RSV (paliwizumab).⁴

1.1.8 Aktualne wytyczne praktyki klinicznej

W 2005 roku ukazały się zmodyfikowane zalecenia dotyczące zapobiegania rozwojowi zakażeń wirusem RS w polskiej populacji dzieci z grup wysokiego ryzyka. Zespół, składający się z Konsultantów Krajowych w dziedzinie: Pediatrii, Neonatologii oraz Kardiologii Dziecięcej, a także Prezesów Towarzystw: Neonatologicznego oraz Wakcynologii, bezwzględnie zalecił stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-RSV (paliwizumabu; Synagis®) w wybranych grupach dzieci w 1. roku życia.²⁰

W 2009 roku wydano aktualizację wytycznych opracowanych przez American Academy of Pediatrics (AAP)²¹ dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS. Wytyczne zalecają profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca, dysplazją oskrzelowo-płucną oraz urodzonych przed 32 tygodniem ciąży.

1.2 Interwencja - paliwizumab (Synagis®)

Opis paliwizumabu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Synagis®.²²

Nazwa międzynarodowa	Paliwizumab
Nazwa handlowa	Synagis®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Immunoglobuliny J06BB16
Postać	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwani
Dawka	15 mg/kg mc.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczpospolitej	EU/1/99/117/001
Podmiot odpowiedzialny	Abbott Laboratories Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL Wielka Brytania

1.2.1 Mechanizm działania

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do immunoglobulin klasy IgG1κ. Jego działanie jest skierowane przeciwko epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). Produkowane jest metodami inżynierii genetycznej. Składa się w 95% z sekwencji ludzkich, a w 5% - z mysich przeciwciał; o masie cząsteczkowej około 148 tys. D.

U zwierząt lek w stężeniu 30 µg/ml surowicy hamuje replikację RSV w 99%. Podawany dzieciom o zwiększonym ryzyku zakażenia, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu infekcji RSV, nie wpływając na ciężkość przebiegu zakażenia RSV.

1.2.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne leku są zbliżone do wykazywanych przez immunoglobuliny IgG1. U dzieci $t_{1/2}$ wynosi 20 dni. Podawanie leku w dawce 15 mg/kg mc. co 30 dni powoduje wystąpienie stężeń w surowicy po 1., 2., 3. i 4. podaniu wynoszących odpowiednio 40 µg/ml, 60 µg/ml, 70 µg/ml i 70 µg/ml. U dzieci z wadą serca stężenie wynosi 55 µg/ml po 1. wstrzyknięciu i 90 µg/ml po 4. wstrzyknięciu. U dzieci poddanych operacji serca z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego stężenie paliwizumabu zmniejszało się z ok. 100 µg/ml do ok. 40 µg/ml.

1.2.3 Wskazania rejestracyjne leku

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji, wywołanej przez wirus RS u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez wirus RS, tzn. u:

- wcześniaków urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej, w wieku poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zachorowań wywoływanych wirusem RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia, które wymagały leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w przebiegu ostatnich 6 miesięcy,
- u niemowląt poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

1.2.4 Dawkowanie i sposób podawania

Paliwizumab podaje się domięśniowo w przednio-boczną część uda w dawce 15 mg/kg mc., raz w miesiącu w okresie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Zaleca się podanie jednej dawki przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych operacjom na otwartym sercu z wykorzystaniem krążenia pozaustrojowego zaleca się podanie leku jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Nie zaleca się rutynowego podawania w miesiąc pośladkowy.

1.2.5 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych profilaktycznego zastosowania produktu u dzieci były podobne w grupach otrzymujących placebo i paliwizumab.

Częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$) działania niepożądane paliwizumabu obejmują: nerwowość, gorączkę, odczyn w miejscu wstrzyknięcia. Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $<1/100$): zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusowe, leukopenię, nieżyt nosa, kaszel, świszczący oddech, biegunkę, wymioty, wysypkę, ból w miejscu podania, zwiększenie aktywności ASPAT, ALAT, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby.²³

Od dnia pierwszej rejestracji zastosowano około 6 miliona ampułek paliwizumabu u ponad 1 miliona pacjentów. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$) informowano o bezdechu, bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) – o przypadkach anafilaksji lub pokrzywki. Bardzo rzadko obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości po pierwszym lub powtórny podaniu leku, wyjątkowo rzadko ($<1/100\ 000$ leczonych) odnotowywano reakcję anafilaktyczną po powtórny podaniu paliwizumabu.

U ok. 1% leczonych pojawiały się przeciwciała przeciw paliwizumabowi; ich miano było małe, zjawisko miało charakter przejściowy i nie ma ono znaczenia klinicznego. Nie stwierdzono szkodliwego działania leku po przedawkowaniu (do 22,27 mg/kg mc.).

1.3 Inne leki stosowane w profilaktyce infekcji RSV i dotychczasowe finansowanie

Paliwizumab jest jedynym lekiem, zarejestrowanym w Polsce stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV.

W 2009 roku AOTM wydało pozytywną rekomendację w sprawie zasadności zakwalifikowania paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS jako świadczenia gwarantowanego. Rekomendowano finansowanie świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego dla populacji niemowląt z BPD, które nie ukończyły 3 miesiąca życia i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z BPD, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tyg.²⁴

Obecnie paliwizumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego – Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną).⁶ Kryteriami włączenia do programu jest występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej definiowanej jako:

- tlenoterapia ze stężeniem > 21 % do co najmniej 28. doby życia oraz spełnienie dodatkowych kryteriów:
 - nieukończony 3. miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS (data urodzenia od 1 sierpnia do zakończenia sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia, lub
 - nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS (data urodzenia od 1 maja do zakończenia sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 28 tygodnia.

W Stanach Zjednoczonych pewną formę alternatywy może stanowić poprzednik paliwizumabu – dożylna immunoglobulina anty-RSV: RSV-IGIV (RespiGam®), wytwarzana przez tego samego producenta co paliwizumab – MedImmune Inc. RespiGam® stanowi skoncentrowany preparat poliklonalnych przeciwciał neutralizujących RSV, otrzymywanych z surowicy zdrowych dorosłych ludzi. Comiesięczne dożylnie wlewy RSV-IGIV w znaczącym, choć mniejszym niż paliwizumab stopniu, zmniejszyły ryzyko hospitalizacji wcześniaków z powodu infekcji wywołanej wirusem RS (badanie PREVENT 1997).²⁵ Stosowanie RespiGam® jako produktu krwiopochodnego wiąże się z ryzykiem przeniesienia patogenów krwiopochodnych. Jego duża lepkość i związana z tym konieczność podawania wraz z dużymi ilościami płynów, wpływa na znaczne obciążenie płynowe organizmu i ryzyko przewodnienia.²⁶ Lek jest podawany w dożylnym wlewie trwającym od 2 do 4 godzin, co ogranicza możliwości jego stosowania u niemowląt.²⁷ Wraz z wprowadzeniem paliwizumabu, użycie RespiGam® dramatycznie spadło.²⁸

Obecnie prowadzone są badania nad nowymi produktami, które mogłyby mieć zastosowanie zarówno w czynnej, jak i biernej profilaktyce zakażeń RSV. Dotychczasowe próby stworzenia szczepionki przeciw wirusowi RS okazały się nieskuteczne. Jeżeli chodzi o profilaktykę bierną, substancja pod nazwą MEDI-524, motavizumab (MedImmune Inc.) nie posiada rejestracji EMA.²⁹





3 METODYKA

Przeгляд systematyczny realizowano według szczegółowych ustaleń protokołu, które opisano w kolejnych podrozdziałach.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących Synagis® oraz wytycznych praktyki klinicznej w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną:

- MEDLINE (PubMed): 1966 -31.07.2012,
- EMBASE: 1980 -31.07.2012,
- Cochrane Library: do 31.07.2012.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

Metoda badania:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rodzaj interwencji:

[REDACTED]

[REDACTED]



Porównanie:



Punkty końcowe



Stan publikacji:



Ograniczenia językowe:



3.3 Kryteria wykluczenia badań

Metodyka badania:

badania kliniczne bez randomizacji,
listy do redakcji,
opisy przypadków,
artykuły przeglądowe i pogładowe.

Punkty końcowe:

doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych.

Stan publikacji

badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),
raporty badań klinicznych,
badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.12)³⁰. Prace oceniano także pod kątem:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (Tab. 2).

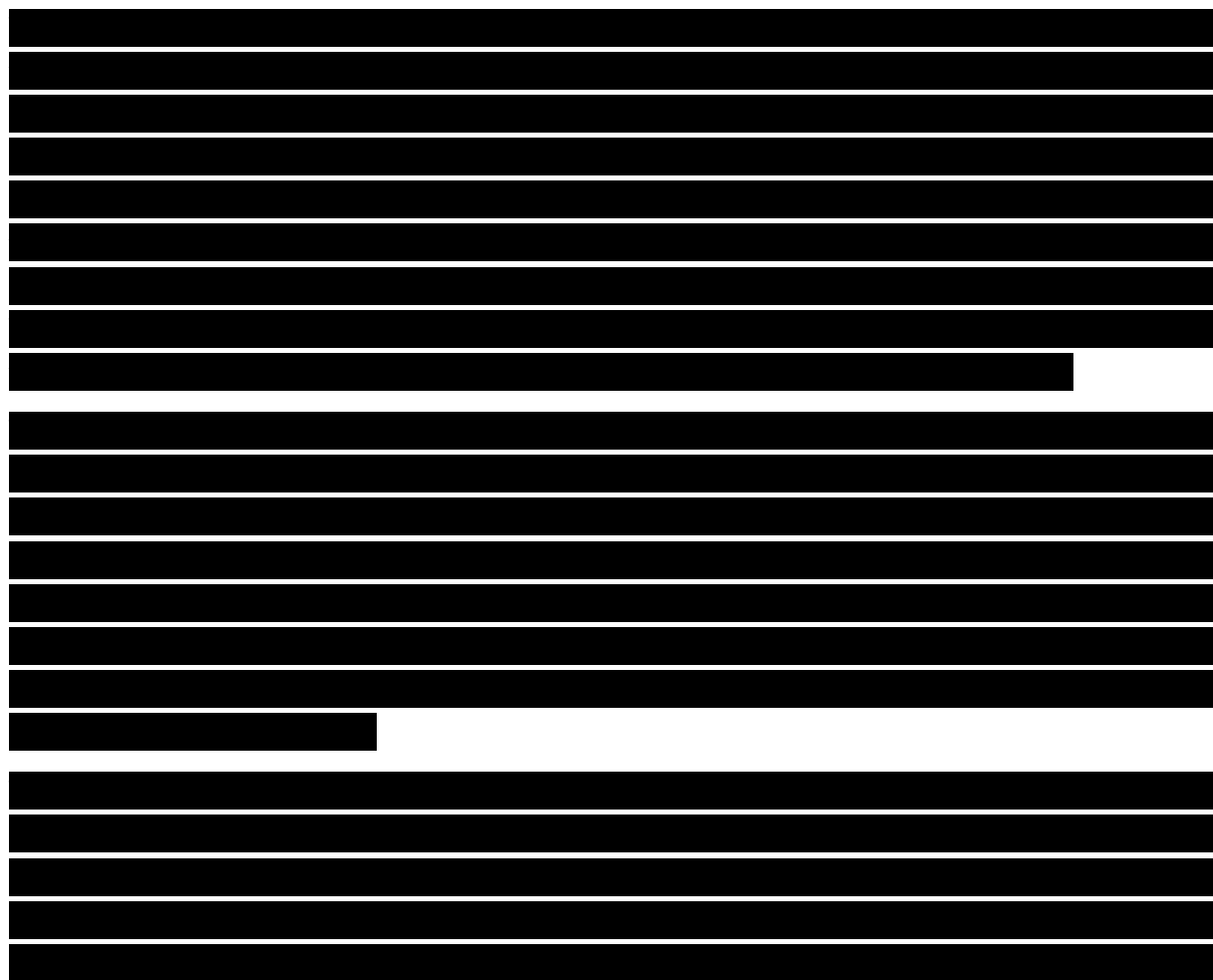
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.



Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych





4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS za pomocą paliwizumabu odnaleziono 14 badań, z których [REDACTED] spełniało kryteria włączenia.

Wśród zakwalifikowanych badań wtórnych, znalazło się [REDACTED] przeglądów systematycznych [REDACTED]

[REDACTED] Jeden przegląd systematyczny [REDACTED]⁴² odnaleziono w referencji przeglądu [REDACTED] (podsumowanie włączonych publikacji badań wtórnych zestawiono w aneksie 8.5.)

Wszystkie opracowania dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS. Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań wtórnych.

Podsumowanie odrzuconych publikacji badań wtórnych, wraz z powodem odrzucenia, przedstawiono w aneksie 8.6.

Do przeglądu włączono również odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przygotowane przez 2 organizacje.

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

Wszystkie odnalezione opracowania wtórne dotyczyły skuteczności i/lub bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS. Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych opracowań (Tab. 3).

Wśród zakwalifikowanych badań wtórnych, znalazło się 10 przeglądów systematycznych z czego 1 [REDACTED] odnaleziono w referencji jednego z doniesień. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych uwzględnili jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności paliwizumabu w populacji niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną tj. badanie Impact-RSV⁴³ oraz badanie fazy I/II dotyczące bezpieczeństwa [REDACTED]. Opracowanie [REDACTED] było aktualizacją przeglądu opracowanego w [REDACTED] roku [REDACTED]. Autorzy opracowania nie zidentyfikowali żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych.

Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i raportów HTA.

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Badanie	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych	Wnioski autorów opracowań
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2.

4.1.2 Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono zmodyfikowane wytyczne American Academy of Pediatrics opisane w rozdziale 1.1.8.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

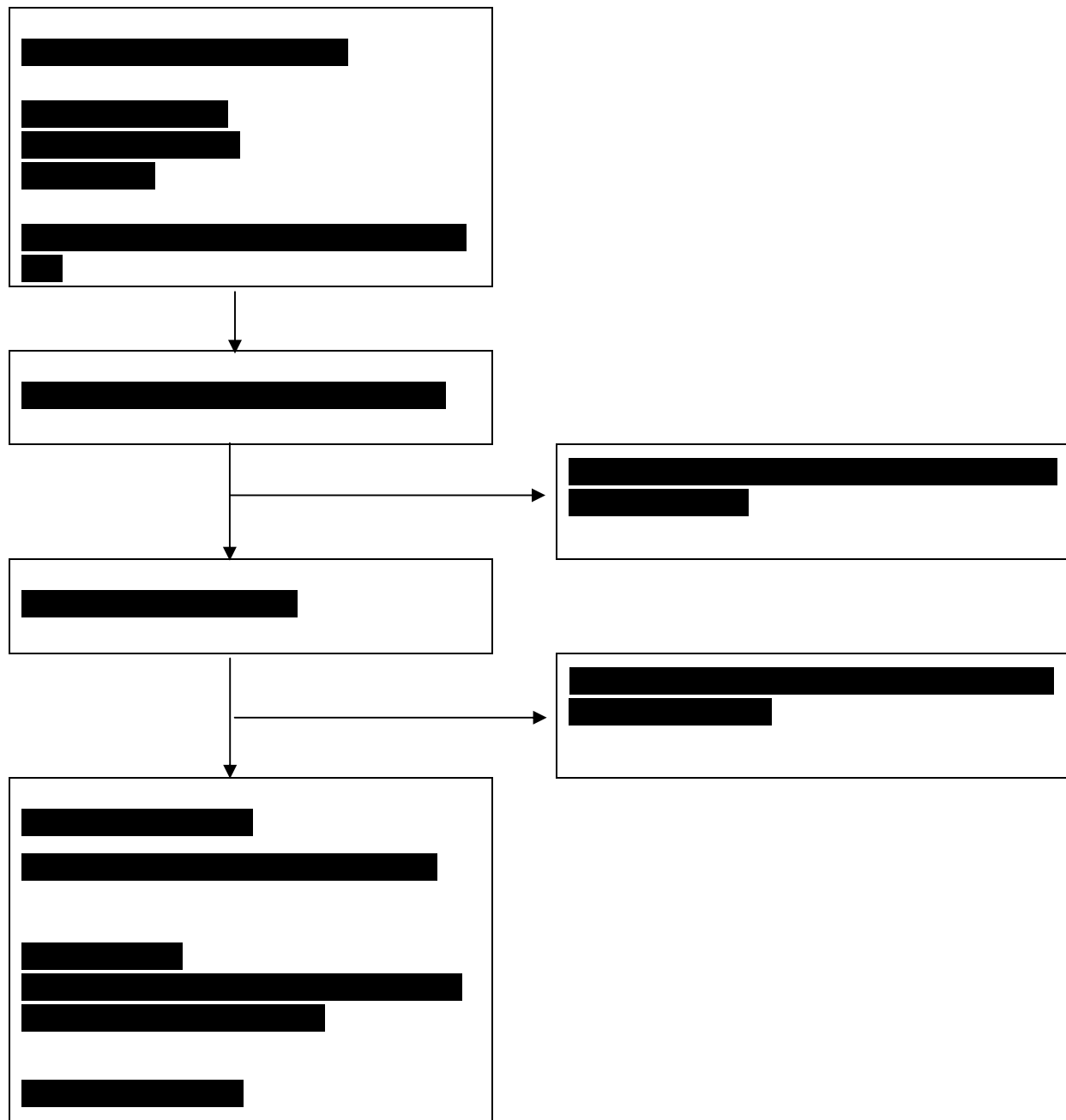
Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań klinicznych zakwalifikowano [REDACTED] randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i spełniające predefiniowane kryteria włączenia [REDACTED].
[REDACTED] Badanie [REDACTED] było dużym badaniem klinicznymi III fazy – włączono je do przeglądu skuteczności. [REDACTED] stanowiło badanie I/II fazy i razem z powyższym posłużyło za źródło danych o bezpieczeństwie profilaktyki paliwizumabem. Dane z badań klinicznych uzupełniono odnalezionymi danymi z dokumentacji rejestracyjnej FDA^{45,46} oraz opracowań wtórnych i innych raportów oceny technologii medycznych dotyczących paliwizumabu (patrz rozdział 4.1).

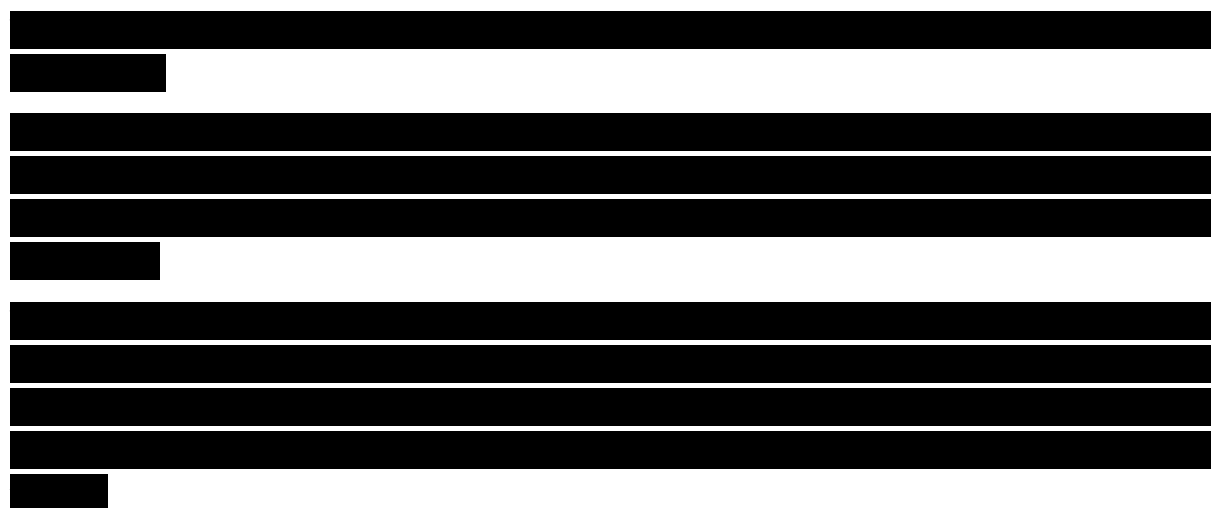
Nie było niezgodności pomiędzy analitykami odnośnie selekcji badań w ramach niniejszego opracowania.

Listę publikacji włączonych do opracowania zawiera aneks 8.7. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.8.

Badania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z BPD w toku, odnalezione w wyniki przeszukania baz danych badań klinicznych: Clinical-Trials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.9.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS (diagram QUOROM).





Ogólną charakterystykę badań zakwalifikowanych do opracowania przedstawia Tab. 5 oraz aneks 8.4, w którym zamieszczono podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV.



Tab. 5 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania*	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji / komparacji (n)	Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wg Klasyfikacji domiesień odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 2

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

Tab. 7 Szczegóły dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania IMPact-RSV

	Placebo	Paliwizumab

4.2.3 Skuteczność paliwizumabu w porównaniu z placebo

4.2.3.1 Pierwszorzędowy punkt końcowy - częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV

Pierwszorzędowy punkt końcowy, wg publikacji

Comiesięczne profilaktyczne podania paliwizumabu wiązały się z 55% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (95%CI: 38-72%; $p < 0,0001$; Tab. 8). Wynik ten nie ulegał znaczącej zmianie w analizie wrażliwości uwzględniającej hospitalizację z powodu zakażeń układu oddechowego, podczas których nie wykonano testu w kierunku RSV [52% (95%CI: 35-69%; $p < 0,001$)].

Pierwszorzędowy punkt końcowy z uwzględnieniem pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania

W trakcie badania IMPact-RSV odnotowano 4 zgony w grupie z paliwizumabem (0,4%) oraz 5 zgonów w grupie placebo (2,5%). Dwoje niemowląt z grupy badanych zmarło w trakcie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV, natomiast pozostałe 7 zgonów sklasyfikowano jako niezwiązane z zakażeniem RSV. Jeżeli powyższe 7 zgonów uznać, obok hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV, za porażkę terapeutyczną, dowody na skuteczność terapii paliwizumabem ulegają wzmocnieniu ($p < 0,0001$; Tab. 9).

Pierwszorzędowy punkt końcowy według lokalizacji ośrodka

Ponad 85% zakwalifikowanych pacjentów pochodziło z ośrodków w Stanach Zjednoczonych. W konsekwencji, na końcowe wyniki badania IMPact-RSV, największy wpływ mają zmiany obserwowane u niemowląt pochodzenia amerykańskiego.

Jeżeli by założyć, że odpowiedź na paliwizumab w Polsce będzie przypominać odpowiedź najbardziej zbliżonej geograficznie populacji badania IMPact-RSV, czyli populacji brytyjskiej, oczekiwać można 64%-owej redukcji hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami w tej populacji nie była jednak istotna statystycznie (Tab. 10).

Tab. 8 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu IMPact-RSV, według publikacji [redacted]

	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 9 Częstość złożonego punktu końcowego: hospitalizacja z powodu zakażenia RSV lub zgon pacjenta, w badaniu [redacted] według FDA.

	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 10 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu [redacted] w zależności od lokalizacji ośrodków.

Państwo	Grupa	Paliwizumab (n/N)	Placebo (n/N)	Obie grupy łącznie (n/N)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

Pierwszorzędowy punkt końcowy według wyjściowej diagnozy

Do badania [REDACTED] kwalifikowano dwie różne populacje pacjentów: niemowlęta przedwcześnie urodzone, w wieku do 6. miesiąca oraz dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w wieku do 24. miesiąca (brak danych co do sposobu klasyfikacji pacjentów w sytuacji, gdy były spełnione oba warunki). W procesie randomizacji nie uwzględniano wyjściowej diagnozy.

W trakcie 150-dniowej obserwacji odnotowano wyższą częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (9,6%) w porównaniu z wcześniakami (3,8%), a jednocześnie mniejszą redukcję częstości hospitalizacji RSV pod wpływem terapii paliwizumabem: 39% (95%CI: 20-58%; p=0,038) versus 78% (95%CI: 66-90%; p < 0,001; Tab. 11). Redukcja częstości hospitalizacji z powodu zakażeń w obu podgrupach była znacząca statystycznie (Tab. 11).

Tab. 11 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu [REDACTED] w zależności od wyjściowego rozpoznania.

	Paliwizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Obie grupy łącznie	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

Statystycznie znaczącą redukcję częstości hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, obserwowano zarówno u dzieci o masie ciała powyżej 5 kg (RRR=51%, p = 0,014), jak i do 5 kg (RRR=57%, p = 0,001), u wcześniaków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (47%, p=0,003), jak i u wcześniaków powitych między 32. a 35. tygodniem ciąży (80%, p=0,002).

mujących paliwizumab, było hospitalizowanych, przez co najmniej 15 dni (patrz Tab. 14).

1,3% dzieci otrzymujących profilaktycznie paliwizumab i 3% dzieci otrzymujących placebo wymagało pobytu na oddziale intensywnej opieki ($p=0,026$), przez odpowiednio przeciętnie 13,3 oraz 12,7 dnia ($p = 0,023$; Tab. 12).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy koniecznością wentylacji mechanicznej w grupie z paliwizumabem (0,7%), a w grupie placebo (0,2%; $p = 0,282$), jak również pomiędzy liczbą dni wentylacji mechanicznej przypadających na 100 dzieci w grupie z paliwizumabem (8,4), w porównaniu z grupą placebo (1,7; $p = 0,211$; Tab. 12).

Tab. 12 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w badaniu IMpact-RSV.

Parametr	Miara	Paliwizumab (n=1002)	Placebo (n=500)	P value*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

Tab. 13 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie ██████████: pobyt na oddziale intensywnej opieki oraz konieczność wentylacji mechanicznej w przebiegu hospitalizacji związanej z RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Paliwizumab			Placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
██████████	█	██	█	█	██	█	██	███ ███ ███	███ ███ ███
██████████	█	██	█	█	██	█	██	███ ███ ███	█

Tab. 14 Przebieg hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (według analizy przeprowadzonej przez FDA)

Parametr dot. przebiegu hospitalizacji RSV	Miara	Paliwizumab (n=48)	Placebo (n=53)	p-value
██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	█	█
██████████ ██████████	█	█ ███	█ ███	███
	█	█	█	█
██████████ ██████████	██████████ ██████████	█	█	█
	█	█ ███	█ ███	███
██████████	█	█	█	█
	██████████ ██████████	█	█	█

Tab. 15 Informacje o przebiegu hospitalizacji u ośmiu dzieci, które wymagały przedłużonego pobytu szpitalnego (15 dni i więcej; źródło: FDA).

Nr	Przydział do grupy	Dni hospitalizacji RSV	Dni pobytu na OIOM-ie	Dni wentylacji mechanicznej	Dni tlenoterapii	Dni hospitalizacji *
█	██████████	█	█	█	█	█
█	██████████	█	█	█	█	█



Nr	Przydział do grupy	Dni hospitalizacji RSV	Dni pobytu na OIOM-ie	Dni wentylacji mechanicznej	Dni tlenoterapii	Dni hospitalizacji *
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■						
■						

W dokumentacji rejestracyjnej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków przedstawiono alternatywne podejście do interpretacji wyników badania ■■■■■^{45,46}. Zamiast rozpatrywać osobno poszczególne parametry hospitalizacji związanych z infekcją RSV, potraktowano je łącznie jako spektrum zdarzeń, które mogą wystąpić w związku z zakażeniem (Tab. 16, Tab. 17). Zdarzenia zostały uporządkowane zgodnie z ciężarem, poczynając od najgorszego z możliwych powikłań, czyli zgonu, poprzez konieczność wentylacji mechanicznej, konieczność pobytu na oddziale intensywnej opieki, konieczność tlenoterapii, konieczność hospitalizacji z powodu infekcji wywołanej wirusem RS oraz żadne z wymienionych. Pacjenci badania ■■■■■ zostali sklasyfikowani zgodnie z najgorszym powikłaniem, jakie u nich wystąpiło (co było jednoznaczne z faktem wystąpienia wszystkich mniej poważnych powikłań, znajdujących się wcześniej w sekwencji).

Tab. 16 przedstawia wyniki analizy przeprowadzonej przez FDA, z uwzględnieniem wszystkich zgonów, jakie miały miejsce w badaniu ■■■■■ (spośród 9 pacjentów, którzy zmarli, tylko 2, obaj z grupy z paliwizumabem, zmarli w trakcie hospitalizacji wywołanej infekcją RSV; jednocześnie żaden z pozostałych 7 zmarłych pacjentów nie był hospitalizowany z powodu infekcji RSV). Porównanie równowagi dystrybucji wyników przy użyciu testu Komołgorowa-Smirnova, w sposób jednoznacznie statystycznie znaczący wskazało na przewagę wyników w grupie pacjentów otrzymujących profilaktycznie paliwizumab ($p < 0,0001$).

Alternatywna analiza, uwzględniająca jedynie zgony w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV (Tab. 17), nie pozwala na wyciągnięcie takich wniosków.

Tab. 16 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu [REDACTED] według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem wszystkich zgonów.

Grupa	Zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie do OIOM	Konieczność tlenoterapii	Hospitalizacja RSV	Bez hospitalizacji RSV	Sumaryczna liczba pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 17 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu [REDACTED] według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem jedynie zgonów w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.

Grupa	Zgon	Wentylacja mechaniczna	Przyjęcie do OIOM	Konieczność tlenoterapii	Hospitalizacja RSV	Sumaryczna liczba pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.3.2.2 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniem RSV

W badaniu [REDACTED] dzieci otrzymujące profilaktycznie paliwizumab były rzadziej hospitalizowane ze wszystkich powodów łącznie [REDACTED] niż otrzymujące placebo (30,6%; $p = 0,011$; Tab. 18). Podobnie różniła się liczba dni hospitalizacji ze wszystkich powodów, przypadająca na [REDACTED] pacjentów: [REDACTED] vs [REDACTED] ($p = 0,005$). Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z [REDACTED] redukcją hospitalizacji ze wszystkich powodów w porównaniu z otrzymującymi placebo (95%CI: 6; 33; $p=0,009$; Tab. 19).

Analogiczne wyniki uzyskano pod kątem częstości hospitalizacji związanych z chorobami układu oddechowego. Dzieci otrzymujące profilaktycznie paliwizumab były rzadziej hospitalizowane z powodu chorób układu oddechowego (16,1%), niż otrzymujące placebo (21,8%; $p = 0,008$), a liczba dni takich hospitalizacji była mniejsza w grupie z paliwizumabem, niż w grupie placebo: [REDACTED] vs [REDACTED] dni ($p = 0,004$; Tab. 18). Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z [REDACTED] redukcją hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego w porównaniu z otrzymującymi placebo (95%CI: 8; 41; $p= 0,006$; Tab. 19).



Omówione różnice wynikały z redukcji hospitalizacji związanych z zakażeniami RSV, albowiem częstość hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego nie spowodowanych wirusem RS nie różniła się statystycznie znacząco pomiędzy grupami: [redacted] wśród otrzymujących paliwizumab i [redacted] wśród otrzymujących placebo (p = 0,470; Tab. 18).

Tab. 18 Częstość hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniami RSV, w badaniu IMPact-RSV.

Parametr	Miara	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	P value*
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				

Tab. 19 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie ██████████ hospitalizacja niezwiązana z zakażeniami RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Paliwizumab			Placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██████	

4.2.3.2.3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące częstości zapaleń ucha środkowego

Odsetek pacjentów z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego nie różnił się statystycznie znacząco pomiędzy grupą placebo ██████████ a grupą z paliwizumabem (420/1002; 41,9%; p = 0,505; Tab. 20). W grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab nie odnotowano istotnej redukcji ryzyka wystąpienia zapalenia ucha środkowego (Tab. 21).

Tab. 20 Częstość zapaleń ucha środkowego wśród pacjentów badania ██████████

Parametr	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	P value (Fisher Exact test)
██████████	██	██	
██████████	██	██	██
██████████	██	██	

Tab. 21 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie [REDACTED]: pacjenci z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	paliwizumab			placebo			p-value	RRR % (95%CI)	RD % (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.4 Bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo

Za źródła danych dotyczących bezpieczeństwa paliwizumabu posłużyły randomizowane próba kliniczna prowadzone metodą podwójnie ślepej próby – omówione już wcześniej badanie III fazy: [REDACTED]. Wyniki badań randomizowanych zostały poddane metaanalizie.

Dodatkowo przeanalizowano dokumentację znajdującą się na stronach internetowych Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) pod kątem doniesień z okresu po dopuszczeniu leku do obrotu.

4.2.4.1 Bezpieczeństwo paliwizumabu w badaniach klinicznych

W Tab. 22 zamieszczono zdarzenia niepożądane raportowane w czasie [REDACTED]

Poważne działania niepożądane występowały częściej u przyjmujących placebo, niż paliwizumab: 34,00% vs 29,74% (p = 0,098).

Z drugiej strony, przyjmujący placebo w badaniu [REDACTED] charakteryzowali się statystycznie istotnie częstszym występowaniem zapalenia spojówek: 44,40% vs 36,63% (RRR=18%, 95%CI: 6; 27; p = 0,004).

Ponadto nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w czasie badań paliwizumabu.



-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
-	-	-	■ ■ ■	-	■ ■ ■	-	-	-	-	-
■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	-	■	■	■	■	■	■	■	-	-
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■ ■ ■	■ ■ ■	■	■ ■	■	■	■	■ ■	■	■

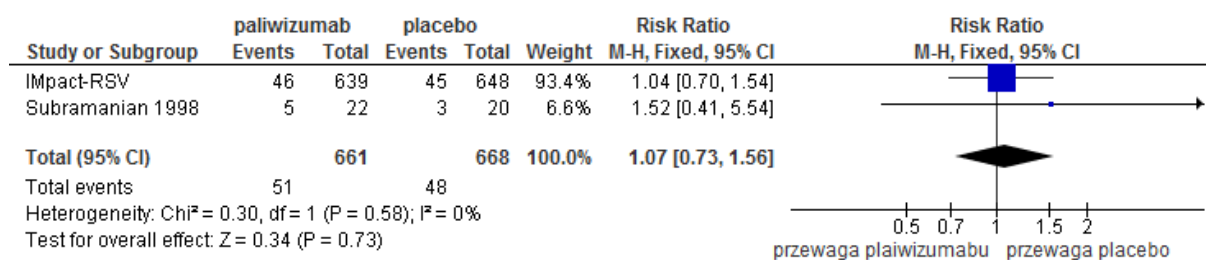
Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

4.2.4.2 Metaanaliza bezpieczeństwa paliwizumabu w badaniach klinicznych

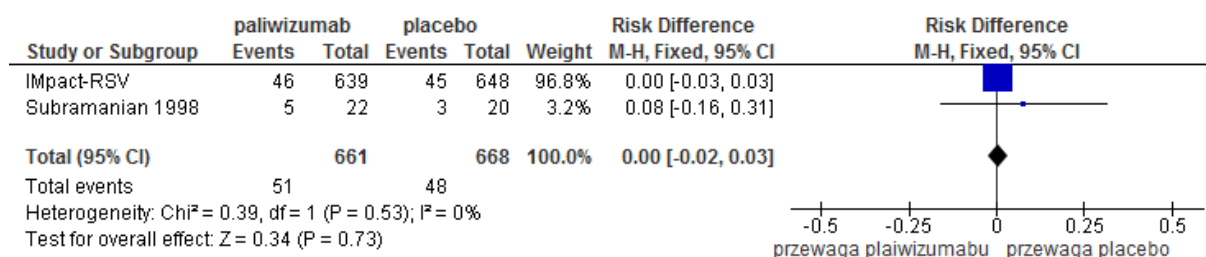
Dostępne dane w badaniach ██████████ pozwoliły na metaanalizę wyników dotyczących wyłącznie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem bez względu na rodzaj zaburzenia i stopień ciężkości oraz zgonów.

Metaanaliza bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy niemowlętami otrzymującymi paliwizumab, a otrzymującymi placebo pod względem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR = 1,07; 95%CI: 0,73; 1,56; Ryc. 2 i miary bezwzględne Ryc. 3). Metaanaliza nie wykazała również istotnej różnicy pomiędzy paliwizumabem a placebo pod względem ryzyka zgonu (RR = 0,38; 95%CI: 0,11; 1,28; Ryc. 4 i miary bezwzględne Ryc. 5)

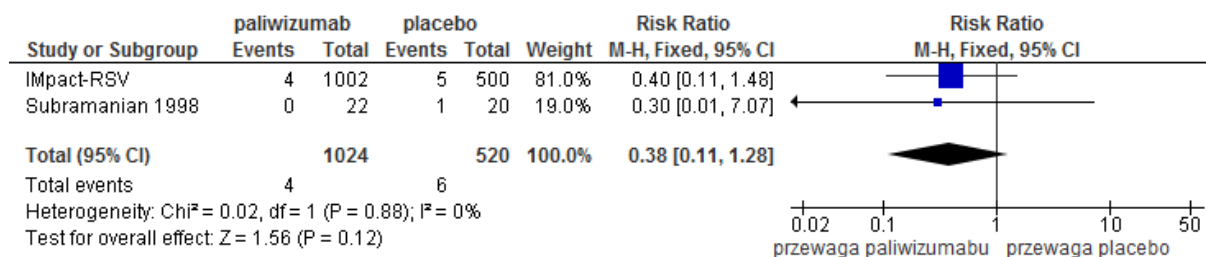
Ryc. 2 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: ryzyko względne.



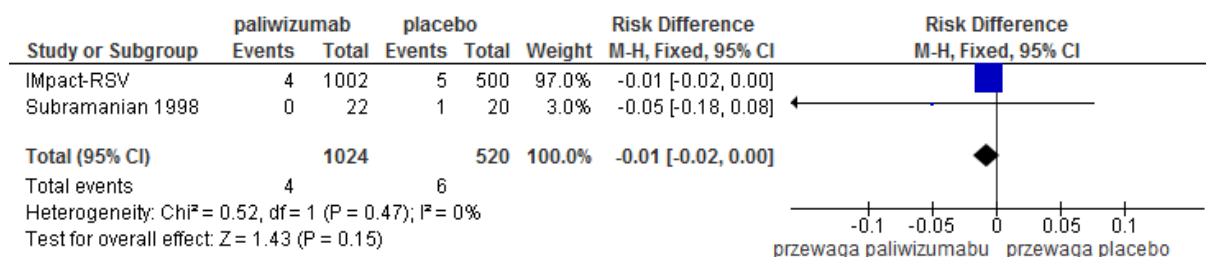
Ryc. 3 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: różnica ryzyka.



Ryc. 4 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: ryzyko względne.



Ryc. 5 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: różnica ryzyka.



4.2.5 Doniesienia o bezpieczeństwie paliwizumabu z okresu po rejestracji leku

4.2.5.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Brak danych o bezpieczeństwie stosowania paliwizumabu (Synagis®).⁴⁷

4.2.5.2 Europejska Agencja Leków

Poniżej przedstawiono informacje pochodzące z rejestru EMA EudraVigilance, w którym gromadzone są dane na temat obserwowanych efektów niepożądanych podczas stosowania leków.⁴⁸ Jednocześnie, informacje te nie stanowią żadnego potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy danym lekiem a zaobserwowanym efektem. Każdy zarejestrowany efekt wystąpił u jednego pacjenta, przy czym jeden pacjent mógł doświadczyć więcej niż jedno zdarzenie. Dane zawarte w rejestrze nie powinny być stosowane jako wyłączne źródło informacji w procesie decyzyjnym dotyczącym stosowania danego leku.

Tab. 23 Zgromadzone do czerwca 2012 r. informacje o wystąpieniach potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paliwizumabu – EudraVigilance.

	Pacjenci w wieku 0-1		Pacjenci w wieku 2-24	
	miesiąc		miesiące	
	n		n	
Liczba indywidualnych przypadków				
Zaburzenia układu immunologicznego				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zaburzenia serca				
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				
Zaburzenia ucha i błędnika				
Zaburzenia endokrynologiczne				
Zaburzenia oka				
Zaburzenia żołądka i jelit				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Infekcje i infestacje				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				



	Pacjenci w wieku 0-1	Pacjenci w wieku 2-24
	miesiąć	miesiące
	n	n
Badania diagnostyczne	█	█
Zaburzenia metaboliczne i związane z odżywianiem	█	█
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	█	█
Nowotwory	█	█
Zaburzenia układu nerwowego	█	█
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	█	█
Zaburzenia psychiczne	█	█
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	█	█
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	█	█
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	█	█
Procedury chirurgiczne i in.	█	█
Zaburzenia naczyniowe	█	█

4.2.5.3 Amerykańska agencja ds. żywności i leków

Raporty FDA, oparte na doświadczeniach ponad █ pacjentów, którzy otrzymali w sumie ponad █ miliony dawek preparatu Synagis®, informują o rzadkich (>1/10 000, <1/1000) ciężkich reakcjach nadwrażliwości, mogących objawiać się: dusznością, sinicą, niewydolnością oddechową, pokrzywką, świądem, obrzękiem naczyniowym i hipotonią. Obserwowano również bardzo rzadkie (< 1/100 000 pacjentów) przypadki reakcji anafilaktycznych, w tym zakończone zgonem, po pierwszej oraz po kolejnej ekspozycji na paliwizumab.⁴⁹

5 OGRANICZENIA ANALIZY

[Redacted text block containing the main body of the analysis limitations section]

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w celu identyfikacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną. Przegląd objął takie bazy jak MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. [REDACTED]

W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu wobec placebo [REDACTED] oraz jedno badanie I/II fazy [REDACTED] włączone do analizy bezpieczeństwa.

Do badania [REDACTED] kwalifikowano dzieci urodzone [REDACTED] i w wieku do [REDACTED] miesiąca lub dzieci do [REDACTED] miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej wymagającej leczenia, w ciągu [REDACTED] miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania. Próbę kliniczną prowadzono przez jeden sezon zakażeń RSV. Badanie uwzględnione w analizie bezpieczeństwa również dotyczyło populacji niemowląt z PBD i urodzonych [REDACTED] Hbd i w wieku do [REDACTED] miesiąca.

We włączonym badaniu klinicznym ocenianymi punktami końcowymi były częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV, konieczność pobytu i całkowita liczba dni na oddziale intensywnej opieki, związana z zakażeniem RSV, konieczność i całkowita liczba dni wentylacji mechanicznej, związanej z zakażeniem RSV, częstości wystąpienia zapalenia ucha środkowego. W obu badaniach przeprowadzono analizę bezpieczeństwa paliwizumabu.

6.2 Wyniki badań pierwotnych

Comiesięczne profilaktyczne podania paliwizumabu wiązały się z 55% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS (95%CI: 38-72%; $p < 0,0001$).

Analiza podgrup pod względem występowania BPD wykazała, że w trakcie 150 dni obserwacji odnotowano wyższą częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną (9,6%) w porównaniu z wcześniakami (3,8%). Comiesięczne podania paliwizumabu w podgrupie dzieci z BPD wiązały się z 39% redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (95%CI: 20-58%; $p = 0,038$) w porównaniu z brakiem profilaktyki. W podgrupie dzieci bez BPD redukcja ta była wyższa i wyniosła 78% (95%CI: 66-90%; $p < 0,001$).

Analiza drugorzędowych punktów końcowych badania klinicznego potwierdziła wpływ profilaktyki paliwizumabem na redukcję dni hospitalizacji, dni tlenoterapii oraz dni pobytu w oddziale intensywnej terapii, przypadających na 100 pacjentów. Efekt ten wynikał w znacznej mierze z ograniczenia ogólnej częstości hospitalizacji. Podawanie paliwizumabu wiązało się z 57% redukcją pobytu w oddziale intensywnej opieki (95%CI: 10-79%; $p = 0,026$). Badanie kliniczne nie daje podstaw do stwierdzenia, że infekcja RSV przebiega łagodniej u hospitalizowanych pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę paliwizumabem, w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Pod względem bezpieczeństwa terapii paliwizumab jest dobrze tolerowany. Przyjmowanie paliwizumabu wiązało się z 18% redukcją wystąpienia zapalenia spojówek (95%CI: 6; 27; $p = 0,004$). Jedyne zdarzenie niepożądane występujące istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab dotyczyło nieżyty nosa (RRR=-23; 95%CI: -48; -2; $p = 0,024$).

6.3 Wyniki innych analiz

Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego poszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń wirusem RS przy pomocy paliwizumabu, odnaleziono 14 badań wtórnych, z których 10 spełniało kryteria włączenia. Wśród zakwalifikowanych 10 przeglądów systematycznych, jedno odnaleziono nie w toku przeszukiwania baz danych a w piśmiennictwie innego włączonego do niniejszej analizy. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych uwzględnili badania zidentyfikowane w niniejszym raporcie tj. badanie [REDACTED] oraz badanie włączone do analizy bezpieczeństwa – [REDACTED]. Opracowanie [REDACTED] było aktualizacją przeglądu opracowanego w [REDACTED] roku [REDACTED] przy czym, jego autorzy nie zidentyfikowali żadnych nowych randomizowanych badań klinicznych.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych stwierdzono, że paliwizumab w porównaniu z placebo redukuje częstość hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, co wykazano

[Redacted text block]

i bezpieczny.

6.5 Siła dowodów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2001.



7 PODSUMOWANIE I WNIOSKI

7.1 Wnioski z przeglądu badań wtórnych

Do dnia 31.07.2012 zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności profilaktyki zakażeń RSV przy zastosowaniu paliwizumabu w populacji dzieci z BPD. Wnioski z włączonych opracowań opierały się na wynikach jednego dużego randomizowanego badania klinicznego III fazy (IMpact-RSV) oraz badania fazy I/II (Subramanian 1998), dotyczących analizowanej populacji. [REDACTED]


7.2 Wnioski z przeglądu badań pierwotnych


Do dnia 31.07.2012 zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące skuteczności profilaktyki zakażeń RSV przy zastosowaniu paliwizumabu w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną [REDACTED]. Ponadto do przeglądu bezpieczeństwa włączono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, oceniające tylko bezpieczeństwo takiego postępowania [REDACTED].

W badaniu [REDACTED] oceniano skuteczność profilaktyki paliwizumabem w grupie dzieci urodzonych ≤ 35 Hbd, w wieku do 6. miesiąca oraz w grupie dzieci do 24. miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej wymagającej leczenia, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania.

Badanie III fazy potwierdziło wysoką skuteczność profilaktyki paliwizumabem w redukcji częstości hospitalizacji związanych z infekcją RSV w grupach dzieci wysokiego ryzyka: RRR= 55% ($p < 0,001$; ARR=5,8%) w całkowitej populacji pacjentów oraz w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną: RRR=39%, 95%CI: 20-58; $p=0,038$).

Analiza drugorzędowych punktów końcowych badań klinicznych potwierdziła wpływ profilaktyki paliwizumabem na redukcję dni hospitalizacji, dni tlenoterapii oraz dni pobytu na oddziale intensywnej terapii, związanych z zakażeniem RSV, przypadających na 100 pacjentów. Efekt ten wynikał w znacznej mierze z ograniczenia ogólnej częstości hospitalizacji RSV. Badania kliniczne nie dają podstaw do stwierdzenia, że infekcja RSV przebiega łagodniej u hospitalizowanych pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę paliwizumabem w porównaniu z otrzymującymi placebo.



Paliwizumab był lekiem dobrze tolerowanym w badaniach klinicznych, co potwierdziła analiza bezpieczeństwa wyników badania  oraz przeprowadzona metaanaliza. Raporty FDA, oparte na doświadczeniach ponad 400 000 pacjentów, którzy otrzymali w sumie ponad 2 miliony dawek preparatu Synagis®, informują o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.

W Tab. 24 przedstawia wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁵³

Tab. 24 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁵³

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Paliwizumab	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Paliwizumab	Placebo	Wynik analizy RRR (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności Sy-nagis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2012.

■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

■	██████████	██████████
■	██████████	██████████
■	██	██████████
■	██	██████████
■	██████████	██████████
■	██████████	■



8.5 Opracowania wtórne spełniające kryterium systematycznego przeglądu piśmiennictwa, włączone do raportu.

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	■



8.6 Zestawienie odrzuconych opracowań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.7 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do systematycznego przeglądu skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		



8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



■	■	■
---	---	---

Badanie zakwalifikowane do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV:

Grimaldi 2007⁵⁴



Grupo de Hospitales Benazuza 2002⁵⁵



Henckel 2004⁵⁶

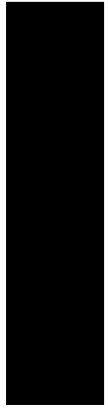








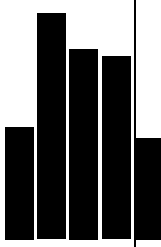
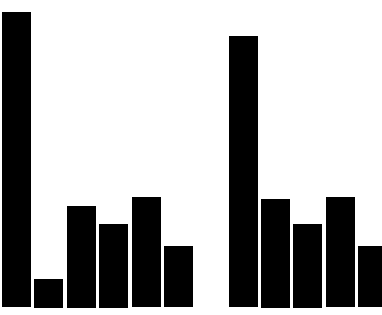


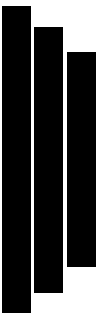



Oh 2002⁵⁷



Pedraz 2003⁵⁸





Tab. 30 Lista publikacji, które w wyniku przeglądu pełnych tekstów nie zostały włączone do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV, wraz z przyczynami odrzucenia (w kolejności alfabetycznej).

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.10 Badania kliniczne w toku dotyczące paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com)

Tytuł badania:	Palivizumab for Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Russian Children
Nr ident.:	NCT01006629
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01006629
Sponsor:	Abbott
Interwencje:	palivizumab
Początek badania:	Listopad 2009*

Tytuł badania:	Study of MEDI-524 (Numax), for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease in High-Risk Children
Nr ident.:	NCT00129766
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00129766
Sponsor:	MedImmune LLC
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• Palivizumab• MEDI-524
Początek badania:	Październik 2009**

* Badanie zostało zakończone (brak grupy kontrolnej dla paliwizumabu wyklucza zakwalifikowanie do niniejszego raportu).

** Badanie zostało zakończone, jednak nie podano wyników badania.



8.11 Skala Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI)

- 0 – bez choroby/zakażenia dróg oddechowych,
- 1 – choroba/zakażenie górnych dróg oddechowych
- 2 – łagodna choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 3 – umiarkowana choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 4 - ciężka choroba / zakażenie dolnych dróg oddechowych
- 5 – konieczność wentylacji mechanicznej

Opracowano na podstawie:

PREVENT Study Group.

Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis.

Pediatrics. 1997;99:93-9.

8.12 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.



8.13 Kryteria oceny według GRADE

Jakość badań				
	■	■	■	■
	■		■	■

Ograniczenia metody badań			
	■	■	■
■	■	■	■

Spójność wyników z różnych badań		
	■	■
■	■	■

Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową			
	■	■	■
■		■	■

Dodatkowe czynniki							
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■
■							
■							
■							

Jakość dowodów ogółem	
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Waga punktu końcowego	
■	■
■	■
■	■

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1490.

8.14 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu		Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi
	Liczba	Liczba i lokalizacja							

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jada	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną

Kod badania		Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

Badanie	Interwencja	Wiek (lata), n	Rasa biała n	Czas od menopauzy (lata)	Stan ogólny wg skali ECOG	Czas trwania pierwszego okresu bez choroby nowotworowej	Zajęcie chłonnych węzłów n	Liczba zajętych lokalizacji n	Dominująca choroba nowotworowej n	lokalizacja nowotworowej n	Typ n	histologiczny n

Kod badania		Pierwszorzędowe punkty końcowe		Drugorzędowe punkty końcowe	



Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	21
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	25
Tab. 3 Zestawienie wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i raportów HTA.....	29
Tab. 4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego według skali Jadad.....	36
Tab. 5 Ogólna charakterystyka badań włączonych do opracowania.....	38
Tab. 6 Charakterystyka populacji w badaniach klinicznych włączonych do opracowania.....	39
Tab. 7 Szczegóły dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania Impact-RSV.....	42
Tab. 8 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, według publikacji Pediatrics 1998.....	43
Tab. 9 Częstość złożonego punktu końcowego: hospitalizacja z powodu zakażenia RSV lub zgon pacjenta, w badaniu Impact-RSV, według FDA.....	43
Tab. 10 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, w zależności od lokalizacji ośrodków.....	43
Tab. 11 Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w badaniu Impact-RSV, w zależności od wyjściowego rozpoznania.....	44
Tab. 12 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące przebiegu hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w badaniu Impact-RSV.....	46
Tab. 13 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: pobyt na oddziale intensywnej opieki oraz konieczność wentylacji mechanicznej w przebiegu hospitalizacji związanej z RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	47
Tab. 14 Przebieg hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (według analizy przeprowadzonej przez FDA).....	47
Tab. 15 Informacje o przebiegu hospitalizacji u ośmiu dzieci, które wymagały przedłużonego pobytu szpitalnego (15 dni i więcej; źródło: FDA).....	47
Tab. 16 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu Impact-RSV, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem wszystkich zgonów.....	49
Tab. 17 Analiza kontinuum drugorzędowych punktów końcowych związanych z hospitalizacją RSV, w badaniu Impact-RSV, według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, z uwzględnieniem jedynie zgonów w trakcie hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.....	49
Tab. 18 Częstość hospitalizacji niezwiązanych z zakażeniami RSV, w badaniu Impact-RSV.....	50
Tab. 19 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: hospitalizacja niezwiązana z zakażeniami RSV. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	51
Tab. 20 Częstość zapaleń ucha środkowego wśród pacjentów badania Impact-RSV.....	51
Tab. 21 Skuteczność paliwizumabu vs placebo, badanie Impact-RSV: pacjenci z co najmniej jednym zapaleniem ucha środkowego. Miara wyników: względna redukcja ryzyka i parametry bezwzględne.....	52
Tab. 22 Podsumowanie działań niepożądanych paliwizumabu w porównaniu z placebo w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą.....	53

Tab. 23 Zgromadzone do czerwca 2012 r. informacje o wystąpieniach potencjalnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania paliwizumabu – EudraVigilance.....	57
Tab. 24 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących zaawansowanego raka żołądka, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.	67
Tab. 25 Ocena jakości wg Jadad oraz punkty końcowe i kryteria wyłączenia w badaniu IMPact-RSV.....	74
Tab. 26 Ocena jakości wg Jadad oraz punkty końcowe i kryteria wyłączenia w badaniu Submanian 1998.....	75
Tab. 27 Metodyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RVS.	77
Tab. 28 Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wywoływanych przez wirus RS oraz liczba rezultatów wyszukiwania w bazie Medline (PubMed), na dzień 02.08.2012.....	83
Tab. 29 Podsumowanie danych o efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w populacji niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną (badania uporządkowane w kolejności alfabetycznej).....	85
Tab. 30 Lista publikacji, które w wyniku przeglądu pełnych tekstów nie zostały włączone do przeglądu efektywności praktycznej paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV, wraz z przyczynami odrzucenia (w kolejności alfabetycznej).....	87


SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS (diagram QUOROM).....	35
Ryc. 2 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: ryzyko względne.....	56
Ryc. 3 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, miara statystyczna: różnica ryzyka.....	56
Ryc. 4 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: ryzyko względne.....	56
Ryc. 5 Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV: miara kliniczna – zgony, miara statystyczna: różnica ryzyka.....	57



PIŚMIENNICTWO


- 1 















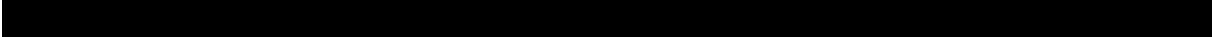















[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]