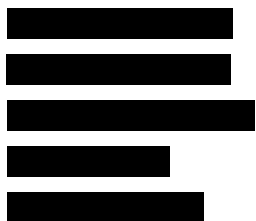


ANALIZA KLINICZNA

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

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja	12
2.2. Etiologia i patogenez.....	13
2.3. Grupy ryzyka	14
2.4. Epidemiologia.....	14
2.4.1. CHD	14
2.4.2. Zakażenia RSV	16
2.5. Obraz kliniczny.....	19
2.6. Rozpoznanie	19
2.7. Powikłania i rokowanie.....	20
2.8. Leczenie	21
2.8.1. Profilaktyka zakażeń RSV.....	22
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej	22
2.9.1. Zalecenia zespołu polskich ekspertów	22
2.9.2. Wytyczne amerykańskie (AAP).....	23
2.9.3. Wytyczne kanadyjskie (CPS i PHAC)	24
2.9.4. Wytyczne brytyjskie (PHE).....	24
2.9.5. Wytyczne szkockie (SIGN).....	25
2.9.6. Zalecenia europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej.....	25
2.9.7. Wytyczne francuskie (FPCS)	26
2.9.8. Podsumowanie wytycznych	27
2.10. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	28
2.11. Rekomendacje finansowe	29
3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	31
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	31
3.2. Określenie problemu decyzyjnego.....	31
3.2.1. Populacja docelowa	31

3.2.2.	Interwencja.....	32
3.2.3.	Komparatory	32
3.2.4.	Punkty końcowe	32
3.2.5.	Podsumowanie	32
4.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	34
4.1.	Paliwizumab	34
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	37
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	37
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	37
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy.....	37
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	38
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	38
5.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	39
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	39
5.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	40
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	41
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	41
5.5.	Analiza statystyczna wyników.....	42
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych.....	42
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	43
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	43
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	45
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	47
7.1.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji	47
7.2.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu.....	49
7.3.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OIOM.....	49
7.4.	Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej.....	50
7.5.	Hospitalizacje	51
7.6.	Częstość przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca	51
7.7.	Bezpieczeństwo	52
7.7.1.	Zdarzenia niepożądane.....	52
7.7.2.	Zgony.....	53
7.7.3.	Utrata z badania.....	54
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	56

8.1. Alerty bezpieczeństwa	56
8.2. Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu	56
9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	60
10. WNIOSKI KOŃCOWE	63
11. OGRANICZENIA.....	64
12. DYSKUSJA	65
13. BIBLIOGRAFIA	68
14. SPIS TABEL.....	74
15. ANEKS	76
15.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	76
15.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	80
15.3. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....	82
15.4. Formularz oceny wiarygodności badań	85
15.5. Formularze ekstrakcji danych z badania.....	85
15.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	86
15.6.1. Szczegółowe zdarzenia niepożądane	86
15.7. Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa.....	89
15.8. Badania w toku.....	91
15.9. Badania wykluczone z analizy	91
15.10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.	93

INDEKS SKRÓTÓW

AAP	Amerykańska Akademia Pediatrii (<i>American Academy of Pediatrics</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	Brak danych
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (<i>Broncho-Pulmonary Dysplasia</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHD	Wrodzona choroba serca (<i>Congenital Heart Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CLD	Przewlekła choroba płuc (<i>Chronic Lung Disease</i>)
CPS	Kanadyjskie Stowarzyszenie Pediatriów (<i>Canadian Paediatric Society</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FPCS	Francuskie Stowarzyszenie Kardiologów Dziecięcych (<i>French Paediatric Cardiac Society</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HIV	Wirus zespołu nabytego braku odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

HS-CHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (<i>Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat</i>)
JGP	System Jednorodnych Grup Pacjentów
KROK	Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych
m.c.	Masa ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified Intention-To-Treat</i>)
N	Liczebność próby
n	Liczebność pacjentów ze zdarzeniem
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>National Health Service Scotland</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać niepożądany efekt zdrowotny lub jeden negatywny punkt końcowy u jednej z nich (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed to Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
OB	Okres obserwacji

OIOM	Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PHAC	Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego (<i>Public Health Agency of Canada</i>)
PHE	Angielska Agencja ds. Zdrowia Publicznego (<i>Public Health England</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PSAE	Pierwszorządowe, ciężkie działanie niepożądane (<i>Primary Serious Adverse Event</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (<i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
RSV-IG	Immunoglobulina ludzka przeciwko RSV (<i>Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SIGN	Szkocka agencja rządowa zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (CHD).

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

■ Metodyka

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

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1374 doniesień naukowych. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 47 publikacji oraz 1 publikację uzyskaną z przeszukania stron agencji rządowych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie (3 pozycje bibliograficzne).

Badanie włączone do analizy klinicznej zaprojektowano, jako randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, w której uczestniczyło łącznie 1287 dzieci w wieku poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. W badanej populacji średnia wieku wynosiła około 6,6 mies., a około 57% dzieci nie ukończyło 6. miesiąca życia.

■ Wyniki analizy skuteczności

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

- ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji (RR = 0,55 [0,37; 0,82], NNT = 23 [14; 66]; p = 0,003),
- ryzyka przedłużonej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV (RR = 0,32 [0,12; 0,86], NNT = 60 [33; 323]),
- łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (57,4 vs 129 dni/100 dzieci, p = 0,003),
- łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (27,9 vs 101,5 dni/100 dzieci, p = 0,014).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profilaktyczne stosowanie paliwizumabu jest bezpieczne i stosunkowo dobrze tolerowane. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, było porównywalne w obu grupach, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie placebo (RR = 0,88 [0,80; 0,96], p = 0,005). Jednocześnie w ramieniu paliwizumabu nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu.

Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak wysypka (RR = 0,79 [0,65; 0,96]) czy infekcja wywołana przez RSV (RR = 0,68 [0,50; 0,94]), natomiast większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem (RR = 1,92 [1,11; 3,31]).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że profilaktyka paliwizumabem przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędowych ciężkich działań niepożądanych, definiowanych jako śmierć, ciężka arytmia lub ciężka infekcja. Profil bezpieczeństwa w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa jest zgodny z raportowanym w badaniu RCT. Po dopuszczeniu produktu do obrotu obserwowano pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej (2 przypadki spośród ponad 400 000 pacjentów, którzy przyjęli ponad 2 miliony dawek paliwizumabu).

■ Wnioski końcowe

Paliwizumab stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV jest skuteczną opcją terapeutyczną u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. Paliwizumab przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji, oraz redukcji ryzyka przedłużonej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, a także zmniejsza łączną liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV oraz liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu. Paliwizumab stosowany w profilaktyce zakażeń RSV jest dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest korzystny.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncyotialnym wirusem oddechowym (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

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

Populacja

- Dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca

Interwencja

- Paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c. podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV

Komparatory

- Brak profilaktyki
- Placebo

Punkty końcowe

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

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

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

Wrodzone choroby serca (*congenital heart disease*, CHD), to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności, występujące od chwili urodzenia. [3] W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się siniczne i niesiniczne wady serca. [4] O hemodynamicznie istotnej CHD mówimy wówczas, gdy zmienia przepływ krwi lub istotnie wpływa na krążenie. Do hemodynamicznie istotnych CHD należą:

- siniczne wady serca,
- nadciśnienie płucne,
- niewydolność serca. [4]

Siniczne CHD stanowią ok. 15% wszystkich wrodzonych wad serca. Najczęściej spotykanymi sinicznymi wadami są tetralogia Fallota oraz przełożenie pni tętniczych. Ze względu na rodzaj zmian przepływu płucnego, można wyróżnić:

- wady siniczne ze zmniejszonym przepływem płucnym (np. tetralogia Fallota, atrezja zastawki pnia płucnego),
- wady siniczne ze zmiennym przepływem płucnym (np. przełożenie wielkich pni tętniczych, serce jednokomorowe),
- wady ze zwiększonym przepływem płucnym (np. zespół niedorozwoju lewego serca, całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych). [5]

Cechą wspólną sinicznych CHD jest mieszanie się krwi żyłnej z tętniczą, co prowadzi do chronicznej hipoksemii, której skutkiem jest zasinienie powłok skórnych i błon śluzowych, związane ze zwiększoną ilością (>5 g/dl) odtlenowanej hemoglobiny we krwi włośniczkowej. [5, 6] Zmieszanie krwi utlenowanej z nieutlenowaną może być skutkiem prawo-lewego przeciekania na poziomie przedsionków, komór lub tętnic. Siniczne CHD wiążą się z nieprawidłowościami dotyczącymi różnych układów, z których najczęstsze są zaburzenia hematologiczne i hemostatyczne. [6] W przypadku wystąpienia wad sinicznych, konieczne jest leczenie operacyjne, które wiąże się z ryzykiem wystąpienia odległych powikłań i następstw leczenia zabiegowego. [5]

Wady niesiniczne, prowadzą do utrudnienia przepływu krwi, jednak bez przecieków pomiędzy krążeniem małym i dużym, a zatem nie dochodzi w ich przypadku do mieszania się krwi żyłnej z tętniczą. Do niesinicznych wad serca można zaliczyć np. koarktację lub zwężenie aorty lub izolowane

zwężenie tętnicy płucnej. [7] Wady takie mogą być związane z występowaniem nadciśnienia tętniczego (np. koarktacja aorty). [8]

2.2. Etiologia i patogenezą

RSV to pleomorficzny, cytoplazmatyczny wirus zawierający genom w postaci jednoniciowego, nonsensownego RNA. Zidentyfikowano 10 genów kodujących 11 białek wirusowych, wśród których można wyróżnić: białka transbłonowe (G, F, SH) wbudowane w osłonkę wirusa, białka kapsydu (N i P), białko L pełniące funkcję polimerazy RNA, białka tworzące warstwę pośrednią (M1 i M2) oraz białka niestrukturalne (NS1 i NS2). [1, 2] Na podstawie różnic w składzie antygenów, sekwencji nukleotydowej oraz aminokwasowej białka G rozróżnia się dwa typy wirusa RS: A i B. [1] Komórkami docelowymi dla RSV są komórki nabłonka układu oddechowego. Wirus przyłącza się do komórki gospodarza za pośrednictwem białka G, a następnie otoczka wirusa ulega fuzji z błoną cytoplazmatyczną komórki poprzez białko F. W komórce gospodarza wirus zostaje uwolniony do cytoplazmy, gdzie zachodzi replikacja, a następnie translacja białek wirusa oraz składanie cząsteczek wirusów potomnych. Uwalniane wiriony uzyskują zdolność do zakażenia kolejnych komórek nabłonka układu oddechowego. [1, 2, 9] Charakterystyczną cechą wirusa RSV jest tworzenie tzw. syncytium z komórkami sąsiadującymi. [1]

Wirus rozprzestrzenia się przede wszystkim drogą kropelkową, jak również przez kontakt bezpośredni (np. całowanie dziecka) lub pośredni (dotykanie powierzchni skażonych wydzieliną osoby chorej) z osobami zakażonymi. [1, 10] Źródłem zakażenia dla niemowląt i małych dzieci najczęściej są członkowie rodziny. Długość okresu, w jakim wirus może przetrwać w środowisku zależy głównie od temperatury, wilgotności oraz rodzaju powierzchni na której się znajduje. W temperaturze pokojowej, przy znacznej wilgotności, na gładkich powierzchniach lub na skórze może przetrwać nawet przez 30 godzin, z kolei na powierzchniach porowatych okres ten jest krótszy i wynosi ok. 1 godz. [1] Okres wylęgania zakażenia RSV wynosi 4–6 dni, natomiast okres zakaźności 1–3 tyg. [2, 10] U małych dzieci z nie w pełni rozwiniętym układem odpornościowym oraz u osób poddanych immunosupresji zaraźliwość utrzymuje się dłużej, nawet do 4 tyg. [1]

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

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

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

- niski status społeczno-ekonomiczny,
- znaczne zagęszczenie mieszkańców (dzielenie pokoju z rodzeństwem),
- uczęszczanie do żłobka,
- posiadanie rodzeństwa w wieku przedszkolnym / szkolnym,
- narażenie na bierne palenie oraz palenie przez matkę w okresie ciąży,
- astma lub atopia w rodzinie,
- brak karmienia piersią w okresie niemowlęctwa,
- płeć męska,
- niska masa urodzeniowa (<2500 g),
- narodziny w okresie >6 mies. przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV. [12–14]

2.3. Grupy ryzyka

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

- urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży),
- z wrodzonymi wadami serca,
- z dysplazją oskrzelowo-płucną,
- z niedoborem odporności,
- z mukowiscydozą,
- z zespołem Downa,
- z zaburzeniami neurologicznymi,
- z ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi. [14, 15]

Dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci z CHD są szczególnie zagrożone chorobą wywołaną przez RSV. Dodatkowo, przebieg choroby w tych grupach jest cięższy, częściej wiąże się z powikłaniami oraz z koniecznością hospitalizacji, co przekłada się również na wyższe ryzyko zgonu. [15]

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w rozdziale tym szczegółowo omówiona zostanie jedna z grup podwyższonego ryzyka zakażeń RSV – niemowlęta i dzieci z wrodzonymi wadami serca.

2.4. Epidemiologia

2.4.1. CHD

Według danych, pochodzących z ogólnoeuropejskiego rejestru wad wrodzonych EUROCAT, średnia częstość występowania CHD w latach 2000–2005 w 16 krajach europejskich objętych rejestrem

wynosiła 7,2 na 1000 żywych urodzeń. Na tej podstawie oszacowano, że rocznie w Unii Europejskiej rodzi się około 36 tys. żywych dzieci z wadami serca. [16] Według najnowszych danych pochodzących z wyżej wymienionego rejestru w latach 2008–2012 w bazie EUROCAT zarejestrowanych zostało 28 323 żywych urodzeń dzieci z CHD. Częstość występowania CHD wśród wszystkich poczętych dzieci (w tym urodzenia żywe, dzieci martwo urodzone oraz ciążę abortowane z powodu wady rozwojowej płodu) wynosiła 79,87 / 10 000. [17]

Dane historyczne wskazują, że częstość występowania CHD na świecie wzrastała z 0,6 / 1000 żywych urodzeń w latach 1930-1934, do 9,1 / 1000 żywych urodzeń po 1995 roku, co przynajmniej częściowo można tłumaczyć zwiększeniem czułości metod diagnostycznych. Rozpowszechnienie CHD było wyższe w Europie niż w USA (8,2 / 1000 żywych urodzeń vs 6,9 / 1000 żywych urodzeń). Najwyższą częstość występowania CHD stwierdzono w Azji (9,3 / 1000 żywych urodzeń), najniższą w Afryce (1,9 / 1000 żywych urodzeń). [18] Biorąc pod uwagę powyższe dane, można oszacować, że począwszy od lat 90. XX wieku, na świecie z wadą serca rodzi się rocznie około 1,35 miliona dzieci.

Według danych pochodzących z rejestru EUROCAT w Polsce w 2010 roku odnotowano 2135 żywych urodzeń dzieci z CHD (51,66 / 10 000 żywych urodzeń). [17] Hemodynamicznie istotne CHD stanowią ok. 35–40% wszystkich wrodzonych wad serca (średnio 37,5%). [19] Na tej podstawie można oszacować, że liczba dzieci ze zdiagnozowaną hemodynamicznie istotną CHD, urodzonych w Polsce w 2010 roku, wyniosła około 800.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) w Polsce rocznie w populacji obejmującej zarówno dorosłych, jak również dzieci, wykonuje się ok. 25 000 operacji kardiochirurgicznych, z czego ok. 2700 zabiegów przypada na operacje wrodzonych wad serca. Szczegółowe zestawienie liczby operacji kardiochirurgicznych wykonanych w Polsce w latach 2009–2012 przedstawiono poniżej (Tabela 1). [20–22]

W 2013 r. w Polsce wykonano 1009 operacji kardiochirurgicznych u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia (z wykluczeniem noworodków), z czego 689 zabiegów wykonano z zastosowaniem krążenia zewnątrz ustrojowego, natomiast 320 bez krążenia zewnątrzustrojowego. Szacuje się, że ok. 320 zabiegów dotyczy istotnych hemodynamicznie CHD. [23]

Tabela 1.
Liczba operacji kardiochirurgicznych wykonywanych w Polsce w latach 2009–2012 wg KROK

Rok	Liczba operacji kardiochirurgicznych	
	Ogółem	CHD
2012	26 914	2657
2011	26 255	2698
2010	25 081	2651
2009	24 738	2630

2.4.2. Zakażenia RSV

Zakażenia pozaszpitalne RSV mają charakter sezonowy, w klimacie umiarkowanym pojawiają się głównie w okresie zimowo-wiosennym, choć okres zakażeń może rozciągać się nawet od października do kwietnia. [1, 24] Im bliżej równika, tym rozkład zachorowań w ciągu roku jest bardziej równomierny. [1]

Szacuje się, że w Ameryce Północnej połowa dzieci ulega infekcji RSV w swoim pierwszym sezonie zakażeń, a prawie wszystkie przechodzą infekcję do 2. roku życia. Około 2–3% dzieci wymaga hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV. [25] W badaniu Chang 2010, przeprowadzonym w populacji amerykańskiej, częstość hospitalizacji z powodu RSV oszacowano na 710 / 100 000 dzieci poniżej 2. roku życia. [26] Częstość hospitalizacji w Europie jest podobna do tej raportowanej w USA i mieści się w przedziale 400–700 / 100 000 / rok dla populacji dzieci w wieku <2 lat. [27] W badaniu epidemiologicznym oceniającym rozpowszechnienie choroby grypopodobnej w kilku krajach europejskich, podano informacje o udziale zakażeń RSV w etiologii objawów grypopodobnych. W Wielkiej Brytanii częstość zakażeń RSV w latach 2002–2008 wynosiła średnio 83 / 100 000 dzieci w wieku 0–4 lat, co stanowiło 16% wszystkich chorób grypopodobnych. Analogiczna częstość zakażeń wśród dzieci w wieku 0–4 lat w Holandii wynosiła 382 / 100 000 dzieci (20% chorób grypopodobnych), z kolei w Danii 170 / 100 000 dzieci (13% chorób grypopodobnych). Wydaje się, iż rozbieżność pomiędzy danymi z poszczególnych krajów można tłumaczyć różnicami w definicji chorób grypopodobnych. [28]

W metaanalizie poprzedzonej przeglądem systematycznym (Nair 2010) oszacowano, że w 2005 roku na świecie u dzieci poniżej 5. roku życia wystąpiło przynajmniej 3,4 miliona przypadków poważnych, wymagających hospitalizacji, ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych zakażeniem RSV. [29] W prospektywnym badaniu kohortowym (El Kholly 2013) wykazano, że spośród dzieci hospitalizowanych z powodu poważnej, ostrej choroby układu oddechowego wywołanej RSV, 10% wymagało przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, 24% było hospitalizowanych dłużej niż 9 dni, a 5% zmarło. [30]

Polskie dane dotyczące udziału zakażeń RSV w zakażeniach dróg oddechowych cechują się dość dużym zróżnicowaniem. Według informacji pochodzących z 6 ośrodków pediatrycznych w sezonie 1999/2000 etiologię RSV potwierdzono u 21% niemowląt hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych. [31] Badania prowadzone w jednym ośrodku w Warszawie w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku pokazują, że odsetek zakażeń RSV wśród wszystkich zakażeń układu oddechowego wahał się między 35% a 52%. [32] Według późniejszych badań, prowadzonych w tym samym ośrodku, etiologię wirusową z dominacją RSV potwierdzono u 49,4% dzieci poniżej 2. roku życia, hospitalizowanych w sezonie 1993/1994. [33]

Na podstawie danych NFZ, raportowanych w formie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) ustalono, że w 2013 r. odnotowano:

- 1978 hospitalizacji z powodu zapalenia płuc wywołanego RSV (ICD-10: J12.1),

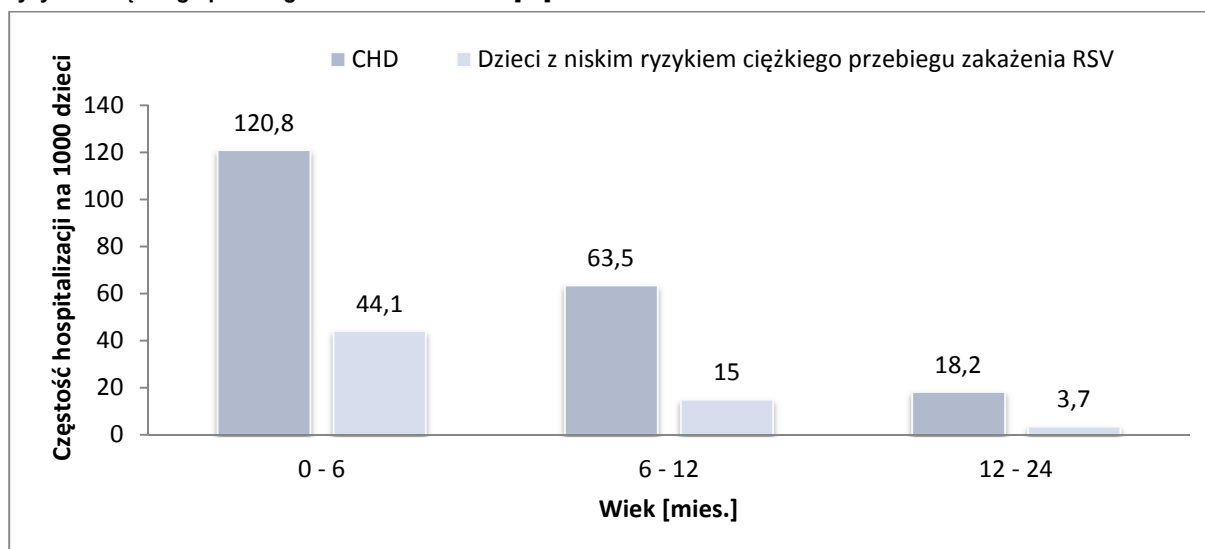
- 951 hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci wywołanego wirusem RS (ICD-10: J21.0) (Tabela 2). [34]

Tabela 2.
Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2013 wg statystyk JGP

JGP	Liczba hospitalizacji	Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV	
		Rozpoznanie ICD-10	Liczba hospitalizacji
D18 (zapalenie płuc nietypowe wirusowe)	44 305	J12.1 (zapalenie płuc wywołane przez wirus RS)	1978
P04 (choroby dolnych dróg oddechowych)	86 093	J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS)	951

Powikłania związane z RSV szczególnie często dotyczą dzieci obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniactwo czy obecność CHD. [27, 35, 36] W retrospektywnym badaniu, przeprowadzonym w populacji amerykańskiej w latach 1989–1993, częstość hospitalizacji z powodu infekcji RSV w pierwszym roku życia, u dzieci z CHD, wynosiła 92 / 1000 dzieci i była trzykrotnie wyższa niż u dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem (30 / 1000 dzieci). W drugim roku życia częstość hospitalizacji była zdecydowanie niższa i wynosiła odpowiednio 18 / 1000 oraz 3,7 / 1000. [37] Częstość hospitalizacji u dzieci z CHD oraz dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażeń RSV, w podziale na poszczególne grupy wiekowe, przedstawiono poniżej (Wykres 1).

Wykres 1.
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w różnych grupach wiekowych, u dzieci z CHD oraz dzieci z niskim ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem [37]



Istotną cechą wpływającą na zwiększenie ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV jest nie tylko sama obecność wady, ale również jej rodzaj. Ryzyko powikłań zakażenia wirusem jest istotnie wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami. W prospektywnym badaniu kohortowym Meberg 2006, prowadzonym w latach 1987–2004 w Norwegii obserwowano, że ryzyko hospitalizacji było znacząco

wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi CHD niż u dzieci z łagodniejszymi wadami (9,2% vs 3,3%; $p = 0,01$). [38]

Ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV u dzieci z CHD jest wyższe w porównaniu z populacją bez CHD (Tabela 3). Pobyt w szpitalu dzieci z CHD z zakażeniem RSV, w porównaniu z dziećmi z grupy niskiego ryzyka, jest wydłużony, większy odsetek pacjentów wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii, jak również stosowania mechanicznej wentylacji. [36, 39–42]

Najwyższe ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV stwierdza się u niemowląt do 1.r.ż. oraz u dzieci z hemodynamicznie istotną CHD (Tabela 4). [43]

Tabela 3.
Punkty końcowe związane z hospitalizacją z powodu infekcji RSV u dzieci z CHD oraz bez CHD

Punkt końcowy	Dzieci z CHD	Dzieci bez CHD
Przyjęcie na OIOM	25–63%	14–36%
Mechaniczna wentylacja	11–24%	10–13%
Zgony	3,4–37%	0,1–1,5%
Średni okres hospitalizacji	7,4–29 dni	5–8 dni

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej.

Tabela 4.
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u dzieci z CHD oraz z grupy niskiego ryzyka w poszczególnych grupach wiekowych [43]

Wiek	Grupa	Liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji/1000 pacjentolat	IRR ^a [95% CI]
0 do <6 mies.	Niskiego ryzyka ^b	1358	88,2	2,7 [2,2; 3,4]
	CHD	100	241,5	
6 do <12 mies.	Niskiego ryzyka ^b	353	30,1	4,2 [3,1; 5,7]
	CHD	50	126,9	
12 do <24 mies.	Niskiego ryzyka ^b	131	7,3	5,0 [3,0; 7,9]
	CHD	22	36,5	
24 do <36 mies.	Niskiego ryzyka ^b	26	2,0	4,9 [1,3; 14,2]
	CHD	4	9,7	

a) IRR – *incidence rate ratio*, definiowany jako IRR w grupie CHD/IRR w grupie niskiego ryzyka.

b) Dzieci urodzone w prawidłowym terminie, bez dodatkowych schorzeń.

Szacuje się, że ok. 35% dzieci z CHD wymaga interwencji chirurgicznej lub cewnikowania serca w

pierwszym roku życia. [4] Zakażenie RSV może być przyczyną komplikacji pooperacyjnych lub odsuwania operacji w czasie. [44] Grupa ta jest również szczególnie podatna na zakażenia szpitalne, gdyż wiele dzieci wymaga długiej lub wielokrotnej hospitalizacji. [39]

Do fizjologicznych czynników ryzyka, które wpływają na ciężki przebieg zakażeń RSV, zalicza się:

- wyjściowy stan serca i płuc,
- zmieniona mechanika płuc,
- sinica i/lub nadciśnienie płucne,
- zaburzony stosunek wentylacji do perfuzji. [36, 45]

U dzieci z CHD, u których przepływ krwi przez tętnicę płucną oraz płuca jest większy niż przepływ krwi przez aortę i naczynia, systemowe infekcje układu oddechowego są częstsze. Zwiększony przepływ płucny prowadzi m.in. do zastoju krwi w naczyniach płucnych, a w konsekwencji do przekrwienia i obrzęku błon śluzowych dróg oddechowych, a tym samym do ich zwężenia oraz zwiększenia produkcji wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych, co sprzyja rozwojowi infekcji. [3]

2.5. Obraz kliniczny

Zakażenie wirusem RSV u dzieci ma zazwyczaj postać nieżyty górniego odcinka układu oddechowego, aczkolwiek może również przebiegać jako ciężkie schorzenie dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików). [1]

Zakażenia górnych dróg oddechowych u większości zdrowych ludzi najczęściej mają charakter łagodnych do umiarkowanych przeziębień, objawiających się kaszlem, nieżytem oraz umiarkowaną gorączką, które zwykle ustępują po ok. 1–2 tyg. [10] U niemowląt i małych dzieci istnieje ryzyko rozprzestrzenienia się zakażenia na dolne drogi oddechowe, co jest związane głównie z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego. U ok. 25–40% niemowląt i dzieci pierwotne zakażenie RSV prowadzi do zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia płuc. Wykazano, iż RSV jest główną przyczyną zapalenia oskrzelików u dzieci poniżej 2. roku życia. [46] Do najczęściej obserwowanych objawów w przebiegu zakażeń dolnych dróg oddechowych należą: niepokój, pobudzenie, przyspieszony oddech, świszczący oddech (*wheezing*), duszność, tachykardia, a nawet sinica. [1, 2, 9] U wcześniaków oraz niemowląt poniżej 3. mies. życia charakterystyczną manifestacją zakażenia są bezdechy. [9, 36] W grupach wysokiego ryzyka, w szczególności u wcześniaków, niemowląt z CHD oraz niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną, zakażenie RSV wywołuje zwykle ciężką chorobę dolnych dróg oddechowych, wymagającą hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań. [15]

2.6. Rozpoznanie

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

- izolacji wirusa w hodowli komórkowej,
- technik immunofluorescencyjnych wykrywających antygeny wirusa,
- technik immunoenzymatycznych wykrywających antygeny wirusa,

- reakcji RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). [1, 36, 47]

Diagnostyka radiologiczna oraz laboratoryjna ma znaczenie pomocnicze i pozwala na wykluczenie zakażeń o innej etiologii. Testy serologiczne, ukierunkowane na wykazanie obecności swoistych dla RSV przeciwciał, wykorzystywane są głównie w badaniach epidemiologicznych i mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. U niemowląt, szczególnie poniżej 6. mies. stężenia przeciwciał klasy IgM i IgG, które pojawiają się w odpowiedzi na pierwotne zakażenie, są niskie, ponadto wykrywa się u nich biernie nabyte matczyne przeciwciała, co może być przyczyną trudności w postawieniu prawidłowej diagnozy. [1, 13, 47]

2.7. Powikłania i rokowanie

Większość pacjentów zakażonych RSV ma dobre rokowania, aczkolwiek u części chorych obturacja płuc może utrzymywać się przez długi czas. [24] U dzieci, u których doszło do zapalenia oskrzelików, może rozwinąć się nadreaktywność oskrzeli, a nawet astma. Istnieją doniesienia naukowe świadczące o zależności pomiędzy wystąpieniem zakażenia RSV, a rozwinięciem astmy w okresie wczesnodziecięcym. [13, 24]

W przypadku dzieci z CHD zakażenie RSV może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak:

- blok zatokowo-przedsionkowy,
- tachyarytmia,
- blok przedsionkowo-komorowy,
- zapalenie osierdzia,
- zapalenie mięśnia sercowego,
- całkowity blok serca,
- niewydolność prawej komory serca. [36]

Ze względu na fakt, iż przebycie zakażenia RSV nie prowadzi do wykształcenia długoterminowej odporności, często obserwuje się ponowne infekcje tym wirusem, aczkolwiek zwykle ich przebieg jest łagodniejszy. [43]

Ryzyko zgonu związane z zakażeniem RSV uzależnione jest od współwystępowania dodatkowych czynników ryzyka. Śmiertelność z powodu zakażeń RSV jest najwyższa u dzieci z CHD, gdzie wynosi od 2% do nawet 37%. [15] Częstość zgonów w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [15]

Grupa ryzyka	Częstość zgonów
Dysplazja oskrzelowo-płucna	3,5–23%

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

2.8. Leczenie

Leczenie zakażeń wywołanych przez RSV ma przede wszystkim charakter objawowy. Jedynym preparatem o przyczynowym mechanizmie działania jest rybawiryna (Virazole®), którą podaje się wziewnie pacjentom z ciężką infekcją dolnych dróg oddechowych wywołaną przez RSV. [48] Lek ten został dopuszczony do obrotu przez FDA, nie jest natomiast zarejestrowany w Europie. [49] Ze względu na możliwość szkodliwego działania na personel medyczny, wysokie koszty oraz umiarkowaną skuteczność, rybawiryna nie jest powszechnie stosowana. [50]

Postępowanie w przypadku zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc jest zróżnicowane i uzależnione od stanu klinicznego oraz obecności czynników ryzyka. Leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie, a w przypadku ciężkich zakażeń – w warunkach szpitalnych. [31]

Leczenie obejmuje nawilżanie powietrza, podawanie tlenu w przypadku niedotlenienia (gdy saturacja zmniejsza się do 90–92%), inhalacje solą fizjologiczną, oklepywanie klatki piersiowej, a także ułożenie ciała w pozycji sprzyjającej drenażowi dróg oddechowych. Bardzo istotnym elementem postępowania leczniczego jest odpowiednia podaż płynów oraz monitorowanie parametrów życiowych dziecka. [24, 31]

W leczeniu objawowym zastosowanie mają również:

- leki przeciwzapalne (głównie kortykosteroidy systemowe lub wziewne) – brak dowodów potwierdzających ich skuteczność,
- leki rozszerzające oskrzela (np. albuterol) – w przypadku zapalenia oskrzelików przynoszą chwilową poprawę. [12, 24]

Zakażenia RSV bardzo rzadko ulegają nadkażeniu bakteryjnemu, dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków. W grupie dzieci leczonych w szpitalu z powodu RSV zakażenie bakteryjne odnotowano u ok. 2%, a najczęstszą manifestacją było ostre zapalenie ucha środkowego. [51]

2.8.1. Profilaktyka zakażeń RSV

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

Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna, polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anti-RSV jest w niej zbyt niski. [24]

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

Wśród preparatów mających zastosowanie w biernej profilaktyce zakażeń RSV wymienia się również motawizumab, przy czym dotychczas nie został on dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [52]

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej

W toku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 8 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej, dotyczących profilaktyki zakażenia wirusem RS u dzieci z CHD (Tabela 6).

Tabela 6.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem RS u pacjentów z CHD

Towarzystwo / organizacja	Data opublikowania (aktualizacji)	Ref.
<i>Zespół polskich ekspertów</i>	2005	[53]
<i>Public Health England (PHE)</i>	2011 (2013)	[54]
<i>American Academy of Pediatrics (AAP)</i>	2014	[55]
<i>Public Health Agency of Canada (PHAC)</i>	2014	[56]
<i>Canadian Paediatric Society (CPS)</i>	2011	[57]
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	2006	[58]
<i>Zespół europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej</i>	2005	[59]
<i>French Paediatric Cardiac Society (FPCS)</i>	2004	[60]

2.9.1. Zalecenia zespołu polskich ekspertów

Eksperci zalecają bezwzględne stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anti-RSV (paliwizumabem) u dzieci <12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie CHD lub kardiomiopatią:

- wymagających leczenia farmakologicznego ciężkiej, jawnej niewydolności serca, zdyskwalifikowanych z leczenia zabiegowego (kardiochirurgicznego lub przezskórnego) lub u których ciężka, jawna niewydolność serca utrzymuje się mimo leczenia zabiegowego,
- z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <90%. [53]

Profilaktyka zakażenia wirusem RS za pomocą iniekcji paliwizumabu jest zalecana u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD:

- <12. miesiąca życia,
 - wymagających leczenia farmakologicznego niewydolności serca,
 - z nadciśnieniem płucnym,
 - z sinicznymi wadami serca,
- <24. miesiąca życia,
 - z siniczą lub niesiniczą istotną hemodynamicznie CHD. [53]

Ekspert nie zalecają stosowania profilaktyki zakażeń wirusem RS u niemowląt i dzieci z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, po korekcji wady serca, po której nie ma potrzeby stosowania leczenia farmakologicznego niewydolności serca oraz u niemowląt z kardiomiopatią niewymagającą leczenia farmakologicznego. [53]

W ramach profilaktyki zakażeń wirusem RS rekomendowana jest również edukacja rodziców, pediatrów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie zapobiegania narażeniom na środowiskowe czynniki ryzyka zakażeń RSV, do których należą bierne palenie tytoniu, znaczne zagęszczenie mieszkańców (dzielenie pokoju z rodzeństwem), przebywanie w dużych skupiskach dzieci – np. żłobku. [53]

Rekomendowane dawkowanie paliwizumabu wynosi 15 mg/kg m.c. domięśniowo co 30 dni w czasie sezonu zakażeń wirusem RS. Powinno się stosować maksymalnie 5 dawek w sezonie. [53]

2.9.2. Wytyczne amerykańskie (AAP)

Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie profilaktyki zakażeń wywołanych wirusem RS za pomocą paliwizumabu u niemowląt poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie CHD. Największe korzyści kliniczne ze stosowania paliwizumabu mogą uzyskać:

- niemowlęta z niesiniczą wadą serca z niewydolnością serca wymagającą leczenia farmakologicznego, u których konieczne będzie przeprowadzenie zabiegu kardiochirurgicznego,
- niemowlęta z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem płucnym.

Decyzja dotycząca zastosowania profilaktyki paliwizumabem u niemowląt poniżej 1. roku życia i z sinicznymi wadami serca, powinna zostać podjęta w porozumieniu z kardiologiem dziecięcym.

Profilaktyki zakażeń RSV nie należy stosować u pacjentów z CHD, u których nie ma dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS, tj. u:

- dzieci z nieistotną hemodynamicznie chorobą serca (m.in.: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego, mały ubytek przegrody międzykomorowej, zwężenie prawego ujścia tętniczego, niepowikłane zwężenie zastawki aortalnej, łagodna koarktacja aorty, przetrwały przewód tętniczy),
- niemowląt po korekcji wady serca, chyba że wymagają dalszego leczenia farmakologicznego niewydolności serca,
- niemowląt z łagodną kardiomiopatią niewymagającą farmakoterapii,
- dzieci w 2. roku życia.

Pacjenci stosujący profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym i wymagają kontynuowania profilaktyki, powinni otrzymać dodatkową dawkę paliwizumabu (15 mg/kg m.c.) po zabiegu.

Profilaktykę z użyciem paliwizumabu można również rozważyć u dzieci <2. r.ż., u których przeprowadzono transplantację serca w czasie sezonu zakażeń wirusem RS.

2.9.3. Wytyczne kanadyjskie (CPS i PHAC)

Wytyczne opublikowane przez Kanadyjskie Towarzystwo Pediatriczne oraz przez agencję rządową zajmującą się zdrowiem publicznym w Kanadzie (PHAC) przedstawiają spójne zalecenia dotyczące profilaktycznego stosowania paliwizumabu. Profilaktyczne podanie paliwizumabu rekomendowane jest w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotnymi sinicznymi i niesinicznymi CHD. Nie zaleca się stosowania profilaktyki u dzieci z niepowikłanymi małymi ubytkami międzykomorowymi czy międzyprzedsionkowymi, jak również z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, do których należy m.in. przetrwały przewód tętniczy. [56, 57]

U dzieci stosujących profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, zaleca się podanie dodatkowej dawki paliwizumabu wkrótce po powrocie do stanu stabilnego, jeśli kontynuowanie profilaktyki jest nadal wskazane. [56, 57]

2.9.4. Wytyczne brytyjskie (PHE)

Zgodnie z zaleceniami brytyjskiej agencji rządowej ds. Zdrowia Publicznego (PHE) profilaktyczne podanie paliwizumabu powinno być ograniczone do dzieci z hemodynamicznie istotnymi niesinicznymi CHD, urodzonymi przedwcześnie. Rozpoczęcie profilaktyki powinno mieć miejsce na początku sezonu zakażeń wirusem RS, przed ukończeniem przez pacjenta:

- 1,5 miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤ 32 . tyg. ciąży,
- 3. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤ 30 . tyg. ciąży,
- 6. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤ 26 . tyg. ciąży. [54]

Paliwizumab powinien być podawany maksymalnie w pięciu dawkach w miesięcznych odstępach od początku sezonu zakażeń wirusem RS (zwykle 40. tydzień roku – początek października). W przypadku późniejszego rozpoczęcia profilaktyki zaleca się również podanie maksymalnie pięciu dawek, przy czym ostatnia dawka powinna być zastosowana do 8. tygodnia roku (do końca lutego). [54]

2.9.5. Wytyczne szkockie (SIGN)

Wytyczne SIGN nie rekomendują rutynowego profilaktycznego stosowania paliwizumabu, ze względu na zbyt wysokie koszty terapii. Niemniej paliwizumab może być rozważony do stosowania u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia infekcji spowodowanej zakażeniem wirusem RS, w tym u dzieci <12. miesiąca życia z niesiniczymi CHD. [58]

2.9.6. Zalecenia europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej

Eksperci zalecają profilaktyczne stosowanie paliwizumabu u dzieci poniżej 2. roku życia z istotnymi hemodynamicznie CHD. Wrodzone wady serca wymagające zastosowania profilaktyki paliwizumabem oraz schorzenia, w których profilaktyka nie jest zalecana przez ekspertów, zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 7). [59]

Tabela 7.
Hemodynamicznie istotne CHD, wymagające zastosowania profilaktyki paliwizumabem oraz schorzenia, w których profilaktyka nie jest zalecana

Profilaktyka paliwizumabem	
zalecana	niezalecana
<ul style="list-style-type: none"> • zwiększony przepływ krwi w płucach wymagający leczenia farmakologicznego • siniczne wrodzone wady serca • zator żył płucnych • nadciśnienie płucne • przewlekła choroba płuc • nieoperowana wada serca lub częściowa korekta skomplikowanej wrodzonej wady serca 	<ul style="list-style-type: none"> • niepowikłany ubytek przegrody międzyprzedsionkowej • niepowikłany mały ubytek przegrody międzykomorowej • niepowikłany przetrwały przewod tętniczy • inne łagodne strukturalne choroby serca

Eksperci zgodnie ustalili, że większość pacjentów wymagających leczenia profilaktycznego będą stanowiły dzieci, które nie ukończyły 1. roku życia, gdyż ta grupa wiekowa jest najbardziej narażona na ryzyko wystąpienia poważnej infekcji spowodowanej zakażeniem wirusem RS. Poza tym większość zabiegów korekcyjnych CHD jest przeprowadzana przed ukończeniem przez dziecko 12. miesiąca życia. [59]

2.9.7. Wytyczne francuskie (FPCS)

Zgodnie z wytycznymi Francuskiego Towarzystwa Kardiologii Dziecięcej, spodziewana korzyść związana ze stosowaniem profilaktyki paliwizumabem jest największa u dzieci:

- z istotną hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1. roku, które nie były leczone operacyjnie, są po częściowej korekcji wady lub są poddane opiece paliatywnej:
 - z wadą serca z przeciekiem lewo-prawym, ze zwiększonym przepływem płucnym, prowadzącym do niewydolności serca i/lub tętniczego nadciśnienia płucnego (duży ubytek w przegrodzie międzykomorowej, całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, pojedyncza komora lub inne złożone, wrodzone wady serca),
 - z wrodzoną wadą serca z przeciekiem prawo-lewym, ze zmniejszonym przepływem płucnym, prowadzącym do widocznej sinicy, w której spoczynkowe, przezskórne nasycenie krwi tlenem wynosi poniżej 80% (tetralogia Fallota, atrezja tętnicy płucnej, z lub bez ubytku przegrody międzykomorowej, anomalia Ebsteina, pojedyncza komora i inne złożone, wrodzone wady serca),
 - z wadą serca z przeciekiem mieszanym, prowadzącym do sinicy, niewydolności serca i nadciśnienia płucnego (całkowite przełożenie dużych naczyń, wspólny pień tętniczy, pojedyncza komora i inne niemożliwe do naprawienia wrodzone wady serca),
 - z chorobami zastawkowymi serca (zwężenie tętnicy płucnej lub zastawki aortalnej, niedomykalność zastawki aorty z powiększeniem komór i niewydolnością serca),
 - profilaktyka jest szczególnie zalecana u dzieci z wysokim ryzykiem oddechowym w razie zakażenia RSV (źle tolerowaną chorobą serca u dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń RSV, niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia, trudnościami w oddychaniu, hipotrofią, istotnym nadciśnieniem w tętnicy płucnej, niedotlenieniem spoczynkowym – przezskórnym nasyceniem krwi tlenem poniżej 80%),
- poniżej 1. roku życia, z kardiomiopatią rozstrzeniową lub przerostową, skutkującą niewydolnością serca, o dowolnym podłożu (niedokrwiennym, metabolicznym, mechanicznym, genetycznym lub zakaźnym),
- poniżej 1. roku życia, z tętnicznym nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub wtórnym,
- poniżej 1. roku życia, z ryzykiem hospitalizacji (w celu wykonania operacji lub cewnikowania serca) na początku sezonu zakażeń RSV,
- niektóre dzieci w wieku powyżej 1. roku, ze źle tolerowaną złożoną wadą serca, łącznie z tymi leczonymi w czasie wcześniejszego sezonu zakażeń RSV. [60]

Wytyczne nie zalecają stosowania profilaktyki paliwizumabem u dzieci po korekcji CHD oraz z niewielką lub dobrze tolerowaną wrodzoną wadą serca, niewymagającą leczenia farmakologicznego lub operacyjnego w ciągu pierwszych 2 lat życia, do których zalicza się:

- ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej,
- ubytek w przegrodzie międzykomorowej z małym i umiarkowanym przeciekiem,

- przetrwały przewod tętniczy,
- łagodna lub umiarkowana anomalia zastawek,
- niepowikłana koarktacja aorty. [60]

Paliwizumab powinien być podawany w maksymalnie pięciu dawkach (15 mg/kg m.c.) w miesięcznych odstępach od początku sezonu zakażeń wirusem RS (od września lub października). Pacjenci stosujący profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, powinni otrzymać dodatkową dawkę paliwizumabu po zabiegu. [60]

Jednocześnie wytyczne podkreślają, że nie każda wada serca, zdefiniowana jako hemodynamicznie istotna, powinna kwalifikować się do leczenia. Kwalifikacja powinna być dokonana indywidualnie przez prowadzącego kardiologa dziecięcego, po uwzględnieniu parametrów klinicznych, oceniających hemodynamiczne i oddechowe konsekwencje CHD, jak również powiązane zaburzenia oraz czynniki środowiskowe. [60]

2.9.8. Podsumowanie wytycznych

Wszystkie z odnalezionych wytycznych jako jedyną, dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS u dzieci z CHD zalecają stosowanie iniekcji monoklonalnymi przeciwciałami anti-RS (paliwizumabem).

Większość wytycznych (polskie, amerykańskie, francuskie oraz szkockie) rekomenduje stosowanie profilaktyki u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia z istotnymi hemodynamicznie CHD, które obejmują najczęściej chorych:

- wymagających leczenia farmakologicznego niewydolności serca,
- z nadciśnieniem płucnym (umiarkowanym lub ciężkim),
- z sinicznymi wadami serca (Tabela 8).

Ponadto, część wytycznych (amerykańskie, brytyjskie, szkockie) rekomenduje profilaktykę paliwizumabem u dzieci z niesiniczą CHD.

Tabela 8.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki zakażeń RSV u dzieci z CHD

Cecha	Polska ^a (2005)	USA (2014)	Europa (2005)	UK (2014)	Szkocja (2006)	Kanada (2014, 2011)	Francja (2004)
Wiek (mies.)	<24 (<12) ^b	<12	<24	1,5-6	<12	<24	<12
Sinicza	√	√ ^b	√	x	x	√	√
HS-CHD	Nadciśnienie płucne	√	√	√	x	√	√
	Niewydolność serca	√	√	√	x	√	√
Niesinicza CHD	x	√	x	√	√ ^d	x	x

Cecha	Polska ^a (2005)	USA (2014)	Europa (2005)	UK (2014)	Szkocja (2006)	Kanada (2014, 2011)	Francja (2004)
Pozostałe	x	Dzieci 13-24 mies. zakwalifikowane do przeszczepu serca podczas sezonu RSV	x	Dzieci urodzone przedwcześnie	x	x	- Zabieg chirurgiczny, cewn kowanie - Dzieci 13-24 mies. z objawową, złożoną wadą serca

a) Zalecenia zespołu polskich ekspertów, brak programu profilaktyki.

b) Wg bezwzględnych zaleceń.

c) W porozumieniu z kardiologiem dziecięcym.

d) W przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem infekcji RSV.

2.10. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce paliwizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z CHD. [61]

Paliwizumab jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego (PL) „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P27.1)” u dzieci urodzonych przedwcześnie lub z dysplazją oskrzelowo-płucną”. [61]

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

Kryteria kwalifikacji do PL:

- Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 1. roku życia i spełniają kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 tyg., 0 dni (ICD-10: P07.2) lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10: P27.1);
- Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, zostanie wypisany ze szpitala w trakcie trwania sezonu zakażeń RSV, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia wypisu ze szpitala do zakończenia sezonu zakażeń.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

- objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie,
- objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne,
- brak zgody pacjenta.

2.11. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych instytucji HTA, dotyczące finansowania paliwizumabu w profilaktyce ciężkiej choroby dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej zakażeniem wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. W tym celu przeszukano bazy danych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTM), Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS). W tabeli poniżej przedstawiono stanowiska poszczególnych agencji (Tabela 10).

Rada Przejrzystości AOTM nie wydała jak dotąd stanowiska w sprawie finansowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RSV w populacji dzieci z istotnymi hemodynamicznie CHD. Odnaleziono 2 dokumenty zawierające negatywną ocenę Rady Konsultacyjnej z 2007 i 2008 r. dotyczącą stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS. [62] W kolejnym roku (2009) Prezes AOTM wydał pozytywną opinię dotyczącą finansowania terapii paliwizumabem w ściśle zdefiniowanej grupie docelowej, obejmującej niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3. miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30. tygodnia, oraz u niemowląt, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia. [63] W 2012 r. Prezes AOTM negatywnie odniósł się do poszerzenia kryteriów związanych z wiekiem, kwalifikujących do profilaktyki paliwizumabem. [64] Szczegółowe zestawienie rekomendacji AOTM przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Rekomendacje AOTM dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS

Rekomendacja AOTM	Rok	Wskazanie	Uzasadnienie
negatywna [62]	2007	Profilaktyka zakażeń wirusem RS	Brak dowodów na zmniejszanie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii paliwizumabem oraz zbyt wysokie koszty uzyskania korzyści zdrowotnej
negatywna [62]	2008	Profilaktyka zakażeń wirusem RS	Brak dowodów na zmniejszanie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii paliwizumabem oraz zbyt wysokie koszty uzyskania korzyści zdrowotnej.
pozytywna [63]	2009	<u>Niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc:</u> wiek <3 mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy <30. tyg. <u>Niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc:</u> wiek <6 mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy <28. tygodnia	Brak innych opcji terapeutycznych dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją oraz udowodniona skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji.
negatywna [65]	2012	Poszerzenie Programu Lekowego: <u>Niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc:</u> wiek <3 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <34. tyg. wiek <6 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <30. tyg. wiek <9 mies. w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS oraz wiek ciążowy <26. tyg.	Dotychczasowy program zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę dzieci.

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

Agencja HAS w 2002 r. wydała pozytywną rekomendację, odnośnie do finansowania ze środków publicznych paliwizumabu w populacji dzieci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań oddechowych po zakażeniu wirusem RSV – w tym populacji dzieci urodzonych przedwcześnie lub z dysplazją oskrzelowo-płucną. [66] W 2004 r. HAS wydał pozytywną rekomendację, odnośnie do finansowania paliwizumabu w lecznictwie szpitalnym w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat z istotną hemodynamicznie CHD (wg definicji sekcji kardiologii dziecięcej Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Rozdz. 2.9.7). [67] Rekomendacja ta została następnie podtrzymana w opinii wydanej w 2007 r. [68]

PBAC wydał negatywną rekomendację (2005), odnośnie do finansowania paliwizumabu w populacji dzieci z hemodynamicznie istotnymi CHD, będącymi w wieku poniżej 2 lat w momencie pierwszego podania, oraz w populacji dzieci urodzonych przed 36. tygodniem ciąży, będących w wieku 3 miesięcy w momencie pierwszego podania leku. Wg PBAC koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest zbyt wysoki. Zwrócono również uwagę na fakt, że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe i przez to mniej wiarygodne, biorąc pod uwagę postępy w opiece nad noworodkami. PBAC stwierdza również, że długoterminowy wpływ profilaktyki paliwizumabem na późniejsze powikłania – jakim jest zachorowanie na astmę – jest niepewny, co znacząco zwiększa poziom ryzyka przyjętego w modelu ekonomicznym. [69]

Tabela 10.
Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA odnośnie stosowania paliwizumabu

Agencja	Rekomendacja	Wskazanie	Uwagi
HAS [66–68]	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci <2. r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD zgodnie z definicją Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego • dzieci <2. r.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu >28 dni po urodzeniu ze współistniejącą dysplazją oskrzelowo-płucną wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 mies. • niemowlęta <6. mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz w wieku ciążowym ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu >28 dni po urodzeniu 	x
PBAC [69]	negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci <2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD • dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną • niemowlęta w wieku <3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤35 tyg. 	Zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do efektów klinicznych.

3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

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

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [70]

Ponadto, wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [70]

Podjęcie wyboru komparatorów w przedmiotowym problemie decyzyjnym, należy mieć na uwadze fakt, iż ze względu na brak dostępnych i skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS, jedyną opcją postępowania jest profilaktyka. Aktualnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń wirusem RS jest przeciwciało monoklonalne – paliwizumab. Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej na świecie, jak również wytyczne polskie, rekomendują stosowanie paliwizumabu u dzieci z grup wysokiego ryzyka, do których zaliczają się dzieci z istotną hemodynamicznie CHD.

Wobec braku alternatywnej opcji, komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla paliwizumabu, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV u dzieci w wieku <1 r.ż. z hemodynamicznie istotną CHD, powinien być brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym. W analizach oceny technologii medycznych paliwizumab powinien zostać porównany z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT.

3.2. Określenie problemu decyzyjnego

3.2.1. Populacja docelowa

Zgodnie z ChPL paliwizumab został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej m. in. w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, spowodowanej zakażeniem RSV u dzieci poniżej 2. roku życia, z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. [71]

Większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca ograniczenie stosowania profilaktyki paliwizumabem do populacji dzieci z istotnymi hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1. roku życia. Ponadto wytyczne podkreślają, że dzieci te stanowią populację, w której ryzyko wystąpienia poważnej infekcji spowodowanej wirusem RS jest największe, a zatem jest to populacja, w której korzyść zdrowotna z podania paliwizumabu będzie potencjalnie największa.

W związku z powyższym populację docelową w ramach analiz HTA będą stanowić dzieci poniżej 1. roku życia, z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca zdefiniowaną jako:

- sinicza wrodzona wada serca,
- niewydolność serca,
- nadciśnienie płucne.

3.2.2. Interwencja

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

3.2.3. Komparatory

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

3.2.4. Punkty końcowe

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

3.2.5. Podsumowanie

Schemat analizy oceny technologii medycznych przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy		Szczegóły
	Populacja	Dzieci poniżej 1. r.ż., z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca
	Interwencja	Paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c. podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV
	Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Brak profilaktyki, • Placebo
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie pow kłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji, • Ciężkie pow kłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, • Ciężkie pow kłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OIOM, • Ciężkie pow kłania zakażenia RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), • Zgony, • Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

4.1. Paliwizumab

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1κ, skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV. Paliwizumab otrzymywany jest metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego. [71]

Grupa farmakoterapeutyczna

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16. [71]

Mechanizm działania

Paliwizumab wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów RSV (A i B). Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F wirusa, zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A. [71]

Wskazania do stosowania

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

- dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- dzieci poniżej 2. roku życia, wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. [71]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg m.c., podawana raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV. Pierwszą dawkę należy podać, w miarę możliwości, przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Zaleca się podawać kolejne dawki co miesiąc, przez cały sezon zakażeń RSV. [71]

U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego, zalecane jest podanie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg m.c., jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom

pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu zakażeń RSV. [71]

Zaleca się podawanie paliwizumabu we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie zaleca się podawania do mięśnia pośladkowego, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną. [71]

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należy: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne. [71]

Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12). [71]

Tabela 12.
Częstość działań niepożądanych paliwizumabu

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego, należy zachować ostrożność, podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi. [71]

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, w związku z tym produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu. [71]

W przypadku umiarkowanego do ciężkiego ostrego zakażenia lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. [71]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Synagis został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 13 sierpnia 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 sierpnia 2009 r. [71]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Synagis nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [61]

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Synagis (AbbVie Ltd) [72]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

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

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

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- Dzieci poniżej 1. r.ż. z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca

Populację docelową stanowiły wprawdzie dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wadą serca, jednakże z uwagi na ograniczoną dostępność doniesień naukowych na ten temat, do analizy włączano wszystkie badania, niezależnie od kryterium wiekowego.

Oceniana interwencja

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

Komparatory

- placebo,
- brak profilaktyki

Punkty końcowe

- ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji,
- ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu,
- ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OIOM,
- ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające stosowania wentylacji mechanicznej,
- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie),
- śmiertelność,
- utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych)

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a w przypadku ich braku, również raporty z badań klinicznych

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, listy do redakcji, artykuły wstępne (*editorial*), analizy kosztowe i ekonomiczne.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji (Tabela 13). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (MWa, EŁ), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, wykorzystanych do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (MWa). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka (EŁ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (15.1).

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu, przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [70]

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

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

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

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

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w sierpniu 2014 r. (Aneks, Rozdz. 15.1). Aktualizacyjne przeszukanie przeprowadzono 25 listopada 2014 r.

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

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

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

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

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

5.5. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (MWa). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (SS lub ARS).

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

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,



5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro. [74]

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

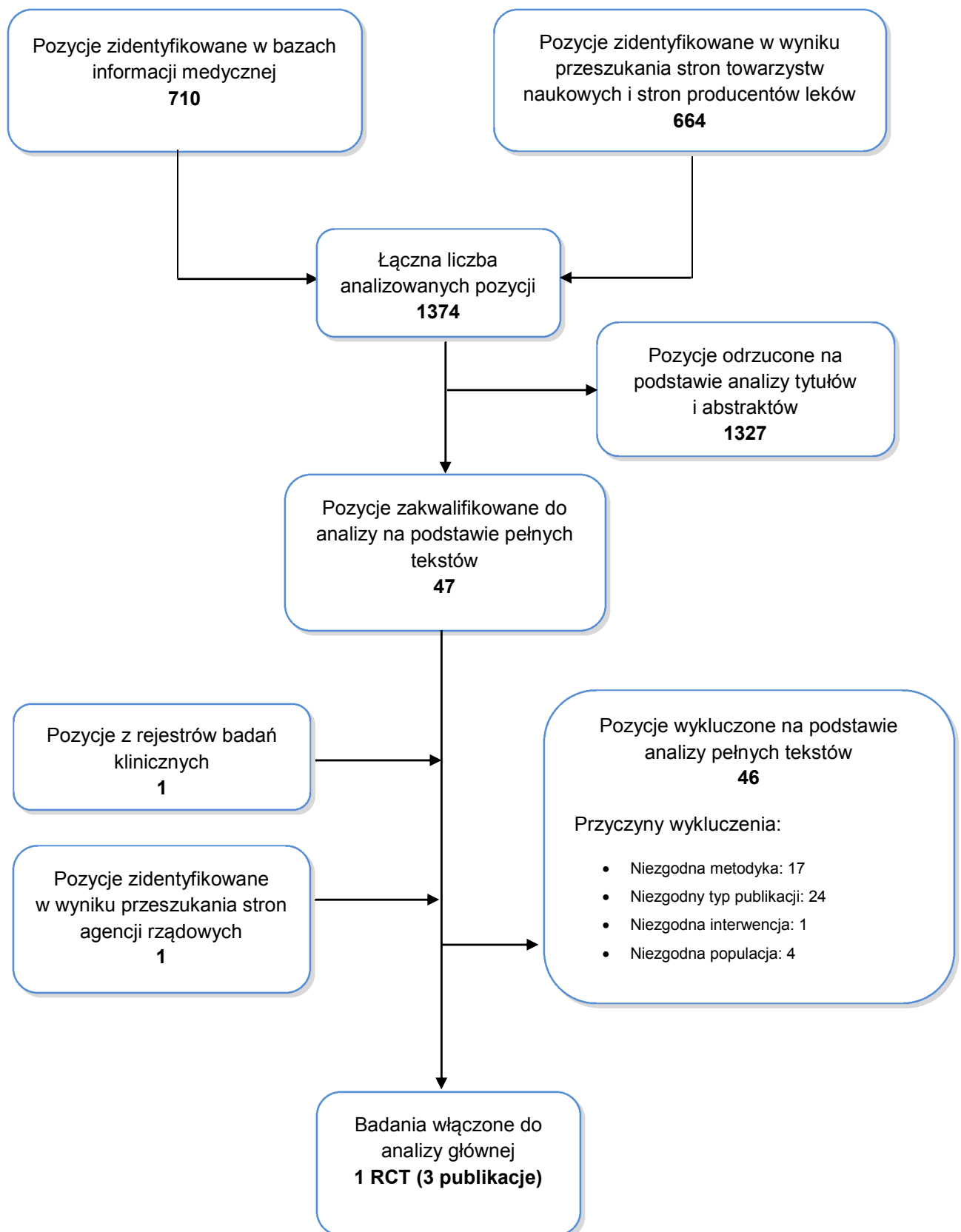
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1374 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 47 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (3 publikacje). Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Zidentyfikowana praca została poddana dalszej, pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz.5.3.4. Szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie (Rozdz. 15.2).

Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA. [75]

W wyniku wykonanego kontrolnie aktualizacyjnego przeszukania baz (25 listopada 2014 r.) nie zidentyfikowano żadnych nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy.

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



6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Zidentyfikowano jedno badanie RCT (Feltes 2003) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku życia, z istotną hemodynamicznie CHD.

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTM), podwójnie zaślepiena, wielośrodkowa próba kliniczna w układzie grup równoległych. Kod randomizacji wygenerowano komputerowo za pomocą systemu IVRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania oraz rodzaj CHD (siniczne vs inne). Do grupy sinicznych CHD zaliczono: atreżę zastawki pnia płucnego z otworem w przegrodzie międzykomorowej, atreżę zastawki pnia płucnego bez ubytku w przegrodzie międzykomorowej, tetralogię Fallota, pojedynczą komorę (hipoplazja lewego lub prawego serca), zarośnięcie zastawki trójdzielnej, dwuuściową prawą komorę z całkowitym przełożeniem wielkich pni tętnicznych, anomalię Ebsteina lub prawe przesunięcie wielkich pni tętnicznych z/bez otworu w przegrodzie międzykomorowej, z/bez zarośnięcia zastawki pnia płucnego. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów oraz badaczy, a sposób zaślepienia otrzymywanej interwencji uznano za prawidłowy. Informacja na temat utraty pacjentów z badania była niepełna. Jakość metodologiczną badania oceniono na 4 punkty w skali Jadad.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było ryzyko powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji. W ramach tego punktu końcowego uwzględniano:

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

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

Populację docelową stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia, z udokumentowaną istotną hemodynamicznie CHD (w ocenie badacza), nieoperowaną lub po częściowej korekcji. W badaniu

udział wzięło 1287 dzieci, z czego 639 zostało przydzielonych losowo do grupy paliwizumabu oraz 648 do grupy placebo. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Średni wiek wynosił 6,8 mies. w ramieniu paliwizumabu oraz 6,5 mies. w grupie placebo, a odsetek dzieci w wieku ≤ 6 mies. wynosił 57% i 58% odpowiednio w grupie paliwizumabu i placebo. Wartości te oznaczają, że zdecydowana większość dzieci uczestniczących w badaniu nie ukończyła 1. roku życia, co oznacza, że populacja badania Feltes 2003 w dużej mierze odpowiada populacji docelowej.

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

Paliwizumab podawano w 5 dawkach po 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo w takim samym schemacie jak grupa badana. W ramieniu paliwizumabu 93% dzieci otrzymało wszystkich 5 iniekcji, z kolei w grupie placebo – 92%. Okres obserwacji w badaniu wynosił 150 dni.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania przedstawiono poniżej (Tabela 14), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz.15.2).

Tabela 14.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Feltes 2003 włączonego do analizy klinicznej

Cecha	Paliwizumab	Placebo
Liczebność	639	648
Średni wiek (SE)	6,8 (0,2) mies.	6,5 (0,2) mies.
Średni wiek ciążowy (SE)	38,5 (0,1) tyg.	38,5 (0,1) tyg.
Płeć żeńska	45,4%	46,9%
Sinicze CHD	53,1%	52,9%
Operacja kardiologiczna lub cewnikowanie interwencyjne	62,0%	60,3%
Przyjmowanie leków nasercowych	75,7%	75,8%
Niewydolność serca	62,8%	66,0%
Nadciśnienie płucne	23,8%	25,3%

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Feltes 2003 była częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji.

Profilaktyczne comiesięczne podawanie paliwizumabu wiązało się z 45-procentową redukcją ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji. W grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji wynosiło 5,3% i było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy placebo, w której wynosiło 9,7% (RR = 0,55 [0,37; 0,82], ; p = 0,003). Przewagę paliwizumabu nad placebo odnotowano również odnośnie do redukcji ryzyka przedłużonej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (0,8% vs 2,5%). Z kolei ryzyko ciężkich powikłań spowodowanych szpitalnym zakażeniem RSV nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami i wynosiło 0,5% i 1,4%, odpowiednio w grupie paliwizumabu i placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 15).

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego przedstawiono również wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych m.in. ze względu na wiek oraz rodzaj CHD (Tabela 16). W podgrupie pacjentów z siniczymi CHD, przyjmujących paliwizumab, obserwowano 29-procentową, nieistotną statystycznie redukcję ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji względem grupy placebo. Z kolei w przypadku pozostałych CHD wykazano 58-procentową, istotną statystycznie redukcję w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego. W przypadku dzieci w wieku ≤ 6 mies. i >6 mies. stosowanie paliwizumabu wiązało się z odpowiednio 43-procentową i 30-procentową redukcją częstości ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji. Nie stwierdzono jednak występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na wiek (≤ 6 mies. i >6 mies., p = 0,423), jak również rodzaj CHD (sinicze i pozostałe, p = 0,212), co oznacza, że obserwowane różnice pomiędzy podgrupami są najpewniej dziełem przypadku.

Średni czas trwania hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV wynosił 10,8 dni, w grupie paliwizumabu oraz 13,3 dni w ramieniu placebo, a różnica między grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 17). Wykazano natomiast, iż w grupie paliwizumabu istotnie statystycznie niższa niż w grupie placebo była łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (57,4 dni vs 129 dni, p = 0,003). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 15.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji	34/639 (5,3)	63/648 (9,7)	0,55 [0,37; 0,82] 0,52 [0,34; 0,80]	NNT = 23 [14; 66]	0,003	W
Ryzyko przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	5/639 (0,8)	16/648 (2,5)	0,32 [0,12; 0,86] 0,31 [0,11; 0,86]	NNT = 60 [33; 323]	bd	W
Ryzyko ciężkich powikłań, szpitalnego zakażenia RSV wymagających hospitalizacji	3/639 (0,5)	9/648 (1,4)	0,34 [0,09; 1,24] 0,33 [0,09; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,001]	bd	S

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

Tabela 16.
Wyniki analizy, w podgrupach dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji

Podgrupa pacjentów	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G	
CHD	sinicze	19/339 (5,6)	27/343 (7,9)	0,71 [0,40; 1,26] 0,69 [0,38; 1,28]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,285	S
	pozostałe	15/300 (5,0)	36/305 (11,8)	0,42 [0,24; 0,76] 0,46 [0,21; 0,73]	NNT = 15 [9; 42]	0,003	W
Wiek	≤6 mies.	22/365 (6,9)	46/376 (12,2)	0,49 [0,30; 0,80] 0,46 [0,27; 0,78]	NNT = 17 [10; 48]	bd	W
	>6 mies.	12/274 (4,4)	17/272 (6,3)	0,70 [0,34; 1,44] 0,69 [0,32; 1,47]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	S
	6–12 mies.	6,1%	7,3%	nd	nd	bd	N
	12–24 mies.	1,8%	4,3%	nd	nd	bd	N

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

Tabela 17.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV

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

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

Tabela 18.
Wyniki dla porównania paliwizumab vs placebo dotyczące czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p	G
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	367	836	nd	0,003	W
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV/100 dzieci	57,4	129	nd		

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

7.2. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające zwiększonego podawania tlenu

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

Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, przypadająca na 100 dzieci, wynosiła 27,9 dni, w grupie paliwizumabu oraz 101,5 dni w grupie placebo, co odpowiada 73-procentowej, istotnej statystycznie redukcji (Tabela 19).

Tabela 19.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p	G
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	178	658	nd	0,014	S
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu/100 dzieci	27,9	101,5	nd		

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

7.3. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OIOM

W badaniu Feltes 2003 raportowano zarówno ryzyko wystąpienia, jak również czas trwania ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM.

Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM, było numerycznie niższe w grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem (2%) w porównaniu z grupą placebo (3,7%), aczkolwiek obserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (RR = 0,55 [0,28; 1,07], p = 0,094). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 20).

W grupie paliwizumabu, w porównaniu z ramieniem placebo, odnotowano mniejszą łączną liczbę dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, przypadającą na 100 dzieci (15,9 vs

71,2 dnia), aczkolwiek również w tym przypadku różnica pomiędzy grupami nie przekroczyła progu znamienności statystycznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 20.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	RD [95%CI]	p	G
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM	13/639 (2,0)	24/648 (3,7)	0,55 [0,28; 1,07] 0,54 [0,27; 1,07]	0,02 [-0,03; 0,002]	0,094	W

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

Tabela 21.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do łącznej liczby dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p	G
Łączna liczba dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	101	461	nd	0,08	S
Łączna liczba dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV/100 dzieci	15,9	71,2	nd	0,08	S

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

7.4. Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające wentylacji mechanicznej

W badaniu Feltes 2003 oceniano zarówno ryzyko, jak również czas trwania wentylacji mechanicznej z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV.

Konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej odnotowano u 1,3% pacjentów z grupy paliwizumabu oraz u 2,2% dzieci z grupy placebo, a różnica między grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (RR = 0,58 [0,24; 1,37], p = 0,282). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Łączna liczba dni stosowania wentylacji mechanicznej z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV, przypadająca na 100 dzieci, wynosiła 6,5 dnia w grupie paliwizumabu i 54,7 dnia w ramieniu placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 22.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	RD [95%CI]	p	G
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej	8/639 (1,3)	14/648 (2,2)	0,58 [0,24; 1,37] 0,57 [0,24; 1,38]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,282	S

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

Tabela 23.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do liczby dni zakażenia RSV, wymagającej stosowania wentylacji mechanicznej

Punkt końcowy	Paliwizumab (N = 639)	Placebo (N = 648)	MD [95%CI]	p	G
Całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej	42	354	nd	0,224	S
Całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej /100 dzieci	6,5	54,7	nd	0,224	S

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

7.5. Hospitalizacje

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

Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę było istotnie statystycznie mniejsze w grupie paliwizumabu w porównaniu z placebo (54,9% vs 62,3%, $p = 0,008$). W przypadku hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych różnica pomiędzy grupami była mniejsza (50,2% vs 55,4%) i nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę	351/639 (54,9)	404/648 (62,3)	0,88 [0,80; 0,97] 0,74 [0,59; 0,92]	NNT = 14 [8; 49]	0,008	W
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	321/639 (50,2)	359/648 (55,4)	0,91 [0,82; 1,01] 0,81 [0,65; 1,01]	-0,05 [-0,11; 0,003]	0,066	S

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

7.6. Częstość przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono interwencję kardiologiczną, zarówno w zaplanowanym, jak i wcześniejszym terminie, był porównywalny w grupie paliwizumabu i placebo.

U ok. 3% pacjentów z obu grup konieczne było przeprowadzenie pilnej interwencji. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.

Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do częstości przeprowadzonych operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	RD [95%CI]	p	G
Brak interwencji	421/639 (65,9)	410/648 (63,3)	1,04 [0,96; 1,13] 1,12 [0,89; 1,41]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS	W
Interwencja wykonana zgodnie z planem	164/639 (25,7)	186/648 (28,7)	0,89 [0,75; 1,07] 0,86 [0,67; 1,10]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	W
Interwencja wykonana wcześniej niż zaplanowano	34/639 (5,3)	34/648 (5,2)	1,01 [0,64; 1,61] 1,01 [0,62; 1,65]	0,001 [-0,02; 0,03]	NS	S
Pilna interwencja	20/639 (3,1)	18/648 (2,8)	1,13 [0,60; 2,11] 0,13 [0,59; 2,16]	0,004 [-0,01; 0,02]	NS	S

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

7.7. Bezpieczeństwo

7.7.1. Zdarzenia niepożądane

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem (RR = 0,88 [0,80; 0,96], p = 0,005). Podobny trend obserwowano w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD oraz z pozostałymi CHD. Jednocześnie w ramieniu paliwizumabu nie odnotowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (Tabela 26).

Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak wysypka (RR = 0,79 [0,65; 0,96]) czy infekcja wirusem RS (RR = 0,68 [0,50; 0,94]), natomiast większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem (RR = 1,92 [1,11; 3,31]).

W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.6.1).

Tabela 26.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	P
AE	611/639 (95,6)	625/648 (96,5)	0,99 [0,97; 1,01] 0,80 [0,46; 1,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,477
AE związane z leczeniem	46/639 (7,2)	45/648 (6,9)	1,04 [0,70; 1,54] 1,04 [0,68; 1,59]	0,003 [-0,03; 0,03]	0,914
AE związane z układem sercowo-naczyniowym	286/639 (44,8)	315/648 (48,6)	0,92 [0,82; 1,03] 0,86 [0,69; 1,07]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,180
AE związane z układem oddechowym	525/639 (82,2)	547/648 (84,4)	0,97 [0,93; 1,02] 0,85 [0,63; 1,14]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,296
AE wymagające interwencji medycznej	588/639 (92)	605/648 (93,4)	0,99 [0,96; 1,02] 0,82 [0,54; 1,25]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,392
AE związane z terapią, prowadzące do przerwania leczenia	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd	nd
SAE	354/639 (55,4)	409/648 (63,1)	0,88 [0,80; 0,96] 0,73 [0,58; 0,91]	NNT = 13 [8; 43]	0,005
SAE związane z leczeniem	0/639 (0)	3/648 (0,5)	0,14 [0,01; 2,80] 0,14 [0,01; 2,80]	-0,005 [-0,01; 0,001]	0,249
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z siniczymi CHD	203/339 (59,9)	230/343 (67,1)	0,89 [0,80; 1,001] 0,73 [0,54; 1,003]	-0,07 [0,14; 0,0004]	0,056
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z pozostałymi CHD	151/300 (50,3)	179/305 (58,7)	0,86 [0,74; 0,99] 0,71 [0,52; 0,98]	NNT = 12 [7; 224]	0,041

OB – 150 dni. GRADE – średni

7.7.2. Zgony

W badaniu odnotowano łącznie 21 zgonów w grupie paliwizumabu oraz 27 w ramieniu placebo, a zaobserwowana różnica nie osiągnęła progu znaczenia statystycznego. Żaden ze zgonów, stwierdzony podczas trwania badania, nie był związany z zastosowanym leczeniem. Dwóch pacjentów z ramienia paliwizumabu oraz czterech z grupy placebo zmarło z powodu powikłań zakażenia RSV.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów związanych z chorobą układu oddechowego, zgonów nagłych, pozostałych zgonów, jak również zgonów związanych z infekcją RSV (Tabela 27).

Analiza w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na rodzaj CHD również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zgonów ogółem oraz zgonów związanych z operacją. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 27.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Zgony ogółem	21/639 (3,3)	27/648 (4,2)	0,79 [0,45; 1,38] 0,78 [0,0,44; 1,40]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,463
Zgony związane z chorobą układu oddechowego	2/639 (0,3)	2/648 (0,3)	1,01 [0,14; 7,18] 1,01 [0,14; 7,22]	0,00004 [-0,01; 0,01]	bd
Zgony nagłe	5/639 (0,8)	8/648 (1,2)	0,63 [0,21; 1,93] 0,63 [0,21; 1,94]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
Zgony związane z operacją	6/639 (0,9)	5/648 (0,8)	1,22 [0,37; 3,97] 1,22 [0,37; 4,01]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Pozostałe zgony	8/639 (1,3)	12/648 (1,9)	0,68 [0,28; 1,64] 0,67 [0,27; 1,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Zgony związane z podaniem badanej interwencji	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd	bd
Zgony związane z RSV	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76] 0,51 [0,09; 2,77]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd

OB – 150 dni. GRADE – średni

Tabela 28.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu

Podgrupa	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Zgony ogółem					
Sinicze CHD	11/339 (3,2)	19/343 (5,5)	0,59 [0,28; 1,21] 0,57 [0,27; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Pozostałe CHD	10/300 (3,3)	8/305 (2,6)	1,27 [0,51; 3,18] 1,28 [0,50; 3,29]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
Zgony związane z operacją					
Sinicze CHD	4/339 (1,2)	2/343 (0,6)	2,02 [0,37; 10,97] 2,04 [0,37; 11,19]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Pozostałe CHD	2/300 (0,7)	3/305 (1,0)	0,68 [0,11; 4,03] 0,68 [0,11; 4,07]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd

OB – 150 dni. GRADE – średni

7.7.3. Utrata z badania

W badaniu raportowano wyłącznie utratę z badania ogółem. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, był porównywalny w obu grupach (Tabela 29).

Tabela 29.
Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do utraty pacjentów z badania

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	RD [95%CI]	p	G
Utrata ogółem	28/639 (4,4)	29/648 (4,5)	0,98 [0,59; 1,63] 0,98 [0,58; 1,66]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd	S

OB – 150 dni.

G – GRADE, W – wysoki, S – średni; N – niski

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

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

8.1. Alerty bezpieczeństwa

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

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

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

Na stronie internetowej FDA odnaleziono list, skierowany do fachowego personelu medycznego, dotyczący zaktualizowania charakterystyki produktu leczniczego o ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia, w bardzo rzadkich przypadkach, reakcji anafilaktycznej po podaniu leku. Zwrócono uwagę na fakt, iż na etapie przygotowywania charakterystyki produktu, nie obserwowano przypadków reakcji anafilaktycznej u pacjentów przyjmujących paliwizumab, jednak dokument zawierał informację o teoretycznym ryzyku wystąpienia takich reakcji. Informacja została zaktualizowana po zaobserwowaniu wystąpienia anafilaksji u 2 pacjentów (spośród ponad 400 000 pacjentów, którzy przyjęli ponad 2 000 000 dawek paliwizumabu). [22]

8.2. Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dwie prace ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD:

- NCT01075178 [76, 77],
- Feltes 2011. [78, 79]

Badanie NCT01075178 dotyczyło retrospektywnej oceny występowania ciężkich działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem paliwizumabu u dzieci w wieku <2 lat (ponad 90% badanych dzieci było w wieku ≤1. r.ż.) z hemodynamicznie istotną, nieskorygowaną lub częściowo skorygowaną CHD. Ocenie poddawano przede wszystkim ryzyko wystąpienia pierwszorzędowych

SAE (PSAE), definiowanych jako śmierć, ciężka arytmia lub ciężka infekcja, obserwowane w grupie dzieci stosujących paliwizumab w porównaniu z historyczną grupą kontrolną dzieci niestosujących profilaktyki. Oceniano również częstość występowania pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

PSAE występowały u 30% dzieci otrzymujących paliwizumab, w porównaniu z 34,6% pacjentów nie stosujących profilaktyki, natomiast przypadki ciężkiej infekcji – odpowiednio u 27,8% i 32,6%. W obu przypadkach zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść paliwizumabu. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonu oraz ryzyka wystąpienia ciężkiej arytmii. Szczegółowe wyniki dotyczące PSAE przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Pierwszorządowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu NCT01075178

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
PSAE ^a	303/1009 (30,0)	349/1009 (34,6)	0,87 [0,76; 0,99]	NNT = 22 [12; 208]	bd
Ciężka arytmia ^a	41/1009 (4,1)	39/1009 (3,9)	1,05 [0,68; 1,62]	0,002 [-0,02; 0,02]	NS
Zgony	9/1009 (0,9)	10/1009 (1,0)	0,90 [0,37; 2,21]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Ciężka infekcja ^a	281/1009 (27,8)	329/1009 (32,6)	0,85 [0,75; 0,98]	NNT = 22 [12; 133]	0,023

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

Spośród pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie paliwizumabu, w porównaniu do grupy niestosującej profilaktyki, istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko wystąpienia zapalenia oskrzeli (RR = 0,50 [0,29; 0,86]), odoskrzelowego zapalenia płuc (RR = 0,05 [0,01; 0,34]), zakażenia pointerwencyjnego (RR = 0,21 [0,06; 0,74]) oraz zapalenia oskrzelików związanego z wirusem RS (RR = 0,29 [0,11; 0,79]). Wyniki dotyczące poszczególnych SAE, występujących co najmniej u 1% pacjentów, przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Pozostałe ciężkie działania niepożądane występujące z częstotliwością $\geq 1\%$, raportowane w badaniu NCT01075178

SAE	Paliwizumab [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Zapalenie oskrzelików	47/1009 (4,7)	40/1009 (4)	1,18 [0,78; 1,77]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Zapalenie oskrzeli	19/1009 (1,9)	38/1009 (3,8)	0,50 [0,29; 0,86]	NNT = 54 [31; 228]	0,015
Odoskrzelowe zapalenie płuc	1/1009 (0,1)	22/1009 (2,2)	0,05 [0,01; 0,34]	NNT = 49 [34; 87]	<0,001
Zapalenie żołądka i jelit	42/1009 (4,2)	36/1009 (3,6)	1,17 [0,75; 1,81]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Infekcja	8/1009 (0,8)	15/1009 (1,5)	0,53 [0,23; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0,002]	NS
Zapalenie płuc	30/1009 (3)	38/1009 (3,8)	0,79 [0,49; 1,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
Zakażenie pointerwencyjne	3/1009 (0,3)	14/1009 (1,4)	0,21 [0,06; 0,74]	NNT = 92 [54; 341]	0,012
Zapalenie oskrzelików związane z wirusem RS	5/1009 (0,5)	17/1009 (1,7)	0,29 [0,11; 0,79]	NNT = 85 [48; 352]	0,016

SAE	Paliwizumab [n/N (%)]	Brak profilaktyki [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Zakażenie dróg oddechowych	19/1009 (1,9)	19/1009 (1,9)	1,00 [0,53; 1,88]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Sepsa	23/1009 (2,3)	24/1009 (2,4)	0,96 [0,54; 1,69]	-0,001 [-0,01; 0,01]	NS
Zakażenie górnych dróg oddechowych	25/1009 (2,5)	23/1009 (2,3)	1,09 [0,62; 1,90]	0,002 [-0,01; 0,02]	NS
Zapalenie dróg moczowych	31/1009 (3,1)	36/1009 (3,6)	0,86 [0,54; 1,38]	-0,005 [-0,02; 0,01]	NS

Badanie Feltes 2011 zaprojektowano do oceny bezpieczeństwa stosowania motawizumabu w porównaniu z paliwizumabem u dzieci ≤ 2 . roku życia w dniu randomizacji oraz z istotną hemodynamicznie, nieoperowaną CHD. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki uzyskane w grupie paliwizumabu. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w ramieniu paliwizumabu była zbliżona do charakterystyki pacjentów z badania Feltes 2003 (szczegółowe charakterystyki obu badań przedstawiono w Aneksie 15.2 i 15.3).

Występowanie zdarzeń niepożądanych raportowano u 92,5% pacjentów otrzymujących paliwizumab, a u 8,8% wystąpiło AE ocenione jako związane z leczeniem. Wystąpienie SAE raportowano u 49,7% pacjentów, z czego tylko u 1% dzieci zostało ono ocenione jako związane z leczeniem. Większość raportowanych SAE była związana z CHD, a najczęściej raportowanym SAE była tetralogia Fallota występująca u 8% pacjentów. Spośród pacjentów stosujących profilaktykę paliwizumabem 1,6% zmarło, a u 0,7% były to zgony nagłe, które nastąpiły z niewyjaśnionej przyczyny. Najważniejsze punkty końcowe dotyczące profilu bezpieczeństwa (SAE, AE, AE związane z nadwrażliwością skórną na podanie leku), obserwowane w badaniu Feltes 2011, przedstawiono poniżej (Tabela 32). Dane dotyczące ryzyka wystąpienia pozostałych AE oraz SAE przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.7).

Tabela 32.
Działania niepożądane raportowane w badaniu Feltes 2011

Działanie niepożądane	Paliwizumab [n/N (%)]	p
AE	566/612 (92,5)	nd
AE związane z leczeniem	54/612 (8,8)	nd
AE stopnia 3.	203/612 (33,2)	nd
AE stopnia 4.	68/612 (11,1)	nd
AE prowadzące do przerwania leczenia	1/612 (0,2)	nd
AE związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia	1/612 (0,2)	nd
Epizody skórne	44/612 (7,2)	nd
Epizody skórne związane z leczeniem	2/612 (0,3)	nd
Przerwanie podawania leku ze wzg. na epizody skórne	1/612 (0,2)	nd
Nadwrażliwość skórna w ciągu 2 dni od podania leku	1/612 (0,2) ^a	nd
Nadwrażliwość skórna pojawiająca się >2 dni od podania leku	36/612 (5,9)	nd

Działanie niepożądane	Paliwizumab [n/N (%)]	p
SAE	304/612 (49,7)	nd
SAE związane z leczeniem	6/612 (1,0)	nd
Łagodne i umiarkowane epizody skórne	44/612 (7,2)	nd
Epizody skórne 3. stopnia, lub zakwalifikowane jako SAE	2/612 (0,3)	nd
Epizody skórne 4. stopnia	0/612 (0)	nd
Zgony	10/612 (1,6)	nd
Zgony nagłe (z niewyjaśnionej przyczyny)	4/612 (0,7)	nd

a) Dane odnalezione w tekście publikacji. W suplemencie do badania podano informację o występowaniu nadwrażliwości skórnej w ciągu 2 dni od podania leku z częstotliwością 1,1% (7/612).

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka, w tym z istotną hemodynamicznie CHD.

Zestawienie zidentyfikowanych opracowań wtórnych, wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów prac, przedstawiono poniżej (Tabela 33). W tabeli zaprezentowano wyniki i wnioski dotyczące populacji z CHD.

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

Tabela 33.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja CHD		
						N badań	N pacjentów	Główne wnioski
Andabaka 2013 [80]	PS, MA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki paliwizumabem w redukcji ryzyka powikłań wywołanych wirusem RS u niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka; ocena efektywności kosztowej (lub użyteczności) terapii	CHD, CLD, BPD	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, (sierpień 2012); NHS EED, HEED (2012); PEDE (2009),	Paliwizumab, motawizumab, PLC	2 RCT ^a	2523 (1287 ^d)	Stosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji wirusem RS oraz redukuje ryzyko ciężkiej choroby dolnego odcinka układu oddechowego, wywołanej wirusem RS u pacjentów z istotną hemodynamicznie CHD.
Checchia 2011 [81]	PS, MA	Ocena wpływu profilaktyki paliwizumabem na śmiertelność i zachorowalność związaną z zakażeniem RSV, u niemowląt w grupie wysokiego ryzyka (<35 tyg. ciąży, CLD, CHD)	CHD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie	MEDLINE, EMBASE, Current Contents (maj 2007)	Paliwizumab, PLC	1 RCT ^f	1287	W grupie stosującej profilaktycznie paliwizumab ryzyko zgonów niezależnie od przyczyny było niższe w porównaniu do braku profilaktyki, aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie.
Dunfield 2007 [82]	PS	Ocena skuteczności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych, wywołanych przez RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży), niemowląt z BPD oraz u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD; ocena kosztów terapii	CHD, BPD, dzieci urodzone przedwcześnie	BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, strony internetowe międzynarodowych agencji HTA (CRD, ECRI, EuroScan, HEED, NICE)	Paliwizumab, PLC	1 RCT ^b	1287	Paliwizumab zmniejsza ryzyko przyjęć do szpitala z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD.
Morris 2009 [83]	MA	Określenie wpływu terapii RSV-IG oraz paliwizumabu na częstość przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV u niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka; Określenie wpływu terapii przeciwciałem na ryzyko zakażeń RSV, intensywną opiekę medyczną, wentylację	CHD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie	MEDLINE (lipiec 2008), EMBASE (kwiecień 2009), Cochrane Central (1 kwartał 2009)	Paliwizumab, PLC, RSV-IG	3 RCT ^c	1873 (1287 ^d)	Skuteczność paliwizumabu i RSV-IG jest zbliżona w odniesieniu do redukcji częstości hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV, jak również częstości przyjęć na OIOM.

Opracowanie	Rodzaj analizy	Cel	Populacja	Źródła informacji (data przeszukania)	Interwencje	Populacja CHD		
						N badań	N pacjentów	Główne wnioski
		mechaniczną oraz śmiertelność u niemowląt w grupie wysokiego ryzyka.						
Pons 2010 [84]	PS, MA	Ocena biernej immunoprophylaktyki w prewencji zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka.	CHD, BPD, CLD	Medline (2009) Strona internetowa FDA	Paliwizumab, motawizumab, PLC, RSV-IG	3 RCT ^e	1758	Stosowanie biernej immunoprophylaktyki istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV w populacji pacjentów z niesiniczym CHD i BPD
Wang 2007, 2008 [85, 86]	PS	Ocena skuteczności paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci; Identyfikacja podgrup pacjentów, w których paliwizumab jest efektywny kosztowo.	CHD, CLD	Cochrane Library, MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, CINAHL, Science Citation Index (marzec 2007) rejestry badań w toku (National Research Register, Current Controlled Trials metaRegister, Clinical Trials.gov)	Paliwizumab, PLC	1 RCT ^b	1287	Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu jest skuteczne w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV, wymagających hospitalizacji.

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

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

b) W opracowaniu uwzględniono łącznie 2 badania.

c) W opracowaniu uwzględniono łącznie 6 badań, z czego 3 w populacji CHD (1 dla porównania paliwizumab vs PLC, 2 dla porównania RSV-IG vs PLC).

d) Liczb pacjentów, u których porównywano paliwizumab vs PLC.

e) W opracowaniu uwzględniono łącznie 7 badań, z czego 3 badania w populacji CHD (1 dla porównania paliwizumabu vs PLC, 2 dla porównania RSV-IG vs PLC).

f) W opracowaniu uwzględniono łącznie 10 badań, z czego tylko 1 w populacji CHD.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Paliwizumab stosowany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV jest skuteczną opcją terapeutyczną u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. Przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji. Ponadto, paliwizumab redukuje ryzyko przedłużonej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, zmniejsza łączną liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV oraz liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających zwiększonego podawania tlenu.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, iż paliwizumab stosowany w profilaktyce zakażeń RSV jest dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa jest korzystny. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było porównywalne w grupie paliwizumabu i placebo. Paliwizumab przyczynił się do redukcji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w postaci wysypki, infekcji RSV oraz ciężkich działań niepożądanych, zwiększał natomiast ryzyko wystąpienia infekcji ogółem. Ryzyko zgonów w grupie stosującej paliwizumab i placebo było zbliżone, przy czym żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że profilaktyka paliwizumabem przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędowych ciężkich działań niepożądanych, definiowanych jako śmierć, ciężka arytmia lub ciężka infekcja. Profil bezpieczeństwa w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa jest zgodny z raportowanym w badaniu RCT. Po dopuszczeniu produktu do obrotu obserwowano pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej.

11. OGRANICZENIA

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

1. Wyniki analizy klinicznej oraz wnioskowanie oparto na wynikach 1 dostępnego badania RCT, w którym populację docelową stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia. W pracy nie podano dokładnych informacji na temat odsetka dzieci poniżej 1. roku życia, a analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek przeprowadzono jedynie odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego, przy czym analizowano podgrupy ≤ 6 mies. i >6 mies.

12. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis) stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Przedmiotem oceny było podanie paliwizumabu w sezonie zakażeń RSV, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. 5 dawek (po 15 mg/kg m.c.) we wstrzyknięciu domięśniowym co 30 dni. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że w docelowej populacji żadna inna opcja terapeutyczna nie jest dostępna, a zatem jedynym komparatorem jest brak profilaktyki.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, zgodnie z wytycznymi AOTM. [70] Wykorzystane dane pochodzą z randomizowanej próby klinicznej, a więc badania z najwyższego poziomu klasyfikacji badań pierwotnych (typ IIA wg AOTM). W wyniku przeszukania zidentyfikowano jedno badanie RCT (Feldes 2003) porównujące profilaktykę paliwizumabem względem braku profilaktyki u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. Do badania Feldes 2003 rekrutowano dzieci w wieku poniżej 2. roku życia, z nieoperowaną istotną hemodynamicznie CHD lub po jej częściowej korekcji, co nie w pełni odpowiada populacji docelowej. Jednakże, ze względu na fakt, iż średni wiek w badaniu wynosił 6,8 mies. w ramieniu paliwizumabu oraz 6,5 mies. w grupie placebo, a odsetek dzieci w wieku ≤ 6 mies. wynosił 57% i 58% uznano, iż zdecydowana większość dzieci uczestniczących w badaniu nie ukończyła 1. roku życia, co oznacza, że populacja badania Feldes 2003 w dużej mierze odpowiada populacji docelowej. Analiza warstwowa ze względu na wiek wykazała, że w podgrupie dzieci do 6. miesiąca życia stwierdzono istotną statystycznie redukcję ryzyka ciężkich powikłań wymagających hospitalizacji, podczas gdy w podgrupie starszej uzyskana różnica w efektach zdrowotnych była mniejsza, aczkolwiek nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami. Nie ma zatem podstaw do stwierdzenia, że efekt działania paliwizumabu zależy od wieku pacjentów, a tym samym rezultaty uzyskane w populacji ogólnej badania Feldes 2003 odpowiadają również populacji docelowej.

W analizie klinicznej, opartej na wynikach badania Feldes 2003 wykazano, że paliwizumab zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji (RR = 0,55 [0,37; 0,82]; p = 0,003). Ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV w grupie paliwizumabu wynosiło 5,3%, podczas gdy w grupie kontrolnej sięgało 9,7%. Zbliżone rozpowszechnienie choroby w grupie paliwizumabu, wynoszące 5,5%, obserwowano w innym badaniu RCT (Feldes 2011) ukierunkowanym na porównanie motawizumabu z paliwizumabem w populacji dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. [78]

Wyniki obserwacji prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej również potwierdzają korzyści ze stosowania profilaktyki paliwizumabem. Frogel i wsp. w 2008 roku oceniali częstości hospitalizacji na podstawie danych pochodzących z amerykańskiego rejestru pacjentów poddanych

profilaktyce zakażeń RSV w latach 2000–2004, wykazując że odsetek dzieci wymagających hospitalizacji z powodu powikłań zakażeń RSV wynosił 4,3% w sezonie 2000–2001 oraz 1,5% w sezonie 2003–2004, a zatem był niższy niż w badaniach RCT, aczkolwiek autorzy podkreślają, iż dane rejestrowe mogą być niedoszacowane. [87]

Korzyści ze stosowania profilaktyki RSV u dzieci z CHD poniżej 1. roku życia potwierdzono również w niedawno opublikowanym retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym, w którym w grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem odnotowano znamienne niższe ryzyko wystąpienia infekcji dolnych dróg oddechowych ogółem (15,4% vs 44,2%, $p < 0,001$) oraz z komplikacjami (3,3% vs 17,3%, $p = 0,006$), jak również infekcji dolnych dróg oddechowych wymagającej hospitalizacji (9,9% vs 34,6%, $p < 0,001$) w porównaniu do braku profilaktyki. Jednocześnie RSV był przyczyną 18% infekcji w grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem oraz 21% w ramieniu bez profilaktyki. [88]

Redukcję ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji, obserwowano zarówno w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD (wynik nie był istotny statystycznie), jak i z pozostałymi CHD ($p = 0,003$). Nie stwierdzono jednakże występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy tak wyodrębnionymi grupami, co świadczy o tym, iż obserwowane różnice pomiędzy podgrupami są najpewniej dziełem przypadku. Autorzy badania wskazują również, iż efekt działania paliwizumabu obserwowany w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek (≤ 6 mies. vs > 6 mies.), płeć, wagę (≤ 6 kg vs > 6 kg), region geograficzny (USA, Kanada, Europa), jak również rasę (biała vs pozostałe) jest zgodny z tym obserwowanym w populacji ogólnej.

Analiza punktów końcowych związanych z przebiegiem hospitalizacji potwierdziła, że stosowanie paliwizumabu przyczynia się do redukcji ryzyka przedłużonej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (0,8% vs 2,5%, $RR = 0,32 [0,12; 0,86]$), a także zmniejsza łączną liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (57,4 dni vs 129 dni, $p = 0,003$), liczbę dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu w przeliczeniu na 100 pacjentów (27,9 dni vs 101,5 dni, $p = 0,014$). Obserwowane dodatkowe korzyści w dużej mierze związane były z redukcją ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż paliwizumab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, jak również działań niepożądanych związanych z leczeniem, było porównywalne w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem (55% vs 63%, $p = 0,005$), co związane jest z wyższym ryzykiem ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji, w grupie placebo. Ryzyko zgonu w grupie paliwizumabu wyniosło 3,3% i było nieznacznie niższe niż w ramieniu placebo (4,2%), przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej. W badaniu Feltes 2011, ukierunkowanym na ocenę bezpieczeństwa paliwizumabu i motawizumabu w populacji dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD, ogólne ryzyko zgonu było niższe i wynosiło 1,6% w ramieniu stosującym paliwizumab oraz 1,5% w grupie motawizumabu. [78] Biorąc pod uwagę

fakt, iż wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do obu badań (Feldes 2003 i Feltes 2011) była zbliżona, mniejszą śmiertelność obserwowaną w pracy Feltes 2011 można tłumaczyć ogólną poprawą w zakresie opieki medycznej i kardiochirurgicznej, jaka dokonała się na przestrzeni kilku lat dzielących te dwa badania.

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

13. BIBLIOGRAFIA

1. Belino-Studzińska P, Pancer katarzyna. Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; 62:767–775.
2. Bawage SS, Tiwari PM, Pillai S, i in. Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Advances in Virology*. 2013;1–26.
3. Malec E. *Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców*. Warszawa 2007.
4. Feltes TF, Sondheimer HM. Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2007; 7(9):1471–1480.
5. Kowalik E, Kowalski M, Kordybach M, i in. Wybrane zagadnienia opieki nad chorym z siniczą wrodzoną wadą serca przed i po leczeniu zabiegowym. *Polski Przegląd Kardiologiczny*. 2009; 11(4):275–280.
6. Oechslin E. Hematological management of the cyanotic adult with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2004; 97 Suppl 1:109–115.
7. Wady Wrodzone Serca, leczenie Wady Wrodzonej Serca - Choroby - ZnanyLekarz.pl. <http://www.znanylekarz.pl/choroba/wady-wrodzone-serca> (12.11.2014).
8. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
9. Szczawińska-Popłonyk A. Immunopathology of RSV infection. *Nowa Pediatria*. 2005; 1:6–11.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). <http://www.cdc.gov/rsv/index.html> (23.7.2014).
11. Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neonatologii w zakresie zasad zapobiegania zakażeniom wirusa RS w grupach wysokiego ryzyka. <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/zalecenia-neonatologia-kl-11.09.12.pdf>.
12. Michael E. Speer, Amy B. Good. The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine : Therapeutics*. 2009;
13. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, i in. Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski*. 2011; 68(1):63–67.
14. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *The Open Microbiology Journal*. 2011; 5:144–154.
15. Resch B. Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2012; 1(3):8.
16. Dolk H, Loane M, Garne E, i in. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011; 123(8):841–849.
17. Rejestr wrodzonych wad rozwojowych Eurocat. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
18. Van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, i in. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58(21):2241–2247.
19. Feltes TF, Simoes E. Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2005; 90(8):875–877; author reply 875–877.
20. Rejestr głównych typów operacji kardiologicznych w 2011 r. w poszczególnych ośrodkach w Polsce. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska*. 2012; 2:284–285.
21. Maruszewski B. Krajowy Rejestr Operacji Kardiologicznych (KROK) potrzebny leczonym z chorobami serca, leczącym i organizującym leczenie w Polsce. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska*. 2012; 2:283.
22. Maruszewski B. Main cardiac surgery procedures performed in Poland in 2012 (according to the National Registry of Cardiac Surgery Procedures – KROK, Warsaw, Poland 2013). *Kardiologia i Torakochirurgia Polska*. 2013; 3:300–304.
23. Krajowy Rejestr Operacji Kardiologicznych. 2013. Dane uzyskane od prof. Bohdana Maruszewskiego.
24. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archives.
25. Cardenas S, Auais A, Piedimonte G. Palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2005; 3(5):719–726.
26. Chang R-KR, Chen AY. Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Cardiology*. 2010; 31(1):90–95.

27. Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infectious Disorders Drug Targets*. 2012; 12(2):92–97.
28. Paget WJ, Balderston C, Casas I, i in. Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric Influenza Analysis (EPIA) project. *European Journal of Pediatrics*. 2010; 169(8):997–1008.
29. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, i in. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9725):1545–1555.
30. El Kholy AA, Mostafa NA, El-Sherbini SA, i in. Morbidity and outcome of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. 2013; 55(3):283–288.
31. Światły A. Ostre zapalenie oskrzelików. *Przewodnik Lekarza*. 2001; 4(6):89–91.
32. Torbicka E, Wilczyński J. Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Pediatr. Pol.* 1992; 67:235–242.
33. Wilczyński J, Łukasik B, Torbicka E, i in. Występowanie wirusowych zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci w sezonie 1993-1994 (z uwzględnieniem wpływu karmienia naturalnego). *Przegl. Epid.* 1995; 49:295–300.
34. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP - Katalog grup. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (30.7.2014).
35. Dawson-Caswell M, Muncie HL. Respiratory syncytial virus infection in children. *American Family Physician*. 2011; 83(2):141–146.
36. Geskey JM, Cyran SE. Managing the morbidity associated with respiratory viral infections in children with congenital heart disease. *International Journal of Pediatrics*. 2012; 2012:646780.
37. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, i in. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *The Journal of Pediatrics*. 2000; 137(6):865–870.
38. Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, i in. Outcome of congenital heart defects--a population-based study. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2000; 89(11):1344–1351.
39. Altman CA, Englund JA, Demmler G, i in. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatric Cardiology*. 2000; 21(5):433–438.
40. Navas L, Wang E, de Carvalho V, i in. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *The Journal of Pediatrics*. 1992; 121(3):348–354.
41. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, i in. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Critical Care Medicine*. 1992; 20(10):1406–1413.
42. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, i in. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 1982; 307(7):397–400.
43. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiology in the Young*. 2005; 15(3):256–265.
44. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, i in. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Critical Care Medicine*. 1999; 27(9):1974–1981.
45. Cabalka AK. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004; 23(1 Suppl):S41–45.
46. Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, i in. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2009; 98(1):123–126.
47. Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infection. *The Open Microbiology Journal*. 2011; 5:128–134.
48. Virazole Aerosol - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/866/SPC/Virazole+Aerosol> (24.7.2014).
49. Virazole - FDA Approved Drug Products. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#pphist (24.7.2014).
50. Roymans D, Koul A. Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection: Past, Present and Future. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24399.pdf>.
51. Hryniewicz W. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program ochrony Antybiotyków. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>.
52. European Medicines Agency - Human medicines - Motavizumab. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129 (24.7.2014).
53. Dobrzańska A, Helwich E, Kawalec W, i in. Zalecenia. Zasady zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka. *Pediatría Polska*. 2005; 80(9):829–830.

54. Wytyczne PHE. Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a. Public Health England https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148494/Green-Book-Chapter-27a-dh_130131.pdf.
55. Committee C on ID and BG. Wytyczne AAP. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014; peds.2014-1665.
56. Wytyczne PHAC. Canadian Immunization Guide. Part 3. 2014. Public Health Agency of Canada <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/assets/pdf/p03-eng.pdf>.
57. Samson L. Wytyczne CPS. Prevention of respiratory syncytial virus infection. *Paediatrics & Child Health*. 2009; 14(8):521-526.
58. Wytyczne SIGN. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf>.
59. Tulloh RMR, Feltes TF. Panel ekspertów europejskich. The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiology in the Young*. 2005; 15(3):274-278.
60. Chantepie A. Wytyczne FPCS. Use of palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society. *Archives de pédiatrie*. 2004; 11:1402-1405.
61. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
62. AOTM. Rekomendacja nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS.
63. Rekomendacja nr 4/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „profilaktyki zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis®)” jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/synagis/rekomendacja_prezesa_AOTM_4_2009_Synagis.pdf.
64. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (20.5.2013).
65. AOTM. Rekomendacja nr 71/2012 Prezesa Afencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 17 września 2012 r. w sprawie fobjęcia refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w ramach programu lekowego: „profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną”.
66. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 6 listopad 2002. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031272.pdf>.
67. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 13 października 2004. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031681.pdf>.
68. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). 19 grudnia 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis_ct_5014.pdf.
69. Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis). Marzec 2005. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf>.
70. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
71. ChPL Synagis (paliwizumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf.
72. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 Marca 2014 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf.
73. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych. 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf (22.1.2014).
74. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
75. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 151(4):264-269, W64.
76. Raport z ClinicalTrials.gov. Retrospective Palivizumab Study in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease (NCT01075178). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01075178?sect=X4301256> (28.7.2014).
77. Bonnet D, Prah R, Fredrick LA, i in. Retrospective analysis suggests palivizumab prophylaxis is not associated with an increased risk of serious infection, serious arrhythmia or death in pediatric patients <24

- months of age with hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD). *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2011; 100(59):
78. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, i in. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Research*. 2011; 70(2):186–191.
 79. Raport z ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate MEDI-524 In Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease (NCT00538785). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00538785?term=00538785&rank=1> (22.9.2014).
 80. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, i in. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 4:CD006602.
 81. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, i in. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011; 12(5):580–588.
 82. Dunfield L, Mierzwinski U. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. *Health Technology Assessment Database*. 207;n.e. 17:
 83. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, i in. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC infectious diseases*. 2009; 9:106.
 84. Pons JMV, Tebé C, Paladio N, i in. Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2011; 100(3):324–329.
 85. Wang D, Cummins C, Bayliss S, i in. The clinical and cost-effectiveness of immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus with palivizumab in children. *Health Technology Assessment Database*. 2007;
 86. Wang D, Cummins C, Bayliss S, i in. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2008; 12(36):iii, ix–x, 1–86.
 87. Frogel M, Nerwen C, Cohen A, i in. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*. 2008; 28(7):511–517.
 88. Ozyurt A, Narin N, Baykan A, i in. Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study. *Pediatric Pulmonology*. 2014;
 89. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, i in. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143(4):532–540.
 90. FDA. Synagis (palivizumab). BLA 103770/S-5033. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2003/103770Orig1s5033.pdf.
 91. A Study of the Safety, Tolerance, and Efficacy of Palivizumab CMEDI-493, Synagis® for Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus in Children with Congenital Heart Disease. Study synopsis. <http://art45-paediatric-studies-docs.ema.europa.eu/GROUP%20P/palivizumab/palivizumab-mi-cp048.pdf>.
 92. Bonnet D. Retrospective analysis suggests palivizumab prophylaxis is not associated with an increased risk of serious infection, serious arrhythmia or death in pediatric patients <24 months of age with hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD). poster PP085. *Retrospective analysis suggests palivizumab prophylaxis is not associated with an increased risk of serious infection, serious arrhythmia or death in pediatric patients <24 months of age with hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD). poster PP085. Excellence in Pediatrics Conference*; 2011; Istanbul, Turkey. .
 93. Baysal K, Kilinc A, Aygun C, i in. The frequency of respiratory syncytial virus on congenital heart disease patients, its impacts, and efficacy of monoclonal antibody prophylaxis in reducing respiratory syncytial virus infection. *European Heart Journal*. 2013; 34:691–692.
 94. Blanken M, Bont L, Rovers M. The cost-effectiveness of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus bronchiolitis: A systematic review. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2011; 7(3):203–212.
 95. Chirotti S, Macango F, Lucioni C. Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease (Structured abstract). *Italian Journal of Pediatrics*. 2005; 31:188–194.
 96. Cintra M, Santos MS, Correia MG, i in. Cost effectiveness analysis of respiratory syncytial virus infection prophylaxis in children with congenital heart disease. *Value in Health*. 2014; 17(3):A176.
 97. Feltes TF. The impact of infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiology in the Young*. 2005; 15(3):239–240.
 98. Hu J, Robinson JL. Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review. *World journal of pediatrics: WJP*. 2010; 6(4):296–300.
 99. Hu J, Robinson J. Systematic review of the literature: Therapy of respiratory syncytial virus with palivizumab. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2010; 21(20A):

100. Hussman JM, Lanctôt KL, Paes B. The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. *Journal of Medical Economics*. 2013; 16(1):115–124.
101. Lanari M, Rossi GA, Merolla R, i in. High risk of nosocomial-acquired RSV infection in children with congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2004; 145(1):140; author reply 140–141.
102. Paladio DN, Garcia-Altes A, Pons RJM, i in. Systematic review of the cost-effectiveness of palivizumab in high-risk patients. *Value in Health*. 2009; 12(7):A368.
103. Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection (Structured abstract). *NHS Economic Evaluation Database*. 2001; 33:
104. Tulloh R, Flanders L, Henderson J, i in. Does RSV infection cause pulmonary hypertension in children undergoing cardiac surgery?. *Archives of Disease in Childhood*. 2011; 96:A37–A38.
105. Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; (2):CD001725.
106. Wang EEL, Tang NK. WITHDRAWN: Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; (3):CD001725.
107. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2011; 15(5):iii–iv, 1–124.
108. Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, i in. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(9):2175–2181.
109. Palumbo G, Novarini E, Biondi C, i in. Efficacy of palivizumab in prevention of respiratory syncytial virus infection. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25(76):
110. Parmigiani S, Pezzoni S, Solari E, i in. Palivizumab for prophylaxis of RSV infection: Five epidemic seasons' experience on adverse effects (2002-2007). *Journal of Perinatal Medicine*. 2009; 37(3):304–305.
111. Schrand LM, Elliott JM, Ross MB, i in. A cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2001; 35(10):1186–1193.
112. Wegner S, Vann JJ, Liu G, i in. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program (Structured abstract). *Pediatrics*. 2004; 114:1612–1619.
113. Alexander PMA, Eastaugh L, Royle J, i in. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in a paediatric cardiac tertiary referral centre. *Heart Lung and Circulation*. 2010; 19(S252):
114. Alexander PMA, Eastaugh L, Royle J, i in. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(5):395–401.
115. Butt M, Symington A, Janes M, i in. Respiratory syncytial virus prophylaxis in children with cardiac disease: a retrospective single-centre study. *Cardiology in the Young*. 2014; 24(2):337–343.
116. Cohen SA, Zanni R, Cohen A, i in. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatric Cardiology*. 2008; 29(2):382–387.
117. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, i in. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2011; 165(6):498–505.
118. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, i in. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2011; 27(4):523.e11–15.
119. Houweling LMA, Penning-Van Beest FJA, Bezemer ID, i in. Characteristics and determinants of palivizumab use in the Netherlands. *Value in Health*. 2012; 15(7):A566–A567.
120. Human DG, Harris KC, Anis AH, i in. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: A Canadian perspective. *Cardiology in the Young*. 2010; 20(30):
121. Medrano López C, García-Guereta L, CIVIC Study Group. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: the Spanish 4-season civic epidemiologic study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29(12):1077–1082.
122. Meberg A, Bruu A-L. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects—hospitalizations and costs. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2006; 95(4):404–406.
123. Mitchell I, Paes BA, Li A, i in. CARESS: the Canadian registry of palivizumab. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30(8):651–655.
124. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25(1):55–71.
125. Saadah LM, Chedid FD, Sohail MR, i in. Palivizumab prophylaxis during nosocomial outbreaks of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit: predicting effectiveness with an artificial neural network model. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(3):251–259.
126. Saji T, Nakazawa M, Harada K. Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. 2005; 47(4):397–403.

- 127.Saji T, Nakazawa M, Harada K. Nationwide survey of palivizumab for respiratory syncytial virus prevention in Japanese children with congenital heart disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27(12):1108–1109.
- 128.Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002; 156(12):1251–1255.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba operacji kardiochirurgicznych wykonywanych w Polsce w latach 2009–2012 wg KROK	15
Tabela 2.	Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2013 wg statystyk JGP	17
Tabela 3.	Punkty końcowe związane z hospitalizacją z powodu infekcji RSV u dzieci z CHD oraz bez CHD	18
Tabela 4.	Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u dzieci z CHD oraz z grupy niskiego ryzyka w poszczególnych grupach wiekowych [43].....	18
Tabela 5.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [15]	20
Tabela 6.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem RS u pacjentów z CHD	22
Tabela 7.	Hemodynamicznie istotne CHD, wymagające zastosowania profilaktyki paliwizumabem oraz schorzenia, w których profilaktyka nie jest zalecana	25
Tabela 8.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki zakażeń RSV u dzieci z CHD	27
Tabela 9.	Rekomendacje AOTM dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem RS.....	29
Tabela 10.	Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA odnośnie stosowania paliwizumabu	30
Tabela 11.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	33
Tabela 12.	Częstość działań niepożądanych paliwizumabu.....	35
Tabela 13.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	39
Tabela 14.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Feltes 2003 włączonego do analizy klinicznej	46
Tabela 15.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji	48
Tabela 16.	Wyniki analizy, w podgrupach dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji	48
Tabela 17.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV.....	48
Tabela 18.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo dotyczące czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	49
Tabela 19.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do czasu hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	49
Tabela 20.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM.....	50
Tabela 21.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do łącznej liczby dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV.....	50
Tabela 22.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej.....	51
Tabela 23.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do liczby dni zakażenia RSV, wymagającej stosowania wentylacji mechanicznej.....	51
Tabela 24.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji.....	51
Tabela 25.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do częstości przeprowadzonych operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania	52
Tabela 26.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych	53
Tabela 27.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu	54
Tabela 28.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zgonu	54
Tabela 29.	Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do utraty pacjentów z badania	55
Tabela 30.	Pierwszorządowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu NCT01075178	57

Tabela 31. Pozostałe ciężkie działania niepożądane występujące z częstotliwością $\geq 1\%$, raportowane w badaniu NCT01075178	57
Tabela 32. Działania niepożądane raportowane w badaniu Feltes 2011	58
Tabela 33. Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych	61
Tabela 34. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)	76
Tabela 35. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane	77
Tabela 36. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE	78
Tabela 37. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych	79
Tabela 38. Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leku (data przeszukania: sierpień 2014 r.)	79
Tabela 39. Charakterystyka badania Feltes 2003	80
Tabela 40. Charakterystyka badania NCT01075178	82
Tabela 41. Charakterystyka badania Feltes 2011	83
Tabela 42. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad	85
Tabela 43. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	85
Tabela 44. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	85
Tabela 45. Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością $\geq 1\%$, raportowane w badaniu Feltes 2003	86
Tabela 46. Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością $\geq 5\%$, raportowane w badaniu Feltes 2011	89
Tabela 47. Badania kliniczne w toku	91
Tabela 48. Badania wykluczone z analizy klinicznej	91
Tabela 49. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej	93

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

15.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 39.
Charakterystyka badania Feltes 2003

Feltes 2003 [89–91]			
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu u niemowląt i dzieci z istotną hemodynamicznie CHD.			
Kryteria włączenia			
1) wiek ≤24 mies.; 2) udokumentowana istotna hemodynamicznie CHD; 3) CHD nieoperowana lub po częściowej korekcji.			
Kryteria wykluczenia			
1) niestabilny stan serca lub układu oddechowego, włączając ciężkie wady nierokujące przeżycia lub wymagające transplantacji serca; 3) hospitalizacja, chyba że przewidywano opuszczenie szpitala w ciągu 21 dni; 4) operacja w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; 5) wymagana mechaniczna wentylacja, pozaustrojowe utlenowanie krwi; utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wsparcie układu oddechowego lub serca; 7) inne towarzyszące nieprawidłowości niesercowe lub niewydolność organów, rokujące przeżyciem <6 mies. lub niestabilne nieprawidłowości w funkcjonowaniu organów; 8) infekcja HIV; 9) ostra infekcja RSV lub inna ostra infekcja lub choroba; 10) wcześniejsze stosowanie paliwizumabu lub innego przeciwciała monoklonalnego; 11) przyjmowanie substancji będących w trakcie badań klinicznych w ciągu ostatnich 3 mies.; 12) uczestnictwo w badaniu dotyczącym innego leku lub czynnika biologicznego; 13) przyjmowanie immunoglobuliny podawanej dożylnie (IGIV), np. RSV-IG (RespiGam), w ciągu 3 mies. przed randomizacją, lub przewidywana konieczność stosowania IGIV, RSV-IG lub paliwizumabu (w sposób niezasepiiony) w trakcie trwania badania; 14) mały ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej bez komplikacji, przetrwały przewód tętniczy.			
Charakterystyka populacji			
	Paliwizumab	Placebo	
Liczebność grup	639	648	
Płeć żeńska [n (%)]	290 (45,4)	304 (46,9)	
Średni wiek pacjentów w mies. (SE)	6,8 (0,2)	6,5 (0,2)	
Średni wiek ciąży w tyg. (SE)	38,5 (0,1)	38,5 (0,1)	
Masa ciała w kg (SE)	6,1 (0,1)	6,0 (0,1)	
Średnia liczba osób w domu (SE)	4,4 (0,1)	4,4 (0,1)	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	170 (31,4) ^a	173 (30,5) ^a	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	76 (11,9)	69 (10,6)
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	100 (15,6)	115 (17,7)
	Osoby palące w domu (n [%])	211 (33,0)	223 (34,4)
	Astma w rodzinie (n [%])	172 (27,7) ^b	191 (29,7) ^p
Charakterystyka CHD [n (%)]	Sinicze CHD	339 (53,1)	343 (52,9)
	Operacja kardiologiczna lub cewnikowanie interwencyjne	396 (62,0)	391 (60,3)
	Ciężki epizod siniczny	73 (11,4)	84 (13,0)
	Przyjmowanie leków nasercowych	484 (75,7)	491 (75,8)
	Zastoinowa niewydolność serca	401 (62,8)	428 (66,0)
	Nadciśnienie płucne	152 (23,8)	164 (25,3)
Zwiększony przepływ płucny	237 (37,1)	253 (39,0)	

Feltes 2003 [89–91]	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	Paliwizumab: 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, 5 dawek
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Placebo: tak samo wyglądające i taka sama objętość jak paliwizumabu, podawane domięśniowo co 30 dni, 5 dawek
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	150 dni
Ocena wiarygodności	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>
Randomizacja (2 pkt.)	Tak, randomizacja centralna za pomocą systemu IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania oraz rodzaj wady serca (sinicze lub inne).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie (2 pkt.)	Tak, podwójne.
Analiza wyników	<u>Skuteczność: ITT</u> <u>Bezpieczeństwo: ITT</u>
Utrata z badania (0 pkt.)	Paliwizumab: 4,4% ^c Placebo: 4,5% ^c
Ocena w skali Jadad	4/5 pkt
Sponsor badania	MedImmune Inc.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, ryzyko hospitalizacji na OIOM, z powodu powikłań zakażenia RSV, długość pobytu na OIOM, ryzyko stosowania wentylacji mechanicznej z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej, stężenie paliwizumabu w surowicy. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej.

a) W grupie paliwizumabu N = 542, w grupie placebo N = 567.

b) W grupie paliwizumabu N = 622, w grupie placebo N = 643.

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

15.3. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Tabela 40.
Charakterystyka badania NCT01075178

NCT01075178 [76, 92]			
Retrospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena bezpieczeństwa paliwizumabu stosowanego u niemowląt i dzieci z hemodynamicznie istotną CHD.			
Kryteria włączenia			
1) Udokumentowana istotna hemodynamicznie CHD; 2) CHD nieoperowana lub po częściowej korekcji; 3) przyjęcie co najmniej 1 dawki paliwizumabu w sezonie zakażeń RSV od września do końca kwietnia (grupa paliwizumabu) lub spełnienie warunków do profilaktyki paliwizumabem (kontrola); 4) wiek <24 mies. w chwili przyjęcia pierwszej dawki paliwizumabu lub <32 mies. w momencie zakończenia sezonu zakażeń RSV, w trakcie którego pacjenci mogliby otrzymać paliwizumab (kontrola); 5) uzyskanie świadomej zgody od rodziców lub opiekunów.			
Kryteria wykluczenia			
1) Przeciwwskazania do przyjmowania paliwizumabu; 2) całkowita korekcja CHD; 3) uprzednie przyjmowanie paliwizumabu przed dopuszczeniem do obrotu w populacji dzieci z CHD (grupa paliwizumabu), lub uprzednie przyjęcie paliwizumabu w jakimkolwiek czasie (kontrola); 4) włączenie do badania w poprzednim sezonie zakażeń RSV; 5) mały ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej bez komplikacji lub przetrwały przewod tętniczy.			
Charakterystyka populacji			
	Paliwizumab	Brak profilaktyki	
Liczebność grup	1018 ^a	1018 ^a	
Dziewczynki [n (%)]	437 (43,3)	462 (45,8)	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	5,4 (4,91)	5,4 (5,05)	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SE)	bd	bd	
Masa ciała w kg (SE)	bd	bd	
Rodzaj CHD [n (%)]	Sinicze	488 (48,4)	487 (48,3)
	Niesinicze	521 (51,6)	522 (51,7)
	Brak	484 (48,0)	485 (48,1)
Korekcja CHD [n (%)]	Częściowa	525 (52,0)	521 (51,6)
	Całkowita	0	3 (0,3)
Interwencja			
Schemat leczenia	Paliwizumab		
Kointerwencje	bd		
Okres obserwacji	8 mies.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC		
Ocena wiarygodności	8/8 (NOS)		
Testowana hipoteza wyjściowa	Non-inferiority		
Metoda analizy wyników	bd		
Utrata z badania (%)	Paliwizumab: 9/1018 (0,9%) – brak danych ze względu na zamknięcie ośrodka (3/1018), wykluczenie dopasowanego pacjenta z grupy kontrolnej (6/1018); Brak profilaktyki: 9/1018 (0,9%) – zgon (2/1018), brak danych ze względu na zamknięcie ośrodka (4/1018), wykluczenie dopasowanego pacjenta z grupy paliwizumabu (3/1018)		

NCT01075178 [76, 92]	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Abbott
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka infekcja, ciężka arytmia i/lub zgon; • odsetek ciężkich infekcji, odsetek ciężkiej arytmii, odsetek zgonów raportowane niezależnie; • Pozostałe: SAE.

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

Tabela 41.
Charakterystyka badania Feltes 2011

Feltes 2011 [78, 79]		
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające bezpieczeństwo i tolerancję motawizumabu w porównaniu z paliwizumabem u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD.		
Kryteria włączenia		
1) wiek ≤24 mies.; 2) udokumentowana istotna hemodynamicznie CHD, zdefiniowana jako CHD nieoperowana lub łagodzona, sinicza lub niesinicza, z współwystępującym nadciśnieniem płucnym (≥40 mm Hg) i/lub koniecznością codziennego podawania leków.		
Kryteria wykluczenia		
1) niestabilny stan serca lub układu oddechowego, włączając ciężkie wady nierokujące przeżycia lub wymagające transplantacji serca; 2) hospitalizacja, chyba że przewidywano opuszczenie szpitala w ciągu 21 dni; 3) operacja w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; 4) wymagana mechaniczna wentylacja, pozaustrojowe utlenowanie krwi; utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wsparcie układu oddechowego lub serca; 5) inne towarzyszące nieprawidłowości niesercowe lub niewydolność organów, rokujące przeżyciem <6 mies. lub niestabilne nieprawidłowości w funkcjonowaniu organów; 6) ostra infekcja RSV lub inna ostra infekcja lub choroba (pacjenci z objawami w układzie oddechowym, byli badani na obecność RSV i wykluczani, w razie gdy wynik był pozytywny); 7) chroniczne stany drgawkowe, lub schorzenie neurologiczne 8) niedobór odporności; 9) infekcja HIV u matki, chyba że dziecko z negatywnym wynikiem testu na obecność HIV; 10) znana nadwrażliwość na jakiegokolwiek pochodne immunoglobulin; 10) przyjmowanie jakiegokolwiek przeciwciała poliklonalnego lub paliwizumabu w ciągu 3 mies. przed randomizacją; 11) przyjmowanie jakichkolwiek substancji będących w trakcie badań klinicznych, innych niż rutynowo stosowane podczas chirurgii serca lub w okresie bezpośrednio po operacji; 12) aktualne uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu klinicznym.		
Charakterystyka populacji ^a		
	Paliwizumab	
Liczebność grup	612	
Płeć żeńska [n (%)]	298 (48,7)	
Średni wiek pacjentów w mies. (SD)	8,18 (6,51)	
Średni wiek ciążowy w tyg. (SD)	38,5 (2,0)	
Masa ciała w kg (SD) ^b	6,63 (2,60)	
Średnia liczba osób w domu (SD)	2,3 (0,9)	
Miano przeciwciał neutralizujących RSV ≥1:200 <i>baseline</i> (n [%])	bd	
Czynniki ryzyka zakażeń RSV	Uczęszczanie do żłobka (n [%])	bd
	Kontakt z innymi dziećmi uczęszczającymi do żłobka (n [%])	bd
	≥ 1 osoba paląca w domu (n [%])	234 (38,2)
	Atopia ^c w rodzinie (n [%])	232 (37,9)
Charakterystyka	Sinicze CHD	319 (52,1)

Feltes 2011 [78, 79]		
CHD [n (%)]	Operacja kardiologiczna lub cewnikowanie interwencyjne	306 (50,0)
	Ciężki epizod siniczny	bd
	Przyjmowanie leków nasercowych	376 (61,4)
	Zastoinowa niewydolność serca	bd
	Nadciśnienie płucne	150 (24,5)
	Zwiększony przepływ płucny	237 (38,7)
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie paliwizumabu	15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, 5 dawek	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	150 dni	
Ocena wiarygodności		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	bd	
Randomizacja (2 pkt.)	Tak, randomizacja centralna za pomocą systemu IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania oraz rodzaj wady serca (siniczne lub inne).	
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	
Zaślepienie (2 pkt.)	Tak, podwójne.	
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali którąkolwiek badaną substancję, i u których oceniano występowanie działań niepożądanych)	
Utrata z badania (0 pkt.)	Paliwizumab: 2,8% ^d	
Ocena w skali Jadad	4/5 pkt	
Sponsor badania	MedImmune, LLC.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ocena profilu bezpieczeństwa (działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych). Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji, częstość opieki ambulatoryjnej z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV; częstość i czas hospitalizacji, wymagającej zwiększonego podawania tlenu, przyjęcia na OIOM lub mechanicznej wentylacji 	

a) badanie dotyczyło porównania stosowania motawizumabu z paliwizumabem – w tabeli przedstawiono jedynie wyniki dla grupy przyjmującej paliwizumab;

b) w dniu rozpoczęcia badania;

c) definiowana jako astma, katar sienny lub egzema;

d) zaplanowane 5 dawek otrzymało 94,6% dzieci;

15.4. Formularz oceny wiarygodności badań

Tabela 42.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

15.5. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 43.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 44.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

15.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

15.6.1. Szczegółowe zdarzenia niepożądane

Tabela 45.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością $\geq 1\%$, raportowane w badaniu Feltes 2003

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
AE					
Infekcja górnych dróg oddechowych (URI)	303/639 (47,4)	299/648 (46,1)	1,03 [0,91; 1,15] 1,05 [0,85; 1,31]	0,01 [-0,04; 0,07]	bd
Wada serca	216/639 (33,8)	231/648 (35,6)	0,95 [0,82; 1,10] 0,92 [0,73; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Zapalenie ucha środkowego	117/639 (27,7)	197/648 (30,4)	0,91 [0,77; 1,08] 0,88 [0,69; 1,12]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
Gorączka	173/639 (27,1)	155/648 (23,9)	1,13 [0,94; 1,36] 1,18 [0,92; 1,52]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Wysypka	163/639 (25,5)	175/648 (27,0)	0,79 [0,65; 0,96] 0,73 [0,57; 0,94]	-0,06 [-0,10; -0,01]	bd
Katar	151/639 (23,6)	165/648 (25,5)	0,93 [0,77; 1,12] 0,91 [0,70; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Biegunka	124/639 (19,4)	123/648 (19,0)	1,02 [0,82; 1,28] 1,03 [0,78; 1,36]	0,004 [-0,04; 0,05]	bd
Zapalenie żołądka i jelit	101/639 (15,8)	107/648 (16,5)	0,96 [0,75; 1,23] 0,95 [0,71; 1,28]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Wymioty	92/639 (14,4)	100/648 (15,4)	0,93 [0,72; 1,21] 0,92 [0,68; 1,25]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Ból	78/639 (12,2)	75/648 (11,6)	1,05 [0,78; 1,42] 1,06 [0,76; 1,49]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
Kaszel	76/639 (11,9)	91/648 (14,0)	0,85 [0,64; 1,13] 0,83 [0,60; 1,15]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Zapalenie spojówek	72/639 (11,3)	60/648 (9,3)	1,22 [0,88; 1,68] 1,24 [0,87; 1,79]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
RSV	58/639 (9,1)	86/648 (13,3)	0,68 [0,50; 0,94] 0,65 [0,46; 0,93]	-0,04 [-0,08; -0,01]	bd
Sinica	58/639 (9,1)	45/648 (6,9)	1,31 [0,90; 1,90] 1,34 [0,89; 2,01]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Nerwowość	56/639 (8,8)	73/648 (11,3)	0,78 [0,56; 1,08] 0,76 [0,52; 1,09]	-0,03 [-0,06; 0,01]	bd
Zapalenie płuc	48/639 (7,5)	64/648 (9,9)	0,76 [0,53; 1,09] 0,74 [0,50; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Zaparcia	43/639 (6,7)	46/648 (7,1)	0,95 [0,63; 1,42] 0,94 [0,61; 1,45]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd
Infekcja wirusowa	41/639 (6,4)	48/648 (7,4)	0,87 [0,58; 1,30] 0,86 [0,56; 1,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Zapalenie gardła	40/639 (6,3)	52/648 (8,0)	0,78 [0,52; 1,16] 0,77 [0,50; 1,17]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	40/639 (6,3)	39/648 (6,0)	1,04 [0,68; 1,59] 1,04 [0,66; 1,64]	0,002 [-0,02; 0,03]	bd

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Płyn w jamie opłucnej	36/639 (5,6)	42/648 (6,5)	0,87 [0,56; 1,34] 0,86 [0,54; 1,36]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
Infekcja	36/639 (5,6)	19/648 (2,9)	1,92 [1,11; 3,31] 1,98 [1,12; 3,48]	NNH = 37 [20; 203]	bd
Zapalenie oskrzelików	34/639 (5,3)	47/648 (7,3)	0,73 [0,48; 1,12] 0,72 [0,46; 1,13]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Anemia	32/639 (5,0)	39/648 (6,0)	0,83 [0,53; 1,31] 0,82 [0,51; 1,33]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Świszczący oddech	32/639 (5,0)	33/648 (5,1)	0,98 [0,61; 1,58] 0,98 [0,60; 1,62]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Zaburzenia karmienia	31/639 (4,9)	30/648 (4,6)	1,05 [0,64; 1,71] 1,05 [0,63; 1,76]	0,002 [-0,02; 0,03]	bd
Kandydoza jamy ustnej	31/639 (4,9)	48/648 (7,4)	0,65 [0,42; 1,02] 0,64 [0,40; 1,02]	-0,03 [-0,05; 0,001]	bd
Zapalenie oskrzeli	30/639 (4,7)	31/648 (4,8)	0,98 [0,60; 1,60] 0,98 [0,59; 1,64]	-0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Zastoinowa niewydolność serca	28/639 (4,4)	34/648 (5,2)	0,84 [0,51; 1,36] 0,83 [0,50; 1,38]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaburzenia oddechowe	26/639 (4,1)	26/648 (4,0)	1,01 [0,60; 1,73] 1,01 [0,58; 1,77]	0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Zaburzenia wzrostu	25/639 (3,9)	21/648 (3,2)	1,21 [0,68; 2,13] 1,22 [0,67; 2,19]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Infekcja bakteryjna	25/639 (3,9)	25/648 (3,9)	1,01 [0,59; 1,75] 1,01 [0,58; 1,79]	0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Duszność	25/639 (3,9)	23/648 (3,5)	1,10 [0,63; 1,92] 1,11 [0,62; 1,97]	0,004 [-0,02; 0,02]	bd
Infekcja układu moczowego	24/639 (3,8)	27/648 (4,2)	0,90 [0,53; 1,55] 0,90 [0,51; 1,57]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd
Przypadkowy uraz	22/639 (3,4)	31/648 (4,8)	0,72 [0,42; 1,23] 0,71 [0,41; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
Reakcja w miejscu podania badanego leku	22/639 (3,4)	14/648 (2,2)	1,59 [0,82; 3,09] 1,61 [0,82; 3,18]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Niedodma	22/639 (3,4)	17/648 (2,6)	1,31 [0,70; 2,45] 1,32 [0,70; 2,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Niedotlenienie	22/639 (3,4)	35/648 (5,4)	0,64 [0,38; 1,07] 0,62 [0,36; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,003]	bd
Krwawienie	21/639 (3,3)	17/648 (2,6)	1,25 [0,67; 2,35] 1,26 [0,66; 2,41]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Arytmia	20/639 (3,1)	11/648 (1,7)	1,84 [0,89; 3,82] 1,87 [0,89; 3,94]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd
Hipokalemia	20/639 (3,1)	22/648 (3,4)	0,92 [0,51; 1,67] 0,92 [0,50; 1,70]	-0,003 [-0,02; 0,02]	bd
Niewydolność serca	19/639 (3,0)	26/648 (4,0)	0,74 [0,41; 1,33] 0,73 [0,40; 1,34]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zespół grypowy	15/639 (2,3)	11/648 (1,7)	1,38 [0,64; 2,99] 1,39 [0,63; 3,05]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Sepsa	14/639 (2,2)	17/648 (2,6)	0,84 [0,42; 1,68] 0,83 [0,41; 1,70]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Grzybicze zapalenie skóry	14/639 (2,2)	17/648 (2,6)	0,84 [0,42; 1,68] 0,83 [0,41; 1,70]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Senność	13/639 (2,0)	8/648 (1,2)	1,65 [0,69; 3,95] 1,66 [0,68; 4,04]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Obrzęk płuc	13/639 (2,0)	9/648 (1,4)	1,46 [0,63; 3,40] 1,47 [0,63; 3,47]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zapalenie zatok	13/639 (2,0)	14/648 (2,2)	0,94 [0,45; 1,99] 0,94 [0,44; 2,02]	-0,001 [-0,02; 0,01]	bd
Egzema	13/639 (2,0)	16/648 (2,5)	0,82 [0,40; 1,70] 0,82 [0,39; 1,72]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	12/639 (1,9)	12/648 (1,9)	1,01 [0,46; 2,24] 1,01 [0,45; 2,27]	0,0003 [-0,01; 0,02]	bd
Wysięk osierdziowy	12/639 (1,9)	17/648 (2,6)	0,72 [0,34; 1,49] 0,71 [0,34; 1,50]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Infekcja grzybicza	11/639 (1,7)	10/648 (1,5)	1,12 [0,48; 2,61] 1,12 [0,47; 2,65]	0,002 [-0,01; 0,02]	bd
Tachykardia	11/639 (1,7)	13/648 (2,0)	0,86 [0,39; 1,90] 0,86 [0,38; 1,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Podgłośniaowe zapalenie krtani	11/639 (1,7)	9/648 (1,4)	1,24 [0,52; 2,97] 1,24 [0,51; 3,02]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
Obrzęk	9/639 (1,4)	8/648 (1,2)	1,14 [0,44; 2,94] 1,14 [0,44; 2,98]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Przedawkowanie	9/639 (1,4)	4/648 (0,6)	2,28 [0,71; 7,37] 2,30 [0,70; 7,51]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
Bradykardia	9/639 (1,4)	8/648 (1,2)	1,14 [0,44; 2,94] 1,14 [0,44; 2,98]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Nadciśnienie płucne	9/639 (1,4)	10/648 (1,5)	0,91 [0,37; 2,23] 0,91 [0,37; 2,26]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Bezdech	9/639 (1,4)	7/648 (1,1)	1,30 [0,49; 3,48] 1,31 [0,48; 3,53]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
Odma opłucnowa	9/639 (1,4)	9/648 (1,4)	1,01 [0,41; 2,54] 1,01 [0,40; 2,57]	0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
Zaburzenia ucha	9/639 (1,4)	12/648 (1,9)	0,76 [0,32; 1,79] 0,76 [0,32; 1,81]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Reakcja w miejscu podania badanego leku, inne	8/639 (1,3)	9/648 (1,4)	0,90 [0,35; 2,32] 0,90 [0,35; 2,35]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Wzdęcia	8/639 (1,3)	10/648 (1,5)	0,81 [0,32; 2,04] 0,81 [0,32; 2,06]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Hiperwentylacja	8/639 (1,3)	12/648 (1,9)	0,68 [0,28; 1,64] 0,67 [0,27; 1,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Zaburzenia krzepnięcia	7/639 (1,1)	7/648 (1,1)	1,01 [0,36; 2,87] 1,01 [0,35; 2,91]	0,0002 [-0,01; 0,01]	bd
Małopłytkowość	7/639 (1,1)	16/648 (2,5)	0,44 [0,18; 1,07] 0,44 [0,18; 1,07]	-0,01 [-0,03; 0,001]	bd
Stridor	7/639 (1,1)	11/648 (1,7)	0,65 [0,25; 1,65] 0,64 [0,25; 1,67]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
SAE					

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/ OR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Gorączka ^a	5/639 (0,8)	9/648 (1,4)	0,56 [0,19; 1,67] 0,56 [0,19; 1,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Infekcja ^a	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76] 0,51 [0,09; 2,77]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Reakcja w miejscu podania badanego leku ^a	0/639 (0,0)	0/648 (0,0)	nd	nd	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	31/639 (4,9)	25/648 (3,9)	1,26 [0,75; 2,11] 1,27 [0,74; 2,18]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Arytmia ^a	1/639 (0,2)	2/648 (0,3)	0,51 [0,05; 5,58] 0,51 [0,05; 5,60]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd
Sinica ^a	23/639 (3,6)	14/648 (2,2)	1,67 [0,87; 3,21] 1,69 [0,86; 3,32]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd
Sinica wśród pacjentów z sinicznymi wadami serca	20/339 (5,9)	14/343 (4,1)	1,45 [0,74; 2,81] 1,47 [0,73; 2,97]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Sinica wśród pacjentów z niesinicznymi wadami serca	3/300 (1)	0/305 (0)	7,12 [0,37; 137,18] 7,19 [0,37; 139,76]	0,01 [0,003; 0,02]	bd
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z sinicznymi wadami serca	203/339 (59,9)	230/343 (67,1)	0,89 [0,80; 1,001] 0,73 [0,54; 1,003]	-0,07 [0,14; 0,0004]	0,056
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z niesinicznymi wadami serca	151/300 (50,3)	179/305 (58,7)	0,86 [0,74; 0,99] 0,71 [0,52; 0,98]	NNT = 12 [7; 224]	0,041

a) raportowane jako SAE.

15.7. Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Tabela 46.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością $\geq 5\%$, raportowane w badaniu Feltes 2011

Działanie niepożądane	Paliwizumab [n/N (%)]	p
AE		
Gorączka	179/612 (29,2)	nd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	172/612 (28,1)	nd
Kaszel	71/612 (11,6)	nd
Katar	77/612 (12,6)	nd
Zapalenie ucha środkowego	70/612 (11,4)	nd
Zapalenie żołądka i jelit	66/612 (10,8)	nd
Biegunka	65/612 (10,6)	nd
Zapalenie nosogardzieli	58/612 (9,5)	nd
Wymioty	51/612 (8,3)	nd
Zapalenie oskrzeli	48/612 (7,8)	nd
Wyciek z nosa	45/612 (7,4)	nd

Działanie niepożądane	Paliwizumab [n/N (%)]	p
AE		
Ząbkowanie	36/612 (5,9)	nd
Zaparcia	31/612 (5,1)	nd
Podniesiony poziom mocznika we krwi	34/612 (5,6)	nd
Infekcja wirusowa	31/612 (5,1)	nd
Zapalenie spojówek	27/612 (4,4)	nd
Tetralogia Fallota	50/612 (8,2)	nd
Zapalenie gardła	25/612 (4,1)	nd
Pieluszkowe zapalenie skóry	31/612 (5,1)	nd
Ubytek przegrody międzykomorowej	38/612 (6,2)	nd
Sinica	30/612 (4,9)	nd
Zapalenie płuc	36/612 (5,9)	nd
Zapalenie oskrzelików	24/612 (3,9)	nd
Ostrze zapalenie ucha środkowego	19/612 (3,1)	nd
Niedrożność nosa	33/612 (5,4)	nd
Zaburzenia oddychania	28/612 (4,6)	nd
Drażliwość	38/612 (6,2)	nd
Refluks żołądkowo-przłykowy	28/612 (4,6)	nd
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	26/612 (4,2)	nd
SAE		
Niewydolność serca	7/612 (1,1)	nd
Przedsiolkowo-komorowy ubytek przegrody międzykomorowej	22/612 (3,6)	nd
Wrodzone zarośnięcie zastawki pnia płucnego	14/612 (2,3)	nd
Wrodzone zarośnięcie zastawki trójdzielnej	12/612 (2,0)	nd
Dwujściowa prawa komora	7/612 (1,1)	nd
Tetralogia Fallota	49/612 (8,0)	nd
Wrodzona wada serca	9/612 (1,5)	nd
Zespół hipoplazji lewego serca	18/612 (2,9)	nd
Jednokomorowe serce	11/612 (1,8)	nd
Ubytek przegrody międzykomorowej	63/612 (5,9)	nd
Zapalenie oskrzelików	16/612 (2,6)	nd
Zapalenie oskrzeli	10/612 (1,6)	nd
Zapalenie żołądka i jelit	18/612 (2,9)	nd
Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit	14/612 (2,3)	nd
Zapalenie płuc	23/612 (3,8)	nd
Zapalenie oskrzelików wywołane RSV	9/612 (1,5)	nd

Działanie niepożądane	Paliwizumab [n/N (%)]	p
AE		
Infekcja górnych dróg oddechowych	11/612 (1,8)	nd
Sinica (raportowana jako SAE)	5/612 (0,8)	nd

15.8. Badania w toku

Tabela 47.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy					
ClinicalTrialsRegister.eu					
2005-001671-35	RCT (w toku)	Pacjenci <24 mies. z HS-CHD	600	Motavizumab vs paliwizumab	Rozpoczęcie – sierpień 2005 Planowane zakończenie – bd (MedImmune, Inc.)
2007-002070-61	RCT (w toku)	Pacjenci <24 mies. z HS-CHD	800	Motawizumab vs paliwizumab	Rozpoczęcie – wrzesień 2007 Planowane zakończenie – bd (MedImmune, Inc.)
Data przeszukania: 9 września 2014 r.					

15.9. Badania wykluczone z analizy

Tabela 48.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1	Andabaka 2013 [80]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
2	Baysal 2013 [93]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
3	Blanken 2011 [94]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, analiza efektywności kosztowej (publikacja niedostępna, ocena na podstawie abstraktu)
4	Checchia 2011 [81]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
5	Chiroli 2005 [95]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, analiza efektywności kosztowej (publikacja niedostępna, ocena na podstawie abstraktu)
6	Cintra 2014 [96]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, publikacja w postaci abstraktu
7	Dunfield 2007 [82]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, raport HTA
8	Feltes 2005a [19]	Typ publikacji	List
9	Feltes 2005b [97]	Typ publikacji	List
10	Hu 2010a [98]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
11	Hu 2010b [99]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
12	Hussman 2013 [100]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, analiza ekonomiczna
13	Lanari 2004 [101]	Typ publikacji	List
14	Morris 2009 [83]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
15	Paladio 2009 [102]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, analiza efektywności kosztowej
16	Pons 2011 [84]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
17	Simpson 2001 [103]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, niezgodna populacja – dzieci przedwcześnie urodzone, lub leczone z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej
18	Tulloh 2011 [104]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
19	Wang 2000 [105]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
20	Wang 2006 [106]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, dokument wycofany z publikacji
21	Wang 2007 [85]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, analiza efektywności kosztowej
22	Wang 2008 [86]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
23	Wang 2011 [107]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, analiza ekonomiczna
24	Welliver 2010 [108]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny badań dotyczących śmiertelności w populacji dzieci zdrowych oraz z grup wysokiego ryzyka, hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV
25	Palumbo 2012 [109]	Populacja	Publikacja w postaci abstraktu, niezgodna populacja – nie wszyscy pacjenci mieli hemodynamicznie istotną, wrodzoną wadę serca
26	Parmigiani 2009 [110]	Populacja	Niezgodna populacja – nie określono, czy obejmuje dzieci z hemodynamicznie istotnymi, wrodzonymi wadami serca
27	Schrand 2001 [111]	Populacja	analiza kosztowa, niezgodna populacja – brak dzieci z hemodynamicznie istotnymi, wrodzonymi wadami serca
28	Wegner 2004 [112]	Populacja	Analiza ekonomiczna, niezgodna populacja – wykluczano pacjentów z hemodynamicznie istotną, wrodzoną wadą serca
29	Alexander 2010 [113]	Metodyka	Brak grupy kontrolnej
30	Alexander 2012 [114]	Metodyka	Badanie nRCT
31	Bonnet 2011 [77]	Metodyka	Badanie nRCT
32	Butt 2014 [115]	Metodyka	Badanie nRCT
33	Chang 2010 [26]	Metodyka	Badanie nRCT
34	Cohen 2008 [116]	Metodyka	Badanie nRCT
35	Hampp 2011 [117]	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej
36	Harris 2011 [118]	Metodyka	Badanie nRCT
37	Houweling 2012 [119]	Metodyka	Brak grupy kontrolnej
38	Human 2010 [120]	Metodyka	Analiza ekonomiczna, brak wyników dotyczących skuteczności
39	Lopez 2010 [121]	Metodyka	Badanie nRCT
40	Meberg 2006 [122]	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej
41	Mitchell 2011 [123]	Metodyka	Badanie nRCT
42	Nuijten 2007 [124]	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
43	Saadah 2014 [125]	Metodyka	Model sieci neuronalnej
44	Saji 2005 [126]	Metodyka	Badanie nRCT
45	Saji 2008 [127]	Metodyka	Badanie nRCT
46	Shireman 2002 [128]	Interwencja	Analiza ekonomiczna, pacjenci otrzymywali paliwizumab lub RSV-IG

15.10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 49.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 5.3.2	str. 39
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 12
1. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 4	str. 34
2. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 5.3	str. 38
3. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 5.2	str. 37
4. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 9	str. 60
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 6.2 oraz 15.2	str. 45 oraz 80
5. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 6.2 oraz 15.2	str. 45 oraz 80
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	nd	nd
6. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 6.1	str. 43
7. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 15.1	str. 76
8. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 6.1	str. 43
9. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 6.2 oraz 15.2	str. 45 oraz 80
10. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 7	str. 47
11. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8	str. 56
§ 4.4		

Wymaganie	Rozdział	Strona
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Rozdz. 7	str. 47
