

SYNAGIS[®] (paliwizumab)
w zapobieganiu ciężkiej chorobie
dolnych dróg oddechowych,
wymagającej hospitalizacji
i wywołanej przez syncytialny wirus
oddechowy (ang. *respiratory
syncytial virus, RSV*)
– analiza problemu decyzyjnego

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

Kraków, Marzec 2022

SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	3
Indeks skrótów	4
1. Cel i metodyka.....	5
2. Problem zdrowotny.....	6
Wnioskowane wskazanie	6
2.1. Definiowanie problemu zdrowotnego.....	6
2.2. Etiologia i patogenezę	8
2.3. Rozpoznanie.....	10
2.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	11
2.5. Profilaktyka zakażenia wirusem RS.....	13
2.6. Program zapobiegania zakażeniom wirusem RS w Polsce	14
2.7. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby medyczne.....	16
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą	19
2.9. Wielkość populacji docelowej.....	19
2.10. Aktualne postępowanie medyczne	19
3. Interwencja.....	32
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	32
3.2. Substancja czynna i mechanizm działania	33
3.3. Szczegółowe dane kliniczne	33
3.4. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Synagis (paliwizumab).....	37
3.5. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych dla produktu Synagis® (paliwizumab)	42
4. Komparatory	44
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	44
5. Efekty zdrowotne	45
6. Rodzaj i jakość dowodów.....	46
7. Proponowany zakres oraz metodyka analiz stanowiących załącznik do Wniosku o finansowanie terapii ze środków publicznych w Polsce	47
8. Schemat PICO.....	49
9. Piśmiennictwo.....	50
10. Spis tabel.....	56
11. Spis rysunków	57

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Zleceniodawca	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	Postępu 14 02-676 Warszawa Polska
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Polska
Data zakończenia analizy	Marzec 2022	

Autorzy – Instytut Arcana a CERTARA Company

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Eksperti kliniczni

[Redacted]

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
BD	Brak danych
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna, (ang. <i>Bronchopulmonary dysplasia</i>)
CHD	Wrodzona wada serca, (ang. <i>Congenital heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności, (ang. <i>confidence interval</i>)
CLD	Przewlekła choroba płuc (ang. <i>Chronic Lung Disease</i>)
CRP	Poziom markerów stanu zapalnego, (ang. <i>C-reactive protein</i>)
ELBW	Ekstremalnie niska urodzeniowa masa ciała, (ang. <i>extremely low birth weight</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków, (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków, (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HS-CHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca, (ang. <i>Hemodynamically significant congenital heart disease</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych, (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
LRTI	Infekcje dolnych dróg oddechowych, (ang. <i>lower respiratory tract infections</i>)
m.	Miesiąc
mRNA	Matrycowy, informacyjny RNA, (ang. <i>messenger RNA</i>)
NLR	Stosunek neutrofilii do limfocytów, (ang. <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>)
PICOS	<i>Population Intervention Comparison Outcome</i> , akronim populacja-interwencja-komparator-efekty zdrowotne
RNA	Kwas rybonukleinowy
RR	Ryzyko względne, (ang. <i>risk ratio</i>)
RS / RSV	Syncytialny wirus oddechowy, (ang. <i>Respiratory syncytial virus</i>)
RT-PCR	Test antygenowy, łańcuchowa reakcja polimerazy wykorzystująca odwrotną transkrypcję, (ang. <i>reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>)
tyg. c.	Tygodniu ciąży
VLBW	Bardzo niska urodzeniowa masa ciała, (<i>very low birth weight</i>)
WPAI:CHRI	Skala służąca do oceny wydajności pracy u opiekunów dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem syncytialnym, (ang. <i>Work Productivity Assessment Inventory for Caregivers of Children Hospitalized for Respiratory Illness</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie wspólnego punktu wyjścia dla poszczególnych analiz technologii medycznych związanych z danym problemem zdrowotnym, w związku z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produktu **Synagis® (paliwizumab)** w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (z ang. *respiratory syncytial virus*, w skrócie: RSV) w populacji pacjentów:

- w wieku ciążowym ≤ 28 tygodni (ICD-10 P07.2, P07.3), którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 1 roku życia; LUB
- mieli dysplazję oskrzelowo-płucną (ICD-10 P27.1) <2 rokiem życia; LUB
- mieli hemodynamicznie istotną wrodzoną wadę serca (ICD-10 Q20-Q24) <2 rokiem życia:
 - z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego; LUB
 - umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym; LUB
 - sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90%
- w wieku ciążowym 29-32 tygodni (ICD-10 P07.3), którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 6 miesiąca życia;
- w wieku ciążowym 33-35 tygodni z masą urodzeniową poniżej 1500 g, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 6 miesiąca życia (ICD-10 P07.0, P07.1).

w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)”.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego paliwizumab jest wskazany w szerszej populacji pacjentów niż w programie lekowym B.40 tj.: w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca [18].

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych - HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań).

Określając poszczególne elementy PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i najbardziej aktualnych w Polsce i na świecie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących immunoprofilaktyki paliwizumabem, prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce, jak również analizę rekomendacji dotyczących finansowania paliwizumabu (Synagis) wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.*

2. PROBLEM ZDROWOTNY

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z projektem programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)” **Synagis (paliwizumab)** będzie objęty refundacją w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (z ang. *respiratory syncytial virus*, w skrócie: RSV), u świadczeniobiorców spełniających następujące kryteria:

- w wieku ciążowym ≤ 28 tygodni (ICD-10 P07.2, P07.3), którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 1 roku życia;
LUB
- mieli dysplazję oskrzelowo-płucną (ICD-10 P27.1) <2 rokiem życia;
LUB
- mieli hemodynamicznie istotną wrodzoną wadę serca (ICD-10 Q20-Q24) <2 rokiem życia:
 - z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego;
LUB
 - umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym;
LUB
 - sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90%
- w wieku ciążowym 29-32 tygodni (ICD-10 P07.3), którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 6 miesiąca życia;
- w wieku ciążowym 33-35 tygodni z masą urodzeniową poniżej 1500 g, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 6 miesiąca życia (ICD-10 P07.0, P07.1).

W niniejszej analizie populację docelową stanowią świadczeniobiorcy z dysplazją oskrzelowo-płucną pomiędzy 1. a 2. rokiem życia, hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca poniżej 2 roku życia oraz w wieku ciążowym 33-35 tygodni z masą urodzeniową poniżej 1500 g, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 6. miesiąca życia.

2.1. Definiowanie problemu zdrowotnego

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozważanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego

Parametr	Wartość
Definicja jednostki chorobowej	Wirus syncytium nabłonka oddechowego (z ang. <i>respiratory syncytial virus</i> , w skrócie: RSV) jest wysoce zakaźnym patogenem, będącym główną przyczyną epidemii zakażeń dróg oddechowych, powtarzających się każdego roku. Zakażenia dróg oddechowych o etiologii RSV należą do najczęstszych u małych dzieci [6, 47].

Parametr	Wartość
Ogólna klasyfikacja jednostki chorobowej	Bakteryjne, wirusowe i inne czynniki zakaźne (B95–B97) <u>Uwaga:</u> Tych kategorii nie należy nigdy używać jako kodów głównych. Służą one jako kody dodatkowe i uzupełniające, gdy wskazane jest zidentyfikowanie czynnika zakaźnego wywołującego chorobę sklasyfikowaną gdzie indziej [41].
Kod ICD-10	B97.4 Wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach [41]
Czynnikami podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV są [6]:	
Wcześnieństwo	
Definicja jednostki chorobowej	Za prawidłowy wiek płodowy u człowieka przyjmuje się narodziny między 38 do 42 tygodniem. Poniżej 37 tygodnia dziecko klasyfikowane jest jako wcześniak, przy czym powyżej 34. tygodnia określane jest często jako "późny wcześniak". Zgodnie z klasyfikacją wyróżnia się cztery stopnie wcześniactwa: – poród skrajnie przedwczesny <28 tyg., – poród bardzo przedwczesny 28–31 tyg., – poród umiarkowanie przedwczesny 32–33 tyg., – poród miernie przedwczesny 34–36 tyg [79].
Kod ICD-10	P07.2: Skrajne wcześniactwo Czas trwania ciąży krótszy niż 28 pełnych tygodni (mniej niż 196 pełnych dni). P07.3: Inne przypadki wcześniactwa Czas trwania ciąży 28 tygodni lub dłuższy, lecz krótszy niż 37 pełnych tygodni (więcej niż 196, lecz mniej niż 259 dni) [41].

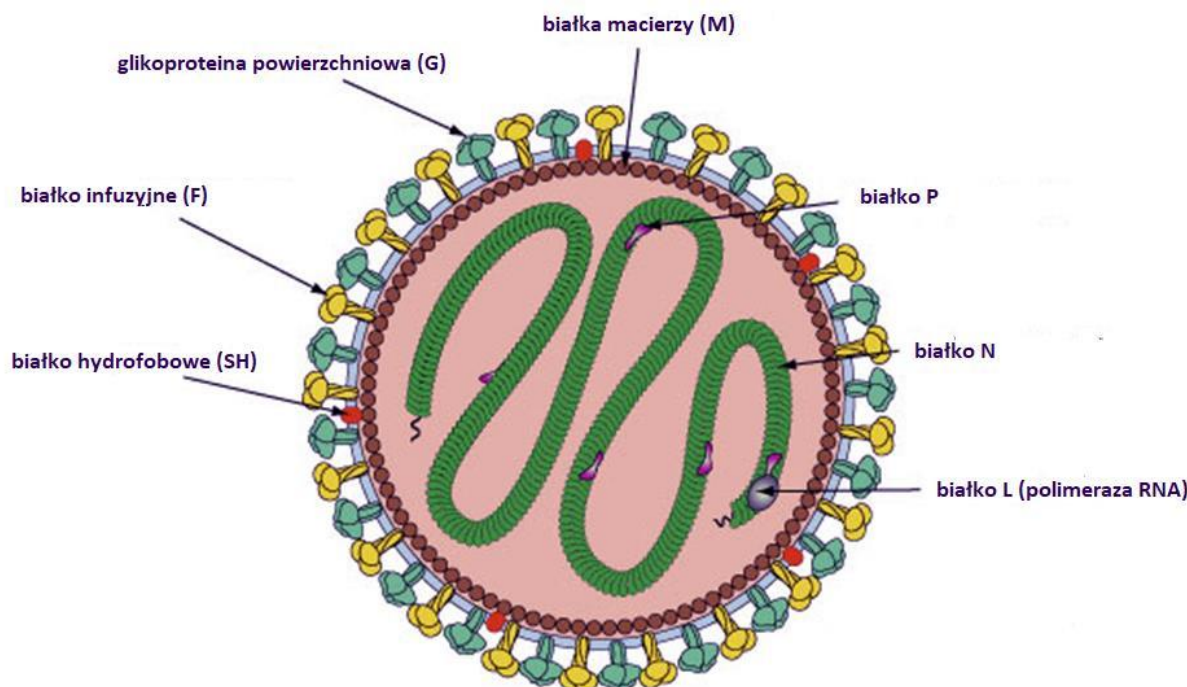
Parametr	Wartość
Hemodynamicznie istotna wada wrodzona serca, HS-CHD	
Definicja jednostki chorobowej	Wrodzone choroby serca (z ang. <i>congenital heart disease</i> , w skrócie: CHD), to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności, występujące od chwili urodzenia [47]. W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się siniczne i niesiniczne wady serca. 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 i niewydolność serca [29].
Kod ICD-10	Q20-Q24 Q20: Wrodzone wady rozwojowe jam i połączeń sercowych Q21: Wrodzone wady rozwojowe przegród serca Q22: Wrodzone wady rozwojowe zastawki pnia płucnego i zastawki trójdziałnej Q23: Wrodzone wady rozwojowe zastawki aortalnej i zastawki mitralnej Q24: Inne wrodzone wady rozwojowe serca [41].
Dysplazja oskrzelowo-płucna, BPD	
Definicja jednostki chorobowej	Dysplazja oskrzelowo-płucna (z ang. <i>bronchopulmonary dysplasia</i> , w skrócie: BPD) jest przewlekłą chorobą układu oddechowego u wcześniaków, z ryzykiem rozwoju proporcjonalnym do stopnia wcześniactwa, którą charakteryzują: stan zapalny płuc, nieprawidłowe ich wzrastanie, upośledzonym wzrostem dystalnej części płuc i nieprawidłowym rozwojem mikrokrążenia płucnego [70]. Definicja BPD, nazwana kliniczną, opiera się na określeniu wieku ciążowego, czasu trwania tlenoterapii, zapotrzebowania na tlen w dniu oceny oraz konieczności stosowania terapii oddechowej [77].
Kod ICD-10	P27.1: Dysplazja oskrzelowo-płucna rozpoczynająca się w okresie okołoporodowym [41].

Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko RSV. Pierwsze próby jej opracowania podjęto w latach 60. ubiegłego wieku. Obecnie w fazie badań pozostaje 45 substancji, w tym 28 w fazie przedklinicznej i 17 w fazie klinicznej. Badania dotyczą zarówno pacjentów w wieku podeszłym, jak i kobiet w ciąży oraz dzieci. [76].

2.2. Etiologia i patogenezą

Wirus RS został po raz pierwszy wyizolowany od szympanсів z chorobami układu oddechowego w 1955 roku, a trzy lata później, u dzieci z tym schorzeniem [73]. Ludzki RSV jest polimorficznym, ujemnym i jednoniciowym wirusem RNA z rodziny *Paramyxoviridae* [73, 85]. Wirus RS ma dwie podgrupy antygenowe A i B, a ich genom zawiera dziesięć genów, które kodują jedenaście białek, w tym dwa białka niestrukturalne (NS1 i NS2) i dziewięć strukturalnych [73,9,85]. W błonie wirusa znajdują się glikoproteiny powierzchniowe (G), białko infuzyjne (F) oraz białko hydrofobowe (SH) [48,9]. Dodatkowo, można wyróżnić białka kapsydu N i P, białka tworzące warstwę pośrednią (M1 i M2), a także białko L – pełniące funkcję polimerazy RNA [73,48]. Poniżej przedstawiono schemat budowy wirusa RS.

Rysunek 1. Schemat budowy wirusa RS [33].



Syncytialny wirus oddechowy przenika do układu oddechowego poprzez komórki nabłonka. Ważną funkcję pełni glikoproteina G, która wiąże wiriony z komórkami gospodarza. Następnie, poprzez białko F dochodzi do fuzji błony komórkowej wirusa i gospodarza [73,9]. W komórce gospodarza spiralny kompleks rybonukleoprotein (RNP) jest uwalniany do cytoplazmy, w której dochodzi do replikacji, transkrypcji genów do mRNA oraz translacji wirusowego mRNA, prowadzącego do powstania białek wirusowych. Ostatnim cyklem życia wirusa jest składanie wirionów, które mają zdolność zakażenia kolejnych komórek nabłonka [73,9].

Wirus rozprzestrzenia się drogą kropelkową, jak również przez bezpośredni kontakt (np. poprzez całowanie dziecka) lub pośredni (np. poprzez dotykanie zainfekowanych przedmiotów) [15,73]. Człowiek stanowi jedyne źródło zakażeń RSV. Dla niemowląt takim źródłem są zazwyczaj członkowie rodziny (starsze rodzeństwo) z zakażeniem górnych dróg oddechowych. Okres wylegania się choroby wynosi 5-8 dni, okres zakaźności – 1-21 dni, a u małych niemowląt i osób z upośledzoną odpornością – nawet > 6 tygodni [76].

Wirus syncytialny układu oddechowego rozprzestrzenia się poprzez bliski kontakt z osobą zakażoną. Wykazano, że jeśli osoba zakażona RSV kichnie, wirus może być przenoszony na inne osoby w promieniu 1,8 m. Wirusy z tej grupy, na rękach mogą żyć do pół godziny, a na zabawkach lub innych przedmiotach nieożywionych do kilku godzin. RSV atakują dolne drogi oddechowe u niemowląt, a górne u dorosłych. U niemowląt, RSV zaczyna się od takich objawów jak niska gorączka, katar i ból gardła. Wkrótce pojawiają się inne objawy, które sugerują infekcję obejmującą dolne drogi oddechowe. Niektóre z tych objawów przypominają objawy astmy [68].

Wyraźnie widoczna jest sezonowość tych zachorowań i w naszej strefie klimatycznej (Polska) zwiększone ryzyko zachorowań występuje w ciągu pięciu miesięcy – od listopada do kwietnia [40]. Szczyt zakażeń przypada na miesiące zimowe, w całej strefie północnoeuropejskiej najwięcej zachorowań odnotowuje się w styczniu oraz lutym [14]. Wirus RS jest przyczyną blisko 50% przypadków zapalenia płuc i 90% przypadków zapalenia oskrzelików [40].

Spśród czterech badanych etiologii w analizie BGD 2016 (*Streptococcus pneumoniae*, *Respiratory syncytial virus*, *Haemophilus influenzae type b*, *Influenza*) wirus RS był drugą wiodącą etiologią zgonów z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych ogółem. 54% zgonów z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych przypisywanych RSV wystąpiło u dzieci poniżej 5 roku życia [31].

Tabela 2. Infekcje dolnych dróg oddechowych na świecie w 2016 r. spowodowane przez RSV [31]

Wiek	Zachorowalność/1000 (95% UI)	Przypadki w milionach (95% UI)	Zgodny (95% UI)	Zgony/100 000 (95% UI)
Dzieci <5 roku życia	17.0 (10.6-26.2)	10.74 (6.7-16.56)	41 026 (22922-65851)	6.5 (3.6-10.4)
Wszystkie grupy wiekowe łącznie	3.4 (2.7-4.3)	24.83 (19.65-31.42)	76612 (55121-103503)	1.0 (0.7-1.4)

Zakażenie bardzo łatwo szerzy się w dużych zbiorowiskach małych dzieci takich jak: żłobki, przedszkola i szkoły [39]. Zakażenie wirusem RS znacznie częściej rozpoznaje się u chłopców (69%) niż u dziewczynek (31%) [14].

Czynnikami podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV są:

- BPD,
- wcześniactwo,
- wrodzone wady serca, w tym hemodynamicznie istotna wada wrodzona serca,
- wiek poniżej 6 miesiąca życia,
- niska masa urodzeniowa,
- sztuczne karmienie,
- liczne rodzeństwo,
- choroby współistniejące,
- wrodzone oraz nabyte niedobory immunologiczne [6, 39],
- krótki okres karmienia piersią (< 4 miesięcy),
- płeć męska,
- narażenie na dym tytoniowy,
- uczęszczanie do żłobka/przedszkola,
- obciążenie atopią w rodzinie,
- złe warunki socjalne [14],
- młody wiek matki [8].

2.3. Rozpoznanie

Aktualnie istnieje możliwość diagnostyki etiologii zakażenia górnych dróg oddechowych z wykorzystaniem wymazów z nosa i szybkich testów diagnostycznych [76]. Diagnostykę można przeprowadzić poprzez:

- izolację wirusa w hodowlach komórkowych;
- testy immunofluorescencyjne (IF) wykrywające antygeny wirusa;
- testy immunochromatograficzne (IC) wykrywające antygeny wirusa;
- testy immunoenzymatyczne wykrywające antygeny wirusa (ELISA);
- testy RT-PCR (ang. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) — łańcuchową reakcją polimerazy wykorzystującą odwrotną transkrypcję [85].

Wykonywanie testów na obecność wirusa jest stosowane w celu zwiększenia prawdopodobieństwa postawienia właściwej diagnozy [8]. Liczne badania wskazują, że zastosowanie testów zmniejsza liczbę wypisywanych recept, czas trwania leczenia antybiotykami, a także ogranicza wykonywanie dodatkowych badań krwi czy moczu [8]. Dodatkowo, w celu rozróżnienia zakażeń o innej etiologii wykonuje się badanie rentgenowskie (RTG) [14].

W metaanalizie [5] uwzględniono 32 badania oceniające dokładność szybkich testów diagnostycznych wykrywających wirusa RS. W subpopulacji dzieci, czułość testów wynosiła 75,9% (95%CI: 73,1–78,5), natomiast ich swoistość 98,5% (95%CI: 96,8–99,4). Wyniki analizy wskazały, że wyniki fałszywie ujemne są dość

powszechne, niemniej jednak dostęp do szybkich testów diagnostycznych, może wspierać podejmowanie decyzji terapeutycznych [5].

Polskie rekomendacje z 2016 [67] w postępowaniu w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego wskazują, że w diagnostyce ostrego zapalenia oskrzeli i oskrzelików nie są zalecane rutynowe badania mikrobiologiczne. Jednak w niektórych sytuacjach zaleca się wykonanie szybkich testów w kierunku wirusa RSV (np. u przyjmowanych do szpitala dzieci poniżej 2 r.ż.). U dzieci chorych na zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*) wykonuje się szybkie testy na wykrywanie antygeny wirusowego, badania miana przeciwciał w surowicy, hodowle wirusów oraz badanie PCR. Nie określono natomiast wpływu identyfikacji wirusa RS na rokowanie w tym schorzeniu. Wykazano, że oznaczanie antygeny RSV może wpłynąć na zmniejszenie częstości stosowania antybiotyków w tym zakażeniu [67]. Szybka identyfikacja pacjentów zakażonych wirusem RS ma znaczenie epidemiologiczne, ponieważ właściwie wdrażane procedury izolacji lub kohortacji pacjentów ma szansę ograniczyć rozprzestrzenianie się zakażenia w środowisku szpitalnym [67].

Polscy eksperci wskazują, że szybka identyfikacja czynnika etiologicznego jest możliwa dzięki wykrywaniu antygenów wirusa przy użyciu immunofluorescencji pośredniej lub Abbott TestPack RSV, który jest testem immuno-enzymatycznym służącym do szybkiego wykrywania wirusa RS w aspiratach, popłuczynach i wymazach z nosa i gardła. Abbott TestPack RSV może wykrywać nieinfekcyjnego wirusa, który nie namnaża się w hodowlach komórkowych. Innym sposobem jest metoda odwrotnej transkrypcji i łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR), która pozwala na namnożenie i identyfikację genomu niewielkiej liczby kopii wirusa [43].

2.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zakażenie RSV może przebiegać łagodnie, jako nieżyt górnych dróg oddechowych, ze średnim nasileniem w postaci zapalenia oskrzeli, lub być przyczyną ciężkiego zapalenia oskrzelików albo zapalenia płuc z niewydolnością oddechową. Zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu, wymagającego hospitalizacji i wentylacji mechanicznej, występuje u dzieci urodzonych przedwcześnie, z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) i istotnie hemodynamicznie wrodzoną wadą serca [76].

Predyspozycja do zachorowania na ciężką postać zapalenia oskrzelików wywołanego przez wirus RS jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego [76].

Wirus RS wywołuje zachorowania o różnym nasileniu:

- u starszych dzieci infekcje kataralne (nieżyt nosa, złe samopoczucie, z gorączką lub bez, osłuchowo – szmer pęcherzykowy, udzielone furczenia),
- u noworodków i niemowląt (podczas pierwszego zakażenia) najczęściej dochodzi do zapalenia płuc lub zapalenia oskrzelików [40].

Objawy chorobowe są bardzo zróżnicowane:

- nieefektywny kaszel,
- tachypnoe,
- duszność wydechowa ze świstem (w nomenklaturze angielskiej nazywanym *wheezingiem*),
- wzmożony wysiłek oddechowy,
- tachykardia,
- problemy z karmieniem,
- bezdech,
- spadki saturacji <94%,

- zmiany zachowania w postaci apatii i nadmiernej senności.
- w badaniu zauważalna jest bledość i sinica wokół ust.
- osłuchowo stwierdza się wydłużenie fazy wydechowej, trzeszczenia i świsty [40].

Bezwzględny wskazaniami do hospitalizacji są takie objawy kliniczne, jak: bezdechy, trudności w karmieniu, odwodnienie, senność, duszność, saturacja <94%. Do dodatkowych czynników obciążających należą wiek metrykalny poniżej 6/12, urodzeniowa masa ciała < 2500 g, trudne warunki socjalne i duża odległość od szpitala [40].

Wyniki wielu badań potwierdzają wpływ zakażeń RSV na hospitalizację i śmiertelność dzieci oraz na wiek ciążowy jako czynnik decydujący o ciężkości zakażeń RSV [40]. Niemowlęta urodzone w 29-32 tygodniu ciąży trzykrotnie częściej wymagają leczenia na oddziale intensywnej terapii oraz stosowania wentylacji mechanicznej niż wcześniaki urodzone w 35 tygodniu ciąży [76].

U wcześniaków i niemowląt z BPD, ciężka choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez wirus RS jest przyczyną zahamowania lub nawet regresu procesu stopniowej poprawy funkcji płuc. Ponadto, infekcja RSV u tych dzieci istotnie zwiększa ryzyko powikłań w postaci nadreaktywności oskrzeli i astmy [76].

U pacjentów z wrodzoną wadą serca, zakażenia dolnych dróg oddechowych zwielokrotniają zachorowalność i śmiertelność. Wykazano, że zakażenie wirusem RS może być przyczyną opóźnienia operacji kardiologicznej u 35% dzieci, a każde takie odroczenie zwiększa ryzyko poważnych powikłań, w tym nadciśnienia płucnego [76].

Ryzyko ciężkiego zachorowania jest największe w populacji noworodków/niemowląt urodzonych przedwcześnie z ekstremalnie niską urodzeniową masą ciała (ang. *extremely low birth weight* - ELBW), z bardzo niską urodzeniową masą ciała (*very low birth weight* - VLBW), z dysplazją oskrzelowo-płucną (ang. *bronchopulmonary dysplasia* - BPD) oraz z hemodynamicznie istotnymi wadami serca [37]. W populacji niemowląt z niską masą urodzeniową ciała występuje najczęściej zachorowań na zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc o ciężkim przebiegu, z niewydolnością oddechową. Taki stan, wynika z niedojrzałej budowy dróg oddechowych, wąskich oskrzeli łatwo ulegających dodatkowej obturacji w przebiegu zmian zapalnych. Jest to stan bezpośredniego zagrożenia życia, wymagający najczęściej leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii [37].

Tabela 3. Czynniki ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RSV [37]

Czynnik ryzyka	Skorygowany odsetek częstości IRR (95% CI)
Dysplazja oskrzelowo-płucna	10.7 (8.4-13.6)
Wrodzona wada serca	2.8 (2.3-3.3)
≤28 tydzień ciąży	2.4 (1.8-3.3)
29 - <33 tydzień ciąży	2.2 (1.8-2.7)
33 - <36 tydzień ciąży	1.8 (1.6-2.1)
Inne czynniki ryzyka (astma, mukowiscydoza, niedobór odporności)	2.3 (2.1-2.6)

Badanie Cegielskiej z 2018 roku [14] analizowało przebieg kliniczny zakażeń wirusem RS u dzieci w wieku do 24. miesięcy życia hospitalizowanych w sezonie 2016/2017 w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego. W badaniu wzięło udział 71 dzieci. Czas trwania hospitalizacji trwał średnio 8 dni. U prawie 80% pacjentów stwierdzono występowanie duszności. U ok. 60%, ze względu na obniżoną saturację (<95%) zastosowano tlenoterapię. Jeden pacjent wymagał wentylacji mechanicznej. Pacjentów leczono stosując aspirację wydzieliny z nosogardła oraz leczenie objawowe i inhalacyjne. U 53 pacjentów wykonano badanie RTG klatki piersiowej, zmiany w obrazie płuc opisano u 48 (91%) badanych. Najczęściej były to niewielkie zagęszczenia okołoskrzelowe i miąższowe oraz nadmierne upowietrzenie miąższu płuc. U badanych

zaobserwowano również podwyższone stężenie immunoglobuliny E (IgE), białka reaktywnego C (CRP) oraz poziomu leukocytów [14].

Celem kolejnego badania [45] była ocena objawów zakażenia wirusem RS u hospitalizowanych dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy i predyktorów ciężkości choroby, a także porównanie ich z tą samą grupą wiekową hospitalizowaną z powodu ostrej infekcji dolnych dróg oddechowych o różnej etiologii. Dzieci były hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie między styczniem 2018 r. a marcem 2020 r. W badaniu wzięło udział 448 dzieci. W przebiegu zakażenia wirusem RS odnotowano niższy poziom markerów stanu zapalnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) (mediana: 2,0 vs 4,0, $p=0,023$) oraz niższy stosunek neutrofilii do limfocytów (ang. *neutrophil-to-lymphocyte ratio* – NLR) (mediana: 0,48 vs 0,66, $p=0,003$) w porównaniu do dzieci hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych o różnej etiologii. Dzieci zakażone wirusem RS miały również istotnie niższą temperaturę ciała (37°C vs $37,5^{\circ}\text{C}$, $p=0,001$), niższe nasycenie krwi tlenem (96% vs 97% SpO_2 , $p=0,001$) i tachykardię. Przy przyjęciu do szpitala częściej wykazywały duszność (57% vs 31%), kaszel (99% vs 80%), wydzielinę w górnych drogach oddechowych (ang. *mucus*) (85% vs 74%), a także niewydolność oddechową (10% vs 2% , $p=0,001$), w porównaniu do dzieci hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych o różnej etiologii. Niemniej jednak powszechnie znane czynniki ryzyka samego zakażenia RSV, takie jak wcześniactwo lub niska masa urodzeniowa, nie odzwierciedlały ryzyka rozwoju zapalenia płuc lub niewydolności oddechowej w jego przebiegu [45].

Metaanaliza 18 badań [59] wykazała, że dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca miały 2,2 razy większe ryzyko [95%CI: 1,6-2,8] ciężkiego przebiegu infekcji RSV, w porównaniu do dzieci bez tego schorzenia. Również częstość hospitalizacji (współczynnik zapadalności: 2,8 [95%CI: 1,9-4,1]), współczynnik śmiertelności (RR: 16,5 [95%CI: 13,7-19,8]), ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii (RR: 3,9 [95%CI: 3,4-4,5]), potrzeba dodatkowej tlenoterapii (RR: 3,4 [95%CI: 0,5-21,1]) i potrzeba wentylacji mechanicznej (RR: 4,1 [95%CI: 2,1-8,0]) była wyższa wśród dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca [59].

Ciężka choroba dolnych dróg oddechowych, wywołana przez syncytialny wirus oddechowy w pierwszym roku życia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem (nawet o 30% w porównaniu z osobami bez RSV [48]) świszczącego oddechu (ang. *wheeze*) i/lub astmy w późniejszym życiu [8,48].

Globalny przegląd literatury [74], zawierający 10 badań retrospektywnych i 31 badań prospektywnych, przeprowadzony w latach 1995-2018, wykazał, że zakażenie wirusem RS powodujące ostre infekcje dolnych dróg oddechowych, u dzieci w wieku <3 lat było istotnie związane z rozwojem nawracającego świszczącego oddechu i astmy w porównaniu z grupą kontrolną (obserwowanych do 9 lat). Zakażenie RSV we wczesnym dzieciństwie zwiększało ryzyko świszczącego oddechu ponad trzykrotnie (OR:3,05 [95%CI, 2,50-3,71]), w ciągu pierwszych 36 miesięcy, 2,60-krotnie [95%CI: 1,67-4,04] w ciągu 36-72 miesięcy i 2,14-krotnie [95%CI: 1,33-3,45] podczas 73 - 144 miesięcy obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie, oszacowano, iż ryzyko rozwoju astmy zwiększa się prawie 3-krotnie (OR: 2,95 [95%CI: 1,96-4,46]) podczas 73-144 miesięcy obserwacji po zakażeniu wirusem RS powodującym LRTI, w porównaniu z grupą kontrolną [84,74].

2.5. Profilaktyka zakażenia wirusem RS

Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko RSV, jedyną kluczową strategią zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV jest uodpornienie bierne [39, 38, 76].

Immunizacja matki również może stanowić najlepszą strategię ochrony niemowlęcia w okresie największe podatności na zakażenie RSV i rozwój choroby o ciężkim nasileniu. Celem szczepienia wykonanego w ciąży (w II lub III trymestrze) jest zwiększenie miana przeciwciał anty-RSV przechodzących od matki przez łożysko powyżej progu ryzyka dla rozwoju choroby o ciężkim nasileniu u jej nowo narodzonego dziecka oraz utrzymanie tego przypuszczalnie ochronnego stężenia przez co najmniej pierwsze 3 miesiące życia [76].

Obecnie jedynym wprowadzonym do praktyki klinicznej środkiem skutecznie zapobiegającym zakażeniom jest paliwizumab (nazwa handlowa Synagis) [38]. Preparat jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, wykazującym silne działanie neutralizujące wirusa i hamującym fuzję w przypadku obydwu podtypów wirusa RS (A i B). Podaje się go domięśniowo w dawce 15 mg/kg mc. co miesiąc w okresie zwiększonego ryzyka zachorowania – w Polsce od października do kwietnia. Dla zabezpieczenia przed zachorowaniem zalecanych jest 5 dawek w miesięcznych odstępach. Skuteczność takiej strategii profilaktyki u dzieci z grup ryzyka wykazano w randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych: *Impact Trial* i *Cardiac Synagis Study* [39, 76].

Profilaktyka paliwizumabem dotyczy dzieci z całego kraju i jest prowadzona zgodnie z zaleceniami od 2008 r. [76]. Z uwagi na wysoki koszt profilaktyki w Polsce jest ona stosowana w ramach programu lekowego objętego refundacją [39]. Aktualnie paliwizumab jest finansowany w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)” [6].

Immunizację paliwizumabem przeprowadza się jednorazowo i należy rozpocząć ją przed ukończeniem przez dziecko 1. R. ż. (w grupie urodzonych przed 29 tyg. c.) lub przed ukończeniem 6 miesięcy (w grupie urodzonych między 29. a 33. Tyg. c.). Profilaktyka polega na podaniu minimum 3. I maksymalnie 5. dawek paliwizumabu w sezonie zakażeń, tj. od 1 października do 30 kwietnia. Jeśli immunizacja rozpocznie się w styczniu, niemowlę otrzyma 4 dawki, w lutym – 3 dawki, ale przy rozpoczęciu immunizacji w marcu lub kwietniu nie ma możliwości podania 3 dawek w trwającym sezonie zakażeń. Istnieje wówczas opcja, aby profilaktykę w ramach programu lekowego przeprowadzić w następnym sezonie zakażeń (od października), natomiast w marcu podać dawkę leku sfinansowaną poza programem lekowym, np. z procedury JGP lub funduszy prywatnych [76].

Dodatkowo, rodzice dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia wirusem RS, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się wirusa powinni, pomóc dziecku w:

- częstym myciu rąk, używając wody i mydła, przez co najmniej 20 sekund,
- unikaniu bliskiego kontaktu z osobami zakażonymi,
- dotykaniu twarzy nieumytymi rękami,
- ograniczeniu czas spędzanego w żłobkach/przedszkolach lub innych potencjalnie zaraźliwych miejscach, szczególnie w okresie jesieni, zimy oraz wiosny,
- utrzymaniu zabawek oraz innych przedmiotów dziecka w czystości.

Powyższe działania mogą pomóc w zapobieganiu infekcji i rozprzestrzenianiu się wirusa w sezonie RSV [15].

2.6. Program zapobiegania zakażeniom wirusem RS w Polsce

Wobec braku możliwości leczenia przyczynowego i zapobiegania poprzez szczepienia oraz nieskuteczności leczenia objawowego, jedynym sposobem niedopuszczenia do ciężkich zachorowań (ich wskaźnikiem jest konieczność hospitalizacji pacjenta) jest profilaktyka bierna przy użyciu immunoglobuliny w postaci swoistych przeciwciał podawanych domięśniowo co miesiąc w okresie zwiększonego ryzyka zachorowania [40].

Aktualnie paliwizumab (nazwa handlowa Synagis®) jest jedynym wprowadzonym do praktyki środkiem skutecznie zapobiegającym zakażeniom RSV. Zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia, wymagającego hospitalizacji i wentylacji mechanicznej, istnieje u dzieci urodzonych przedwcześnie, z dysplazją oskrzelowo-płucną i istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca [40].

U wcześniaków i niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną ciężka choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez wirus RS jest przyczyną zahamowania w procesie stopniowej poprawy czynności płuc. Wśród krajów europejskich Austria dysponuje najdłuższym, bo już 18-letnim doświadczeniem stosowania profilaktyki w populacji ryzyka. Z oceny długofalowych narodowych danych epidemicznych i prowadzonych analiz wynika, że paliwizumab jest w zapobieganiu infekcjom RSV u niemowląt wysokiego ryzyka lekiem kosztowo-efektywnym [40].

Profilaktyka paliwizumabem prowadzona jest od 2008 roku a kryteria włączenia do programu były stopniowo rozszerzane (Tabela 4) [76].

Tabela 4. Kolejne rozszerzenia programu profilaktyki zakażeń RSV w Polsce [76]

Sezony	Kryteria włączenia
2008-2009	Dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), które spełniały jedno z kryteriów: <ul style="list-style-type: none">urodzone w 2008 r. z ciąży nie dłuższej niż 30 tygodni,urodzone w 2007 r. z ciąży nie dłuższej niż 26 tygodni,z ciężką postacią BPD, wymagającą stałego leczenia, w wieku <2 lat
2009-2013	Dzieci z BPD, które spełniały jedno z kryteriów: <ul style="list-style-type: none">ciąża <30 tygodni i wiek <3. Miesiąca życia na początku sezonu zakażeń RSV (urodzone po 1 sierpnia)ciąża <28 tygodni i wiek <6 m. ż. na początku sezonu zakażeń RSV (urodzone po 1 maja)
2013-2018	Dzieci, które w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły 1. roku życia i spełniały jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none">wiek ciążowy ≤28 tygodni, 0 dnirozpoznanie BPD
Od 2018	Dzieci, które w momencie rozpoczęcia immunizacji: <ul style="list-style-type: none">nie ukończyły 1 r. ż. i spełniały jedno z następujących kryteriów:<ul style="list-style-type: none">wiek ciążowy ≤28 tygodni, 6/7 dni,rozpoznanie BPD,nie ukończyły 6 m. ż. i urodziły się w 29.-32. tygodniu ciąży, 6/7 dni

W ciągu 12 lat prowadzenia programu profilaktyki obserwacją objęto łącznie ponad 15 tys. dzieci [76].

W miarę rozszerzania programu, dokonywanego co parę lat, zwiększała się liczba dzieci nim objętych: od początkowo 557 do 3527 pacjentów w sezonie immunizacji 2019/2020 [38].

W sezonie 2019/2020 immunizowano łącznie 3530 dzieci urodzonych w całej Polsce i zakwalifikowanych do programu Profilaktyka zakażeń wirusem RS. Program był realizowany we wszystkich województwach w Polsce przez 64 szpitale akredytowane do jego prowadzenia [38].

Przeciętny wiek płodowy kwalifikowanych pacjentów wynosił 29,8 tygodni, a masa urodzeniowa 1418 g. Spośród 2460 niemowląt zakwalifikowanych do udziału w programie (70%) otrzymało pięć dawek produktu Synagis®, 530 (15%) cztery dawki, a 433 (12%) trzy dawki. Przeciętna liczba dawek przypadających na jednego uczestnika programu wynosiła 4,5 [38].

Tabela 5. Ogólnopolski Program Zapobiegania RSV – podsumowanie 12 sezonów [38].

Sezon	2008/09*	2009/10*	2010/11*	2011/12*	2012/13*	2013/14*	2014/15**	2015/16**	2016/17**	2017/18**	2018/19**	2019/20**	Podsumowanie
Liczba dzieci	557	464	582	556	626	995	1008	1118	1212	1256	3250	3527	15 251
Wiek ciążowy, średnia (SD)	26,6 (2,0)	26,6 (1,4)	26,6 (1,5)	26,7 (1,5)	26,7 (1,6)	27,2 (2,0)	-	-	-	27,8	-	29,8	-
Masa urodz. ciała, średnia (SD)	941,5 (280,5)	931,5 (237,8)	917,9 (251,6)	953,2 (232,5)	961,8 (240,1)	1014,5 (307,8)	-	1029	-	1028	-	1418	-
Dawki/dziecko	3,6	2,7	3,7	3,9	3,8	4,3	4,3	4,1	-	-	-	4,5	-

* Dane opublikowane w *Developmental Period Medicine*, 2018

** Dane nie opublikowane, uzyskane z NFZ.

Dzieci zakwalifikowane do immunoprofilaktyki paliwizumabem podlegają comiesięcznym wizytom w ośrodku realizującym program do końca sezonu zakażeń RSV w celu oceny zdrowia (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku. Dane dotyczące monitorowania pacjenta w trakcie immunoprofilaktyki pozostają w jego dokumentacji medycznej. Dodatkowo wybrane informacje są raportowane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za pośrednictwem rejestru SMPT (systemu monitorowania programów terapeutycznych) w aplikacji internetowej. Nadzór nad prawidłową kwalifikacją pacjentów do programu lekowego, jak również nad rejestrami dokumentującymi przebieg immunizacji w poszczególnych województwach sprawują konsultanci wojewódzcy w dziedzinie neonatologii [76].

Ciężkie zachorowania związane z infekcją RSV występują nie tylko w populacji skrajnie niedojrzałych wcześniaków, ale także w populacji „późnych wcześniaków” (w angielskiej nomenklaturze *late preterm*), na co wskazują powyższe skrótowe opisy przypadków. Wywołują one pogorszenie wydolności oddechowej, wydłużają okres pobytu w szpitalu lub wymagają ponownej hospitalizacji. W dwóch przypadkach do zakażenia doszło w czasie pobytu w szpitalu, dlatego uzyskanie zarówno poszerzenia populacji zakwalifikowanej do ochronnej immunizacji, jak i możliwości jej rozpoczęcia jeszcze w czasie pobytu w szpitalu po urodzeniu jest mocno umotywowane [40].

2.7. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby medyczne

Pomiar jakości życia w populacji pediatrycznej nie jest wystandaryzowany i nie można wskazać preferowanej grupy metod poza ogólnym zaleceniem bazowania na źródłach wtórnych [2]. Kwestionariusz EQ-5D, który został oryginalnie zaprojektowany do oceny jakości życia u dorosłych, nie jest właściwy do zastosowania w przypadku dzieci. NICE rekomenduje, by w przypadku dzieci stosować kwestionariusz Health Utility Index 2 (HUI2), który może być wypełniony przez dzieci samodzielnie przez dzieci w wieku co najmniej 8 lat lub poprzez zastępcę (np. rodziców) dla dzieci w wieku co najmniej 5 lat [11].

Jakość życia

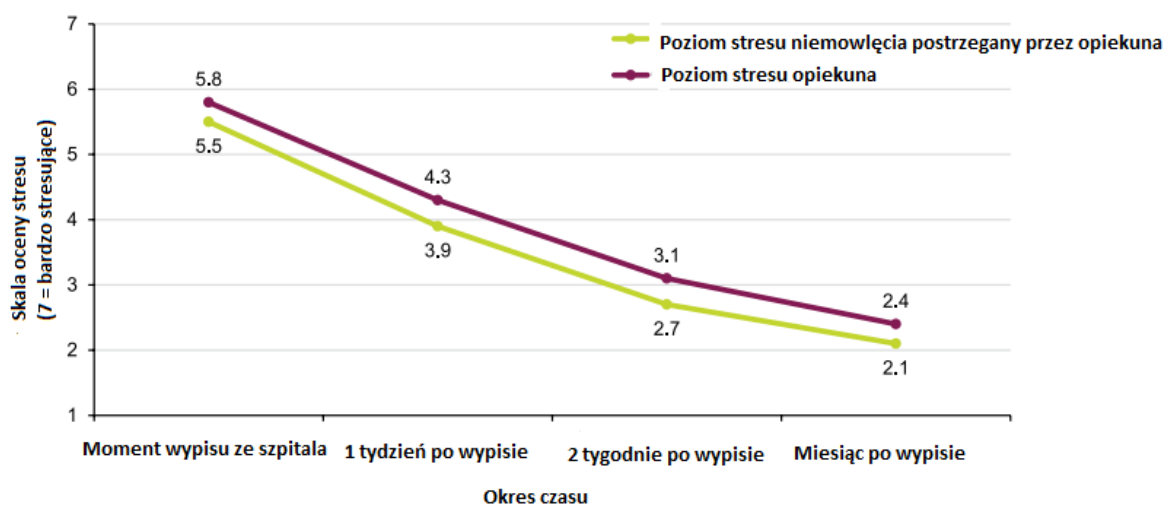
Hospitalizacja spowodowana zakażeniem wirusem RS przyczynia się do znacznego stresu niemowlęcia, a ciężki przebieg choroby, może prowadzić do poważnych powikłań, w tym niewydolności oddechowej [45]. Jednym z powikłań u dzieci z infekcją wirusem RS jest nawracający świszczący oddech, który objawia się najczęściej w miesiącach zimowych. Może on negatywnie wpływać na jakość życia, bezpośrednio poprzez objawy

oddechowe, zaburzenia snu i/lub objawy żołądkowo-jelitowe [77]. Do konsekwencji zakażenia RSV, które ujawniają się w długim okresie zaliczana także bywa astma, alergia a także zwiększona częstość hospitalizacji [54].

Jakość życia dzieci w wieku 5 lat, które przebyły zakażenie wirusem RS w okresie niemowlęcym oceniano przy użyciu kwestionariusza *Health Utility Index* w wersjach 2 i 3 (odpowiednio HUI2, HUI3) w badaniu Greenough 2004 [34]. Wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy jakością życia wyrażoną przy pomocy HUI2 dzieci, które przebyły zakażenie wirusem RS w porównaniu do dzieci, które nie przebyły zakażenia. Mediana HUI2 wynosiła odpowiednio 0,88 i 0,95 ($p=0,088$). W przypadku zastosowania HUI3 różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (odpowiednio 0,93 i 0,97).

W perspektywie społecznej infekcje wirusem RS, wpływają negatywnie nie tylko na chore dziecko, ale również na ich opiekunów [84]. We wtórnej analizie, obserwacyjnego badania SENTINEL1, u wcześniaków urodzonych między 29. a 35. tygodniem ciąży, w wieku <12 miesięcy, zaobserwowano, że stres wśród opiekunów (zgłaszanych samodzielnie) i niemowląt (postrzegany przez opiekuna) był wysoki i utrzymywał się przez co najmniej 1 miesiąc po wypisaniu [63]. Poniższy rysunek ilustruje postrzeganie przez opiekunów stresu niemowląt oraz stres zgłaszany przez ich samych w ciągu ostatnich 7 dni od danego punktu czasowego. Średni poziom stresu zmniejszał się w czasie, zarówno wśród niemowląt jak i opiekunów, jednak wciąż był obecny, nawet po miesiącu od przebytej hospitalizacji. W badanym okresie, średni stres opiekunów był konsekwentnie wyższy niż postrzegany przez opiekunów stres niemowlęcia [63].

Rysunek 2. Zmiana poziomu stresu wśród niemowląt oraz ich opiekunów, po okresie hospitalizacji [63].

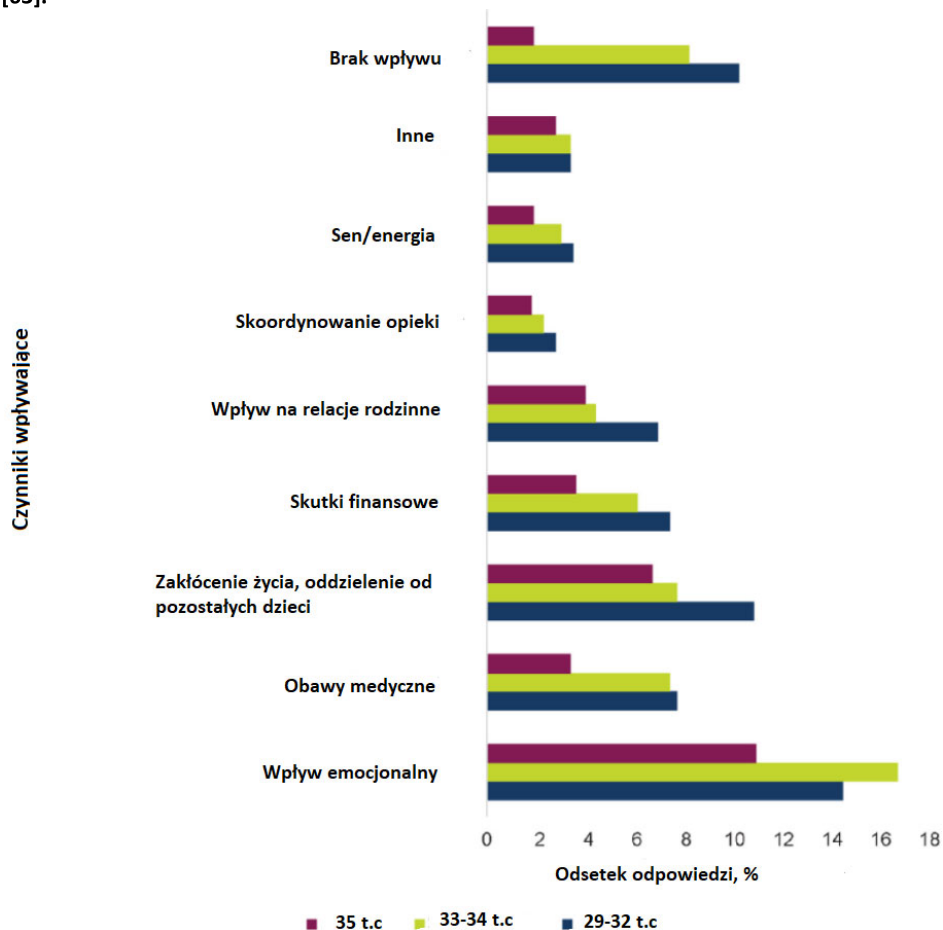


Do oceny wydajności pracy u opiekunów dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS zastosowano skalę WPAI:CHRI (ang. *Work Productivity Assessment Inventory for Caregivers of Children Hospitalized for Respiratory Illness*) [63]. Choroba dziecka, przyczyniła się do nieobecności w pracy (absenteizm) u 73% matek i 58% ojców opiekujących się chorym dzieckiem przy wypisie ze szpitala i u 15% matek i 4% ojców, miesiąc po wyjściu ze szpitala. Zmniejszoną wydajność w pracy zaobserwowało 91% matek i 81% ojców przy wypisie ze szpitala oraz 31% matek i 18% ojców, miesiąc po wyjściu ze szpitala [63].

Hospitalizacja dziecka najczęściej miała wpływ emocjonalny, zakłócała życie, a także przekładała się na obawy medyczne, skutki finansowe oraz relacje rodzinne. Odnotowano pewne różnice w odpowiedziach opiekunów w zależności od wieku ciążowego niemowląt. Opiekunowie niemowląt, urodzonych 33-34 tygodniu trwania ciąży, zgłaszali większy wpływ emocjonalny niż opiekunowie niemowląt, urodzonych między 29-32 tygodniem ciąży lub w 35 tygodniu ciąży. Opiekunowie niemowląt urodzonych między 29-32 tygodniem trwania ciąży, zgłaszali więcej zakłóceń w codziennych czynnościach niż opiekunowie niemowląt innych grup wiekowych. Obawy medyczne

były zgłaszane z podobną częstotliwością przez opiekunów niemowląt urodzonych między 29-32 i 33-34 tygodniem ciąży, ale znacznie rzadziej w grupie opiekunów niemowląt urodzonych w 35 tygodniu ciąży [63].

Rysunek 3. Czynniki wpływające na samopoczucie opiekuna chorego dziecka, w zależności od wieku ciążowego niemowlęcia [63].



Niezaspokojone potrzeby medyczne

Ciężka choroba dolnych dróg oddechowych, wywołana przez syncytialny wirus oddechowy jest problemem globalnym oraz przyczyną obciążenia społeczno-ekonomicznego wśród populacji wysokiego ryzyka. Populacje o zwiększonej podatności na ciężkie zakażenie wirusem RS obejmują niemowlęta urodzone przedwcześnie, dzieci z chorobami współistniejącymi, takimi jak: dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD) i wrodzona wada serca (CHD) [84]. Niemowlęta zakażone wirusem RS często wymagają hospitalizacji, przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OIOM) i wentylacji mechanicznej przy dłuższych pobytach w szpitalu. Niezbędne interwencje służące ratowaniu zdrowia i życia zakażonego wirusem RS dziecka, generują ogromne koszty medyczne [84]. Głównymi powikłaniami po przebytej infekcji wirusem RS jest astma i nawracający świszczący oddech [84]. Choroby te wiążą się ze znacznym, długoterminowym, finansowym (zarówno bezpośrednim, jak i pośrednim) obciążeniem, a średnie roczne wydatki dla pacjenta z astmą mogą wynosić ponad 5000 USD [84,74,55]. Długotrwałe następstwa choroby RSV, w tym nawracający świszczący oddech i astma, stanowią 10-18% wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, tym samym zwiększając obciążenie ekonomiczne ciężkich chorób oddechowych, wywołanych zakażeniem wirusem RS [84,27]. Wizyty u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, lekarzy specjalistów, wizyty na oddziałach ratunkowych, oddziałach intensywnej terapii (w tym, konieczność wykonania testów diagnostycznych, tlenoterapia, wentylacja mechaniczna, antybiotyki czy profilaktyka) generują koszty dla systemu opieki zdrowotnej [84]. Dodatkowo nasilenie choroby, mierzone potrzebą wentylacji mechanicznej i długością pobytu w szpitalu jest wyższe wśród niemowląt podwyższonego ryzyka, szczególnie u wcześniaków,

urodzonych ≤ 35 . tygodniu ciąży [84,27]. Odsetek hospitalizacji z powodu infekcji RS w okresie noworodkowym wynosi 26,2% wśród wcześniaków, urodzonych < 29 tygodniu ciąży i jest znacznie wyższy w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w terminie - 3,3% [84,49]. Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS wzrasta wraz ze spadkiem wieku ciążowego [49]. Ponadto wcześniaki wymagają zwiększonej długości pobytu w szpitalu, liczby wizyt ambulatoryjnych, średnich miesięcznych kosztów opieki zdrowotnej w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w terminie [84,49].

2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Na infekcje o etiologii RSV narażone są już najmłodsze dzieci: ponad połowa wszystkich urodzonych choruje już w 1. roku życia (r.ż.), a przed ukończeniem 2. r.ż. wszystkie chorują przynajmniej raz [76]. 1–2% z nich wymaga hospitalizacji, a 8% z hospitalizowanych wymaga leczenia w oddziałach intensywnej terapii [40].

Wirus RSV jest przyczyną 50% przypadków zapaleń płuc i 90% zapaleń oskrzelików [76].

W Polsce w 2020 r. rozliczono 8166 hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RSV (Tabela 6) [64].

Tabela 6. Hospitalizacja w 2020 r. w Polsce spowodowana RSV [64].

JGP	ICD-10	Nazwa	Liczba hospitalizacji	Udział (%)	Mediana czasu pobytu (dni)
P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	J20.5	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS	643	3.09	6
P30 Infekcje wirusowe określone	J12.1	Zapalenie płuc wywołane wirusem RS	4 075	34.48	7
P30 Infekcje wirusowe określone	J21.0	Ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS	3 448	29.18	6

Należy zwrócić uwagę, że liczba pacjentów z ciężką chorobą dróg oddechowych wywołaną przez zakażenie wirusem RS może być wyższa od podanej powyżej sumy liczby hospitalizacji, ponieważ hospitalizacje chorych z zakażeniem wirusem RS mogą być również rozliczane w ramach innych świadczeń nieujętych w statystykach NFZ, np. w ramach oddziału anestezjologii i intensywnej terapii lub jako wentylacja mechaniczna finansowano w ramach katalogu świadczeń odrębnych.

2.9. Wielkość populacji docelowej



2.10. Aktualne postępowanie medyczne

Ze względu na brak dostępnych terapii i interwencji o udowodnionej skuteczności do zastosowania w ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV preferowane są metody zapobiegania niespecyficznego i specyficznego (paliwizumab) [76].

Wdrażane leczenie obejmuje głównie terapię objawową, w tym tlenoterapię, wentylację mechaniczną i nawadnianie [53].

Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje dotyczące immunoterapii paliwizumabem (nazwa handlowa Synagis), w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 7]. Poszukiwanie wytycznych, przeprowadzone w dniach 13.12.2021 r. – 17.12.2021 r.

Tabela 7. Przegląd wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących immunoprofilaktyki z użyciem paliwizumabu (Synagis) przeciw poważnych chorobom związanym z zakażeniem RSV.

Kraj Rok [Ref.]	Wczesniactwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.
Czechy 2015 [16]	<p>Profilaktyka paliwizumabem może być zastosowana u noworodków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - urodzonych w 28 tyg. c. ciąży bez BPD lub noworodków z masą urodzeniową ≤1000 g oraz urodzonych do 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV lub wypisem w sezonie, - urodzonych w wieku 29 tyg. c. +0 d do 31 tyg. c. + 6d, bez BPD, z masą urodzeniową ≤1500 g, maksymalnie 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV lub wypisem w trakcie sezonu. 	-	<p>Dzieci do 2. r. ż. z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.</p>	<p>Wskazanie do immunoprofilaktyki paliwizumabem obowiązuje od 2015 roku w Czechach obejmując noworodki urodzone w 28. tyg. c., u których rozpoznano BPD. U tych pacjentów granica wieku wynosi 1 rok lub 12 miesięcy po wypisaniu z centrum perinatologii.</p>	<p>Wskazanie do immunoprofilaktyki paliwizumabem obowiązuje od 2015 roku w Czechach obejmując noworodki urodzone w 28. tyg. c., u których rozpoznano BPD. U tych pacjentów granica wieku wynosi 1 rok lub 12 miesięcy po wypisaniu z centrum perinatologii.</p>	<p>Noworodki z BPD, niezależnie od tygodnia ciąży, które wymagały leczenia przewlekłej choroby płuc (tlenoterapia, terapia rozszerzająca oskrzela, kortykosteroidy, diuretyki) przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV, mogą otrzymywać lek w immunoprofilaktyce do 2 roku życia (możliwość stosowania profilaktyki przez 2 sezony).</p>
Francja 2004 [17]	-	-	<p>Profilaktyka paliwizumabem może być zastosowana u dzieci <1. r. ż. z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, która nie jest operowana, leczona paliatywnie lub częściowo naprawiona.</p>	<p>Niektóre dzieci >1. r. ż., w tym te leczone już w poprzednim sezonie, które źle znoszą chorobę serca o złożonym charakterze, mogą odnieść korzyść z profilaktyki paliwizumabem.</p>	-	-
Hiszpania 2019 [46], [12]	<p>Zaleca się profilaktykę paliwizumabem u wcześniaków w:</p>	-	<p>U dzieci do 1. r. ż. zaleca się profilaktykę hemodynamicznie istotnych</p>	<p>W okresie 1-2 r. ż. zaleca się kontynuację profilaktyki w następujących przypadkach:</p>	<p>Zalecenie profilaktyki paliwizumabem u pacjentów z BPD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wszyscy w 1 r.ż. 	<p>W 2 r.ż. wskazana jest profilaktyka u osób, u których utrzymuje się potrzeba leczenia lub</p>

Kraj Rok [Ref.]	Wcześnieictwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.
	<p>- od 29. tyg. c. + 0d do 31. tyg. c. + 6d i ≤6miesiący na początku sezonu RSV</p> <p>- od 32. tyg. c. + 0d do 34. tyg. c. + 6d, które spełniają dwa główne kryteria, tj. wiek <10. tyg. na początku sezonu RSV (urodzone od 6. sierpnia włącznie) oraz z co najmniej jednym rodzeństwem uczęszczającym do szkoły lub przedszkola.</p>	<p>chorób serca, zarówno sinicznych jak i acyanotycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z wrodzoną siniczą lub acyanotyczną wrodzoną wadą serca, nieoperowani lub z częściowo skorygowaną złożoną chorobą serca, którzy wykazują: umiarkowanie ciężkie nadciśnienie płucne, niewydolność serca, hipoksemię. - Średnio-ciężkie nadciśnienie płucne. - Pacjenci po korekcji chirurgicznej z hemodynamicznie istotnymi zmianami resztkowymi i/lub historią ciężkich powikłań płucnych wymagających przedłużonej wentylacji mechanicznej. - Dzieci leczone z powodu kardiomiopatii. - Dzieci z chorobą serca zakwalifikowane do przyjęcia do zabiegu diagnostycznego (cewnikowania) lub zabiegu terapeutycznego w okresie ryzyka. 	<p>- Skorygowana choroba serca z hemodynamicznie istotnymi zmianami resztkowymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nieskorygowana lub łagodząca złożona choroba serca. - Pacjenci ze znacznym nadciśnieniem płucnym. - Pacjenci z chorobami serca i wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności. 	<p>jest uznana za adekwatną ze względu na duże ryzyko związane z sytuacją kliniczną pacjenta.</p>		
Międzynarodowy Zespół Ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej,	—	—	Immunoprofilaktykę przeciw poważnych chorobom związanym z	—	—	—

Kraj Rok [Ref.]	Wczesniactwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.
MZE-KD, 2017 [80]			<p>CHD ze szczałkowymi defektami lub indywidualnie na podstawie historii pacjenta. Należy rozważyć podanie dawki paliwizumabu natychmiast po operacjach obejmujących pomostowanie sercowo-płucne ze względu na zaobserwowane zmniejszenie stężenia paliwizumabu w surowicy do poziomu niechroniącego.</p>	<p>zakażeniem RSV należy rozważyć u: - dzieci w wieku od 1-2 lat do 6 miesięcy po operacji - dzieci <2 r.ż. z nieoperowalną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HS-CHD), które wymagają leczenia zastoinowej niewydolności serca.</p>		
Niemcy 2021 2017/2018 [20], [21]	<p>Wczesniaki w wieku od 29 tyg. c.+ 0d do 34 tyg. c. + 6d, w wieku ≤ 6 miesięcy na początku sezonu RSV, u których występuje co najmniej dwa z następujących czynników: a) wypis z podstawowej opieki neonatologicznej bezpośrednio przed lub w trakcie sezonu RSV, b) uczęszczanie do żłobka lub rodzeństwo uczęszczające do szkoły lub przedszkola, c) ciężka podstawowa choroba neurologiczna, u których występuje średnie ryzyko rozwoju ciężkiej choroby RSV (np. hospitalizacja).</p>		<p>Dzieci, w wieku <6 miesięcy na początku sezonu RSV, z hemodynamicznie istotną chorobą serca – zwiastuje z wadami serca wymagającymi operacji lub interwencji, np. w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego, zastoinu w żyłach płucnych lub sinicy – jak również ciężkiej niewydolności serca podczas leczenia farmakologicznego, mają wysokie ryzyko rozwoju ciężkiej choroby RSV, powinny otrzymywać profilaktykę paliwizumabem.</p>			<p>Wczesniaki w wieku ≤24 miesięcy na początku sezonu RSV, które były leczone tlenem lub wentylowane z powodu umiarkowanej lub ciężkiej dysplazji oskrzelowo-płucnej / przewlekłej choroby płuc w ciągu trzech miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV (od początku listopada w najwcześniejszej) mają wysokie ryzyko zachorowania na ciężką chorobę RSV (np. z hospitalizacją).</p>

Kraj Rok [Ref.]	Wcześnieictwo	Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)	Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)
	<p>< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.</p>	<p>1 r. ż.</p>	<p>1 r. ż.</p>
<p>Norwegia 2021 [69]</p>	<p>Nie ma jednak wystarczających danych, aby wydać zalecenie za lub przeciw profilaktyce paliwizumabem dla tej grupy. Jednak zgodnie z aprobatą możliwe jest prowadzenie profilaktyki paliwizumabem, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka.</p>	<p>2 r. ż.</p>	<p>2 r. ż.</p> <p>Dzieciom tym należy podawać profilaktycznie paliwizumab.</p>
		<p>Wcześnieiki (urodzone przed 32. tyg. c.)</p> <p>Zalecany dla dzieci <1 r.ż. z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), definiowaną jako potrzebujące dodatkowego tlenu lub wspomagania oddychania w 36 tyg. po menstruacji, wypisanych ze szpitala <6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu lub w trakcie sezonu RSV.</p>	<p>Wcześnieiki (urodzone przed 32. tyg. c.)</p> <p>Można rozważyć u dzieci w pierwszym roku życia z paliatywnym przebiegiem, wymagającą leczenia niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem płucnym. Można rozważyć u dzieci w innych latach życia z powyższymi schorzeniami serca i/lub dodatkowymi innymi poważnymi chorobami przewlekłymi, takimi jak choroba nerwowo-mięśniowa, długotrwała wentylacja mechaniczna, choroba śródmiąższowa płuc lub ciężkie nadciśnienie płucne (patrz sekcje A i B).</p>

Kraj Rok [Ref.]	Wczesniactwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.
Polska 2014 2016 [67], [56]	–	–	W 1 r. ż. należy stosować profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca.	Paliwizumab można zastosować również u pacjentów do 2. r.ż., poddawanych przeszczepowi serca w okresie zakażeń RSV oraz jako kontynuacja profilaktyki po zabiegach operacyjnych typu by-pass czy procedurze pozaustrojowej oksygenacji krwi (ECMO) u dzieci przed 2. r.ż.	W 1 r. ż. należy stosować profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazja oskrzelowo – płucna).	–
Szwecja 2015 [78]	Nie rekomendowany	Rekomendowany tylko u dzieci urodzonych przed 26. ukończonym tygodniem ciąży i młodszym niż sześć miesięcy w wieku metrykalnym na początku sezonu RSV (stopień rekomendacji A)	Hemodynamicznie istotne wady serca, tj. siniczne wady serca, nieskorygowana tetradą Fallota, a u osób, które mają lub w trakcie sezonu oczekuje się, że rozwinię się niewydolność serca wymagająca leczenia (stopień zalecenia A).	–	Profilaktyka za pomocą paliwizumabu jest zalecana u dzieci <12 r. ż. z umiarkowaną lub ciężką dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), u których kontynuowane jest leczenie tlenem lub u których zakończyło je w trakcie ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV. Umiarkowane BPD definiuje się jako resztkowe zapotrzebowanie na tlen w 36 tyg. c., a ciężka BPD oznacza, że	Profilaktykę za pomocą paliwizumabu zakażenia RSV można rozważyć u dzieci w wieku 12–24 miesięcy z ciężką postacią BPD, u których utrzymuje się zapotrzebowanie na tlen (stopień rekomendacji A) [4]. W ciężkich przypadkach, np. BPD lub w powiklanej chorobie, profilaktykę można rozważyć do drugiego roku życia (Rekomendacja klasy D).

Kraj Rok [Ref.]	Wczesniactwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)		
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.	
USA, AAP 2014 [1], [66], [4]	<p>Nie należy podawać palivizumabu zdrowym dzieciom urodzonym ≥29 tyg. c.+ 0d. (Jakość dowodów: B; Siła rekomendacji: Silne zalecenie) Comiesięczna profilaktyka palivizumabu powinna być ograniczona do niemowląt urodzonych przed 29 tyg. c.+ 0d, z wyjątkiem niemowląt, które kwalifikują się do profilaktyki na podstawie wrodzonej choroby serca oraz przewlekłej choroby płuc.</p>	—	<p>Paliwizumab należy podawać dzieciom w 1 r. ż. niemowlętom z hemodynamicznie istotną chorobą serca (Jakość dowodów: B; Siła rekomendacji: Umiearkowane zalecenie).</p> <p>U pacjentów z sinicą serca zaleca się konsultację z kardiologiem w celu podjęcia decyzji o profilaktyce.</p>	<p>Profilaktykę z użyciem palivizumabu można również rozważyć u dzieci poniżej 2 r.ż u których przeprowadzono transplantację serca w czasie sezonu zakażeń wirusem RSV.</p>	<p>Paliwizumab należy podawać dzieciom w 1 r. ż. niemowlętom z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków (<32. tyg. c.+ 0 dni), które wymagają >21% tlenu przez co najmniej pierwsze 28 dni życia (Jakość dowodów: B; Siła rekomendacji: Umiearkowane zalecenie).</p>	<p>Ze względu na niskie ryzyko hospitalizacji z powodu RSV w 2 r. ż., profilaktyka palivizumabem nie jest zalecana u dzieci w tym wieku z wyjątkiem: - dzieci, które spełniają definicję przewlekłej niemowlęcej choroby płuc i nadal wymagają dodatkowego tlenu, - wymagają stosowania przewlekłego kortykosteroidów - leczenia moczopędnego w ciągu 6 miesięcy od</p>	<p>stężenie dostarczanego tlenu musi wtedy przekroczyć 30% lub że dziecko potrzebuje wtedy jakiegś formy wspomagania oddychania, takiego jak CPAP (ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) lub respiratora.</p>

Kraj Rok [Ref.]	Wcześnieictwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)		
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.	
USA, NPA 2018 [32]	<p>Niemowlęta urodzone w wieku 28 tyg. c. + 0d – 32 tyg. c. + 0d również mogą skorzystać z profilaktyki, jeśli mają mniej niż 6 miesięcy na początku sezonu RSV.</p> <p>32-35 tyg. c., wiek <6 miesięcy na początku sezonu (w tym niemowlęta w 35 tyg. c.) z istotnym czynnikiem ryzyka określonym przez świadczeniodawcę (opieka nad dziećmi, jedno lub więcej rodzeństwa w wieku szkolnym, ciąża bliźniacza lub mnoga, młody wiek matki na początku sezonu RSV, palacze w rodzinie)</p>	<p>Niemowlęta urodzone w późnej ciąży przedwczesnej (34 tydz. c. +0d – 36 tydz. c. + 6d) mogą zastąpić na szczególną uwagę, jednak profilaktyka niemowląt urodzonych w wieku 32 tyg. c. + 1d – 35 tydz. c. + 6d powinna być zarezerwowana dla tych niemowląt, które mają zwiększone ryzyko zachorowalności na RSV.</p>	<p>Niemowlęta ze złożoną wrodzoną wadą serca (CCHD) są zagrożone i należy je rozważyć w profilaktyce RSV.</p> <p>Dzieci po przeszczepieniu serca znajdując się w grupie szczególnie wysokiego ryzyka i powinny otrzymać profilaktykę RSV.</p>	<p>Niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) lub przewlekłą chorobą płuc (CLD) skorzystają na profilaktyce RSV. BPD można zdefiniować na podstawie zapotrzebowania na tlen w 36. tyg. c. lub w 28. dniu życia, niezależnie od urodzeniowego wieku ciążowego.</p> <p>Paliwizumab należy podawać niemowlętom z CLD/BPD, które mają ≤24 miesiące na początku sezonu RSV, które wymagały leczenia interwencyjnego lub leczenia podtrzymującego w związku z BPD/CLD w ciągu 6 miesięcy od</p>	<p>rozpoczęcia drugiego sezonu RSV.</p>	<p>–</p>	<p>–</p>

Kraj Rok [Ref.]	Wcześnieictwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.
Wielka Brytania 2015 2021 [83], [52]	<p>Wytyczne zalecają podawanie paliwizumabu od początku sezonu epidemiologicznego (początek 40 tygodnia kalendarzowego tj. na początku października). Jeśli jednak leczenie rozpoczyna się później w sezonie RSV (np. gdy w sezonie RSV rodzą się niemowlęta), należy podać do pięciu dawek w odstępie jednego miesiąca do końca 8. tygodnia kalendarzowego (tj. do końca lutego) [5], [6].</p> <p>Ponieważ ryzyko nabycia zakażenia RSV na oddziale noworodkowym jest bardzo niskie, niemowlęta na oddziale noworodkowym należące do odpowiedniej grupy ryzyka powinny rozpocząć leczenie produktem Synagis dopiero od 24 do 48 godzin przed wypisaniem ze szpitala. Niemowlęta, które rozpoczęły cykl leczenia Synagis, ale są następnie hospitalizowane, powinny</p>	<p>Wysokie ryzyko z powodu CHD: wczesniaki z hemodynamicznie istotną acyanotyczną postacią choroby; dostęp do paliwizumabu zależy od wieku ciążowego i wieku chronologicznego, na początku sezonu RSV, niemowlęta z CHD z sinicą, acyjanozą oraz istotnymi chorobami współistniejącymi, zalecenia do stosowania paliwizumabu zależą od wieku ciążowego i wieku metrykalnego a także kosztowej efektywności profilaktyki, tj.: ≤24 tyg. c.+ 0d, 3 do <6 mCH; ≤24 tyg. c.+ 0d, 6 do <9 mCH; 24 tyg. c.+1 d do 26 tyg. c.+ 0d, 3 do <6 mCH; 26 tyg. c.+ 1d do 28 tyg. c.+ 0d, 1,5 mCH do <3 mCH; 28 tyg. c.+ 1d do 30 tyg. c.+ 0d, 1,5 mCH do <3 mCH; 30 tyg. c.+ 1 do 32 tyg. c.+ 0d, < 1,5 mCH (kolor jasnozielony – Tabela).</p>	<p>rozpoczęcia sezonu RSV.</p> <p>Wysokie ryzyko związane z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD):</p> <ul style="list-style-type: none"> - wczesniaki z umiarkowaną lub ciężką BPD; do leczenia kwalifikują się wczesniaki z BPD, które na początku sezonu RSV spełniają kryteria wieku ciążowego i wieku metrykalnego a także kosztowej efektywności profilaktyki, tj.: ≤24 tyg. c.+ 0d, 3 do <6 mCH; ≤24 tyg. c.+ 0d, 6 do <9 mCH; 24 tyg. c.+1 d do 26 tyg. c.+ 0d, 3 do <6 mCH; 26 tyg. c.+ 1d do 28 tyg. c.+ 0d, 1,5 mCH do <3 mCH; 26 tyg. c.+ 1d do 28 tyg. c.+ 0d, 3 mCH do <6 mCH; 28 tyg. c.+ 1d do 30 tyg. c.+ 0d, 1,5 mCH do <3 mCH; 	Nie rekomendowany	Nie rekomendowany	

Kraj Rok [Ref.]	Wcześnieictwo	Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)	Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)
	1 r. ż.	2 r. ż.	2 r. ż.
	<p>< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.</p> <p>nadal otrzymywać Synagis podczas pobytu w szpitalu. Synagis zapewnia krótkotrwałą ochronę przed RSV i jest zalecany wszystkim noworodkom z grupy ryzyka na początku każdego nowego sezonu RSV (BPD, SCID, CHD).</p>	<p>1 r. ż.</p>	<p>1 r. ż.</p> <p>30 tyg. c. + 1 do 32 tyg. c. + 0d, < 1,5 mCH; 30 tyg. c. + 1 do 32 tyg. c. + 0d, < 1,5 mCH do <3 mCH; 32 tyg. c. + 1d do 34 tyg. c. + 0d, < 1,5 mCH; (kolor jasny i ciemny zielony - Tabela), - niemowlęta z chorobami układu oddechowego, które niekoniecznie są wcześniakami, ale u których kontynuowane jest podawanie tlenu na początku sezonu RSV, - zalicza się tu niemowlęta z hipoplazją płuc z powodu wrodzonej przepukliny przeponowej, innymi wrodzonymi wadami płuc oraz niemowlęta ze śródmiąższową chorobą płuc a także osoby otrzymujące długotrwałą wentylację płuc na początku sezonu RSV.</p>

Kraj Rok [Ref.]	Wcześnieictwo		Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)		Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)	
	< 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	2 r. ż.	1 r. ż.	2 r. ż.
Włochy 2015 [10]	<p>Wytyczne włoskie zalecają profilaktykę paliwizumabem dla niemowląt przedwcześnie urodzonych (<29 tyg. c.), w wieku ≤12 miesięcy na początku sezonu epidemicznego (IIA).</p>	<p>U niemowląt urodzonych w 29-35 tyg. c., w wieku ≤6 miesięcy na początku sezonu epidemicznego można rozważyć profilaktykę paliwizumabem w przypadku występowania czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia ciężkich zakażeń i/lub konieczności hospitalizacji.</p>	<p>Zaleca się profilaktykę paliwizumabem dzieciom z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, w wieku <12 miesięcy na początku sezonu epidemicznego, które spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niemowlęta z sinicą serca przed zabiegiem chirurgicznym lub po leczeniu paliatywnym, na podstawie stanu hemodynamicznego pacjenta i wskazaniu od kardiologa dziecięcego, - niemowlęta leczone z powodu zastoinowej niewydolności serca, mające zostać poddane operacji, - niemowlęta z nadciśnieniem płucnym (do umiarkowanego do ciężkiego), - niemowlęta po interwencji chirurgicznej wrodzonej wady serca, które nadal wymagają leczenia zastoinowej niewydolności serca - niemowlęta cierpiące na kardiomiopatię rozstrzeniową, leczone terapią przeciwzastoinową, niemowlęta na liście oczekujących na przeszczep 	<p>Dzieci, w 2 r. ż., które przeszły przeszczep serca w sezonie epidemicznym, mogą odnieść korzyści z profilaktyki paliwizumabem.</p>	<p>Istnieje zasadniczy konsensus dotyczący leczenia paliwizumabem niemowląt z rozpoznaniem BPD w 1 r. ż.</p> <p>W niedawnym przeglądzie Cochrane Collaboration, który obejmował badania na pacjentach z BPD, stwierdzono, że istnieją dowody na to, że profilaktyka paliwizumabem jest skuteczna w zmniejszeniu częstości hospitalizacji spowodowanych zakażeniami RSV u tych pacjentów.</p>	<p>Profilaktyka paliwizumabem jest zalecana u dzieci (przez cały 2 r. ż.) z rozpoznaniem BPD, które wymagają leczenia zachowawczego (tlen, leki rozszerzające oskrzela, leki moczopędne lub sterydy) w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających początek sezonu epidemicznego (IIA).</p>

Kraj Rok [Ref.]	Wcześnieństwo < 1500 g po >32 tyg. c. ≤35 tyg. c.	Wrodzona wada serca, hemodynamicznie istotna (HS-CHD)	Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)
	≤ 35 tyg. c.	1 r. ż.	1 r. ż.
		2 r. ż.	2 r. ż.
serca lub w okresie po transplantacji.			

3. INTERWENCJA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy **Synagis® (*paliwizumab*)**, który wskazany jest w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (z ang. *respiratory syncytial virus*, w skrócie: RSV) [18].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (w skrócie: ATC) Synagis® należy do grupy farmakoterapeutycznej: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny [18].

Lek Synagis® ma postać gotowego roztworu do wstrzykiwań, produkt zawiera substancję czynną paliwizumab [18, 24].

Paliwizumab (Synagis®) został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (z ang. *Food and Drug Administration*, w skrócie FDA) w 1998 r. do zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS u niemowląt przedwcześnie urodzonych (w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej), u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) oraz dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (CHD) [28].

W dniu 13 sierpnia 1999 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej produktu Synagis do zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych (płuc) wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus* - RSV), która wymagałaby hospitalizacji [24]. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 lipca 2009 roku [18].

Lek Synagis® stosuje się w następujących grupach dzieci, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tej choroby:

- dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, które urodziły się pięć lub więcej tygodni przed czasem (w 35. tyg. c. lub wcześniej);
- dzieci w wieku poniżej 2 roku życia, które były leczone z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (nieprawidłowa tkanka płuc, zazwyczaj występująca u przedwcześnie urodzonych niemowląt) w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- dzieci w wieku poniżej 2 roku życia, które urodziły się z ciężką chorobą serca [24].

Szczegółowe dane dotyczące produktu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Informacje rejestracyjne produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab) [18].

Informacje	Dane
Nazwa produktu leczniczego	Synagis 50 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań Synagis 100 mg/1 ml roztwór do wstrzykiwań
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący.
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml produktu Synagis roztwór zawiera 100 mg paliwizumabu*. Każda fiolka 0,5 ml zawiera 50 mg paliwizumabu. Każda fiolka 1 ml zawiera 100 mg paliwizumabu. *Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. ChPL.
Rodzaj i zawartość opakowania	Fiolki jednorazowego użytku: pojemność 3 ml, przezroczysta, bezbarwna fiolka ze szkła (typ I) z korkiem z kauczuku chlorobutyloвого i kapslem typu flip-off zawierająca 0,5 lub 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja

3.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Produkt leczniczy: Synagis® (paliwizumabu) [18].

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny [18].

Kod ATC: J06BB16 [18].

Inne nazwy: Palivizumab

Właściwości farmakodynamiczne: Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG_{1κ} skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). To humanizowane przeciwciało monoklonalne zbudowane jest z sekwencji ludzkich (95%) i mysich (5%) przeciwciał. Wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B [18].

Wykazano, że stężenia paliwizumabu w surowicy wynoszące około 30 µg/ml hamowały w 99% replikację RSV w tkance płucnej gryzonia z rodzaju Sigmodon [18].

Postać: Roztwór do wstrzykiwań, przezroczysty lub lekko opalizujący [18].

3.3. Szczegółowe dane kliniczne

Wskazanie do stosowania

Synagis® jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca [18].

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w okresach spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.

Objętość (wyrażona w ml) paliwizumabu do podawania w odstępach jednego miesiąca = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15.

Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Nie ustalono skuteczności paliwizumabu w innych dawkach niż 15 mg/kg mc. lub innej częstotliwości podawania niż co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV.

Większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu, łącznie z głównymi badaniami klinicznymi III fazy, uzyskano podając produkt leczniczy 5 razy podczas jednego sezonu (patrz punkt 5.1 ChPL). Dostępne dane dotyczące podawania więcej niż 5 dawek produktu (patrz punkty 4.8 i 5.1 ChPL) są ograniczone i dlatego nie ustalono korzyści profilaktycznych wynikających z podawania więcej niż 5 dawek.

Aby uniknąć ryzyka powtórnej hospitalizacji, zaleca się, aby dzieci otrzymujące paliwizumab, hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, otrzymywały co miesiąc dawkę paliwizumabu przez cały sezon zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po zabiegu, 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 występowania zakażeń RSV (patrz punkt 5.2 ChPL) [18].

Sposób podawania

Paliwizumab podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Wstrzyknięcia należy dokonać stosując standardowe postępowanie aseptyczne.

Jeśli objętość roztworu przeznaczonego do podania przekracza 1 ml, należy go wstrzyknąć jako dawkę podzieloną.

Produkt Synagis roztwór do wstrzykiwań jest w postaci gotowej do podania. Instrukcje dotyczące podawania produktu, patrz punkt 6.6 ChPL [18].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne [18].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego. W niektórych przypadkach zgłaszano zgon (patrz punkt 4.8 ChPL).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu.

W przypadku ostrego zakażenia (od umiarkowanego do ciężkiego) lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. Lekkie schorzenia przebiegające z gorączką, takie jak lekkie zakażenie górnych dróg oddechowych, na ogół nie są powodem odroczenia podania paliwizumabu.

Należy zachować ostrożność podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi.

Nie wykonano odpowiedniego badania oceniającego skuteczność paliwizumabu podawanego pacjentom powtórnie (drugi kurs leczenia) w czasie następnego sezonu występowania zakażeń RSV. W badaniach wykonanych w tym celu nie wykluczono jednoznacznie możliwości zwiększonego zagrożenia zakażeniem RSV w następnym sezonie po tym, w którym pacjentów leczono paliwizumabem [18].

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich badań interakcji paliwizumabu z innymi produktami leczniczymi. W badaniu fazy III IMPact-RSV, w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w grupach otrzymujących placebo lub paliwizumab, były podobne odsetki pacjentów, u których zastosowano rutynowe szczepienia ochronne, szczepionkę przeciw grypie, leki rozszerzające oskrzela lub kortykosteroidy, i nie zaobserwowano dodatkowego zwiększenia reakcji niepożądanych u pacjentów otrzymujących te produkty lecznicze.

Ponieważ paliwizumab jest przeciwciałem monoklonalnym swoistym dla RSV, nie oczekuje się wpływu produktu na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki.

Paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV, takie jak niektóre oznaczenia wykrywające obecność antygeny. Ponadto, paliwizumab hamuje replikację wirusa w hodowlach komórkowych i może również wpływać na oznaczenia oparte na hodowli wirusów. Paliwizumab nie wpływa na oznaczenia wykorzystujące łańcuchową reakcję polimerazy z odwrotną transkryptazą. Wpływ na oznaczenia mógłby prowadzić do fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych RSV. Dlatego też, uzyskane wyniki testów diagnostycznych należy rozpatrywać łącznie z objawami klinicznymi i dopiero na tej podstawie podejmować decyzję o leczeniu [18].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy. Synagis nie jest wskazany do stosowania u osób dorosłych. Brak jest danych dotyczących płodności, ciąży i karmienia piersią [18].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy [18].

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu wstrzyknięcia [18].

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, zarówno kliniczne, jak i stwierdzone w badaniach laboratoryjnych przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/100$;

niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w badaniach wykonanych u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u dzieci z wrodzoną wadą serca.

Działania niepożądane opisane po wprowadzeniu paliwizumabu do obrotu zgłaszane są dobrowolnie z populacji o nieznanym rozmiarze i dlatego nie zawsze jest możliwa rzetelna ocena częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowego z narażeniem na paliwizumab. Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej oceniono na podstawie danych o bezpieczeństwie stosowania pochodzących z dwóch rejestracyjnych badań klinicznych. Częstości występowania tych działań niepożądanych w wymienionych badaniach nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi paliwizumab i placebo, a działania nie miały związku ze stosowaniem leku [18].

Działania niepożądane u dzieci w badaniach klinicznych* i po wprowadzeniu leku do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia#
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony)#
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drgawki#
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Bezdech#
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Niezbyt często	Wysypka Pokrzywka#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Często	Gorączka Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

*Pełny opis badań, patrz punkt 5.1 ChPL Badania kliniczne.

Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Dokonano oceny ciężkich działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowanych podczas leczenia paliwizumabem w okresie między rokiem 1998 a 2002, obejmującym cztery sezony występowania zakażeń RSV. Otrzymano łącznie 1 291 zgłoszeń o ciężkich działaniach niepożądanych obserwowanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie ze wskazaniami, a leczenie prowadzono podczas jednego sezonu. Działania niepożądane wystąpiły po szóstej lub następnych dawkach w zaledwie 22 z tych zgłoszonych przypadków (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej dawce i 1 po ósmej dawce). Działania te miały podobny charakter do obserwowanych po pierwszych pięciu dawkach.

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

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na podstawie analizy bazy danych po wprowadzeniu produktu do obrotu, zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania astmy wśród przedwcześnie urodzonych dzieci otrzymujących paliwizumab. Związek przyczynowo-skutkowy jest jednak niepewny [18].

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych troje dzieci otrzymało dawkę powyżej 15 mg/kg mc. Dawki te wynosiły 20,25 mg/kg mc., 21,1 mg/kg mc. i 22,27 mg/kg mc. W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono skutków zdrowotnych.

Po wprowadzeniu do obrotu, informowano o przedawkowaniu dawkami do 85 mg/kg mc. i w niektórych przypadkach odnotowano działania niepożądane, które nie różniły się od obserwowanych po zastosowaniu

dawki 15 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji lub działań niepożądanych i natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego [18].

3.4. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Synagis (paliwizumab)

Przegląd rekomendacji dotyczących finansowania przeprowadzono dla ocenianej interwencji - paliwizumab (produktu leczniczego Synagis) we wskazaniu zapobieganie ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.12.2021 - 20.12.2021 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- **AOTMiT** (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [6],
- **AWMSG** (All Wales Medicines Strategy Group) [7],
- **CADTH/pCODR** (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [13],
- **CVZ** (College voor Zorgverzekeringen) [19],
- **HAS** (Haute Autorité de Santé) [35],
- **IQWiG** (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [42],
- **NICE** (National Institute for Health and Clinical Excellence) [53],
- **OMH** (Ministry of Health, Ministry of Long-Term Care) [58],
- **PBAC** (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [60],
- **PHARMAC/PTAC** (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [65],
- **SBU** (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) [72],
- **SMC** (Scottish Medicines Consortium) [75].

Zidentyfikowano **9 rekomendacji refundacyjnych** stanowisk komitetów oceniających zasadność finansowania **AOTMiT, CADATH, OMH, HAS, IQWiG, ODD, CVZ** oraz **PHARMAC/PTAC** i **PBS/PBAC** dla produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV).

Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne dla Synagis (paliwizumab).

Organizacja	Data	Kraj	Refundowany / w trakcie procesu refundacyjnego	[Ref.]
AOTMiT , Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2021	Polska	Refundowany	[6]
CADTH , Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	2020	Kanada	Refundowany (niektóre jurysdykcje) Nie refundowany (niemowlęta eskimoskie)	[13]
OMH , Ministry of Health, Ministry of Long-Term Care	2021/2022	Kanada	Refundowany	[58]
HAS , Haute Autorité de Santé	2017	Francja	Refundowany	[35]
IQWiG , Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	2008	Niemcy	Refundowany	[42]

Organizacja	Data	Kraj	Refundowany / w trakcie procesu refundacyjnego	[Ref.]
ODD, Open Drug Database	2021	Niemiecka część Szwajcarii	Refundowany	[57]
PHARMAC/PTAC, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee/Pharmac Special Authority	2021	Nowa Zelandia	Aktualnie w trakcie procesu refundacyjnego	[65]
CVZ, College voor Zorgverzekeringen	2021	Królestwo Niderlandów	Refundowany	[19]
PBS/PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	2005	Australia	Nie refundowany	[60]

Rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

Aktualnie paliwizumab jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”.

Program polega na podaniu maksymalnie 5. dawek paliwizumabu (w odstępach miesięcznych) w sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 października do 30 kwietnia.

Immunizację paliwizumabem przeprowadza się jednorazowo.

- I. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy którzy:
 - w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 1. r.ż. roku życia i spełniają następujące kryteria:
 - wiek ciążowy: ≤28 tygodni (ICD-10 P07.2, P07.3) lub,
 - dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1)
 - b) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 6. miesiąca życia i spełniają kryterium:
 - wiek ciążowy: 29 - 32 tygodni (ICD-10 P07.3).
- II. Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, urodzi się w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, wówczas otrzymuje od 3. do 5. dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3. dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia urodzenia do zakończenia sezonu zakażeń [6].

Rekomendacja Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Paliwizumab refundowany jest w niektórych jurysdykcjach Kanady: niektóre kanadyjskie jurysdykcje arktyczne i dalekiej północy zapewniły rządowe finansowanie paliwizumabu, jako profilaktyki od 2005 roku. Jednak kryteria pokrycia różnią się w poszczególnych jurysdykcjach [13].

W 2020 r. - decyzja negatywna (niemowlęta eskimoskie): Nie zidentyfikowano dowodów porównujących skuteczność kliniczną i/lub efektywność kosztową profilaktyki paliwizumabem w porównaniu z profilaktyką wysokiego ryzyka lub w trakcie sezonu epidemiologicznego w porównaniu z całoroczną profilaktyką w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u niemowląt eskimoskich [13].

Rekomendacja Ministry of Health, Ministry of Long-Term Care (OMH)

Refundowany paliwizumab podawany jest tylko w czasie aktywnego sezonu epidemiologicznego (2021/2022) niemowlętom, które spełniają kryteria Ministerstwa dotyczące finansowania. Aktywny sezon trwa zazwyczaj od listopada do kwietnia, z różnicami w poszczególnych regionach Ontario.

Paliwizumab jest finansowany w profilaktyce RSV u niemowląt, które są mieszkańcami Ontario, posiadają ważną kartę Ontario Health Card i spełniają jedno z poniższych kryteriów klinicznych:

- niemowlęta urodzone przedwcześnie w ≤ 32 pełnym tyg. c. i są w wieku ≤ 6 miesięcy na początku lub w trakcie lokalnego sezonu RSV,
- niemowlęta w 33-35 tyg. c. i w wieku ≤ 6 miesięcy na początku lub w trakcie lokalnego RSV, które nie mieszkają w odległych społecznościach i mają wynik narzędzia oceny ryzyka 49-100,
- niemowlęta w 33-35 tyg. c. i w wieku ≤ 6 miesięcy na początku lub podczas lokalnego sezonu RSV, które żyją w odległych społecznościach, i pozbawione są natychmiastowego (<30 minut) dostępu do opieki medycznej (np. szpital I stopnia) oraz/lub nie mogą uzyskać dostępu do usług pediatrycznych w odpowiednim czasie (<90 minut),
- dzieci w wieku <24 miesięcy z zespołem Downa czyli trisomią 21 chromosomu,
- dzieci w wieku <24 miesięcy z dysplazją oskrzelowo-płucną/przewlekłą chorobą płuc (BPD/CLD), które wymagały tlenu i/lub terapii medycznej z powodu przewlekłej choroby płuc w ciągu 6 miesięcy poprzedzających sezon epidemiologiczny RSV,
- dzieci w wieku <12 miesięcy z istotną hemodynamicznie (HS) siniczą lub acyjanotyczną wrodzoną chorobą serca (CHD):
 - wymagające operacji,
 - przyjmujące leki nasercowe z powodu zastoinowej niewydolności serca,
 - z rozpoznaniem umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem płucnym.
- Dzieci w wieku 12-24 miesięcy z trwającą HS-CHD są rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku [58].

Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS)

Synagis® refundowany jest we Francji we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus – RSV*), u dzieci z grupy wysokiego ryzyka, tj.:

- dzieci urodzonych w 35 tyg. c. lub mniej,
- dzieci urodzonych w 35 tyg. c. lub mniej i w wieku <6 miesięcy na początku sezonowej epidemiologicznego RSV,
- dzieci w wieku <2 lat, które wymagały leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- dzieci w wieku <2 lat z wrodzoną wadą serca,
- dzieci <2 r.ż. z wrodzoną wadą serca z następstwami hemodynamicznymi [35].

Rekomendacja G-BA / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (G-BA / IQWiG)

Pozytywna rekomendacja paliwizumabem w profilaktyce w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus, RSV*), została wydana przez IQWiG oraz potwierdzona przez GBA, u dzieci <24 m.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu epidemiologicznego, u których występuje:

- istotnie hemodynamiczna wada serca (na przykład istotna wada przecieku lewo-prawo i prawo-lewo oraz pacjenci z nadciśnieniem płucnym lub zastojem żylnym w płucach),
- dysplazja oskrzelowo-płucna do 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV, które wymagały podaży sterydów, tlenu, leków rozszerzających oskrzela lub diuretyków.

Ponadto z ekonomicznego punktu widzenia, po indywidualnym rozważeniu czynników ryzyka predysponujących zakażenie RSV, zasadna jest rekomendacja paliwizumabem u dzieci w wieku ≤ 6 miesięcy na początku sezonu RSV:

- urodzonych przedwcześnie przed 28 tyg. c. (28 +6d),
- urodzonych jako wcześniaki od 29. do ukończonego 35. tyg. c. (35 +6d) [42, 30].

Open Drug Database (ODD)

Refundacja paliwizumabu w niemieckiej części Szwajcarii wynosi 10% w profilaktyce ciężkich chorób dolnych dróg oddechowych związanych z RSV, które wymagałyby hospitalizacji:

- u wcześniaków (35. tydzień ciąży lub mniej), które na początku sezonu RSV mają 6 miesięcy lub mniej,
- dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), które mają nie więcej niż 2 lata i które musiały być leczone z powodu BPD w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną chorobą serca [57].

Rekomendacja Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee/Pharmac Special Authority (PHARMAC/PTAC)

- 2021: W trakcie ewaluacji: Wirus syncytialny układu oddechowego (RSV) - (leczenie można rozpocząć w szpitalu przy wypisie lub w przychodniach, jednak głównie do użytku w społeczności) [61],
- W 2000 złożono wnioski o finansowanie: Wirus syncytialny układu oddechowego (RSV) - zapobieganie zakażeniom u niemowląt z grupy wysokiego ryzyka, który w 2005 r. został odrzucony [62].

Rekomendacja College voor Zorgverzekeringen (CVZ)

Palivizumab jest w pełni refundowany na warunkach z ubezpieczenia podstawowego dla:

- dziecka, które urodziło się w 32 tyg. c. lub niższym i które w momencie rozpoczęcia sezonu występowania wirusa RS ma mniej niż 6 miesięcy,
- ma mniej niż 1. rok życia i ma dysplazję oskrzelowo-płucną,
- ma mniej niż 2. lata i wymaga tlenoterapii w leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej,
- ma mniej niż 2. lata i ma wrodzoną chorobę serca istotną pod względem hemodynamicznym,
- ma mniej niż 1. rok życia i cierpi na ciężki niedobór odporności,
- ma mniej niż 1. rok życia i cierpi na ciężką chorobę płuc, spowodowaną mukowiscydozą [19].

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBS/PBAC)

Negatywna decyzja dla paliwizumabu, w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez wirus RS u:

- dzieci < 2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD,
- dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną,
- niemowląt w wieku < 3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤ 35 tyg.

PBAC odrzucił wnioski, ponieważ zakres korzyści klinicznych wykazanych dla paliwizumabu był niewystarczający aby uzasadnić kompensację całkowitych kosztów związanych z jego zastosowaniem we wnioskowanym wskazaniu, wykazując niekorzystną efektywność kosztową [60].

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania interwencji lekowych ze środków publicznych, **nie odnaleziono informacji** na temat rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonych dla ocenianej interwencji

Produkt leczniczy Synagis (paliwizumab) jest dostępny na rynku oraz refundowany w krajach, opisanych w tabeli poniżej, standardową lub specjalną drogą:

Tabela 10. Refundacja rekomendacyjna Synagis (paliwizumab) [materiały od Zleceniodawcy].

Organizacja	Kraj	Refundacja rekomendacyjna	Ref.
AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Polska	Cena zbytu: 1585,71 PLN (0,5 ml) Limit: 1665,00 PLN (0,5 ml) Cena zbytu: 3171,42 PLN (1 ml) Limit: 3329,99 PLN (1 ml)	[6]
NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence	Wielka Brytania	[materiały od Zleceniodawcy]	[53]
HAS, Haute Autorité de Santé	Francja	[materiały od Zleceniodawcy]	[35]
PHARMAC, Pharmaceutical Management Agency	Nowa Zelandia	[materiały od Zleceniodawcy]	[62]
PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme	Australia	[materiały od Zleceniodawcy]	[60]
DMA, Danish Medicines Agency	Dania	[materiały od Zleceniodawcy]	[22]
AIF, Agenzia Italiana del Farmacia	Włochy	[materiały od Zleceniodawcy]	[3]
MSCBS, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social	Hiszpania	[materiały od Zleceniodawcy]	[51]
MPD, Medical Product Database	Finlandia	[materiały od Zleceniodawcy]	[50]
ODD, Open Drug Database	Niemiecka część Szwajcarii	Refundacja 10%	[57]
HC, Health Canada	Kanada	[materiały od Zleceniodawcy]	[36]
CVZ, College voor Zorgverzekeringen	Królestwo Niderlandów	[materiały od Zleceniodawcy]	[19]

3.5. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych dla produktu Synagis® (paliwizumab)

Produkt leczniczy Synagis® (paliwizumab) był przedmiotem oceny Agencji w podobnych wskazaniach, co szczegółowo omówiono w tekście i tabeli poniżej.

Tabela 1.1. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych dla produktu Synagis® (paliwizumab)

Data	Wskazanie	Komparatory	Stanowisko/opinia Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości	Rekomendacja/opinia Prezesa AOTM/AOTMiT	[Ref.]
2007	Profilaktyka zakażeń wirusem RS w populacji niemowląt przedwcześnie urodzonych z przewlekłą chorobą płuc oraz u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które posiadają przedwcześnie urodzone rodzeństwo	BD	Rada uznała za niezasadne refundowanie produktu leczniczego Synagis ze względu na brak dowodów na zmniejszenie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii oraz nieakceptowalnie wysoki koszt uzyskania korzyści zdrowotnej	BD	[82]
2008	Profilaktyka zakażeń wirusem RS w populacji niemowląt przedwcześnie urodzonych z przewlekłą chorobą płuc oraz u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które posiadają przedwcześnie urodzone rodzeństwo	BD	Rada uznała za niezasadne refundowanie produktu leczniczego Synagis ze względu na brak dowodów na zmniejszenie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii oraz nieakceptowalnie wysoki koszt uzyskania korzyści zdrowotnej	BD	[82]
Listopad 2009	Profilaktyka zakażeń wirusem RS w populacji niemowląt urodzonych przedwcześnie z przewlekłą chorobą płuc	BD	Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie produktu leczniczego Synagis w populacji przedwcześnie urodzonych niemowląt z przewlekłą chorobą płuc ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych i udowodnioną skuteczność Synagisu w redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia wirusem RSV.		[86] [82]
068/2012	Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną) - poszerzenie populacji pacjentów o wntoskowany wiek urodzeniowy i metrykalny w ramach już istniejącego programu lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)"	Brak komparatorów dla wnioskowanej interwencji	Prezes Agencji w ślad za opinią Rady Przejrzystości nie rekomendował poszerzenia grupy docelowej pacjentów.		[82]

Data	Wskazanie	Komparatory	Stanowisko/opinia Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości	Rekomendacja/opinia Prezesa AOTM/AOTMiT [Ref.]
048/2015	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q.20 - Q24)	Brak aktywnej profilaktyki	<p>„+”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozytywna rekomendacja Rady Przejrzystości. • Objęcie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom atnie. • Brak uwag do projektu programu lekowego. <p>„-”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający. 	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo:</p> <p>obniżenie ceny (bezpśrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie ceny paliwizumabu lub kosztów terapii paliwizumabem w celu zapewnienia, że inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (użyteczności) w warunkach praktyki klinicznej zbliży się do progu opłacalności.</p>
205/2016	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1-Q20-Q24)	Brak aktywnej profilaktyki	xx	Negatywna
024/2017	Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)	Brak aktywnej profilaktyki	xx	Negatywna
102/2018	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10: Q20-Q24)	Brak aktywnej profilaktyki	xx	Pozytywna warunkowo (RSS)

4. KOMPARATORY

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [71] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, jest wykonanie porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnym. Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [71].

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS jedyną opcją postępowania jest profilaktyka, a jedynym dostępnym obecnie na rynku preparatem zapobiegającym zarażeniu wirusem RS jest paliwizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne.

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie paliwizumabu u dzieci z grup wysokiego ryzyka, do których zalicza się dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) czy dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HS-CHD).

Zgodnie z danymi z EMA Synagis był skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu liczby hospitalizacji związanych z RSV: 5% dzieci, które otrzymały Synagis, zostało przyjętych do szpitala z powodu zakażenia RSV w trakcie badania, w porównaniu z 11% dzieci, które otrzymały placebo. Stanowiło to redukcję o 55%. U dzieci urodzonych z chorobami serca redukcja wyniosła 45% [26].

Mając na uwadze aktualne wytyczne, stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych, opinię eksperta oraz obecnie stosowaną praktykę kliniczną, oraz wobec braku alternatywnej opcji dla pozostałych nier refundowanych populacji komparatorem dla ocenianej interwencji powinien być:

- Brak alternatywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT, tj. brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym.

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy w wyborze wyników zdrowotnych do analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2], wg których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią znaczące klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowana terapia będzie pożądana przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego). Dodatkowo punkty końcowe, które powinny być oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych EMA zawartych w dokumencie *Guideline on the Clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* [25].

Sformułowane punkty końcowe w odnalezionych badaniach klinicznych pokrywają się z wytycznymi EMA, dodatkowo uwzględniają punkty końcowe takie jak skuteczność i bezpieczeństwo terapii [25].

Mając na uwadze wytyczne EMA oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, dotyczących rozważanej jednostki chorobowej, w której stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe:

- w ramach skuteczności:
 - hospitalizacja związana z RSV,
 - czas trwania hospitalizacji związanej z RSV
- w ramach bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem
 - ciężkie zdarzenia niepożądane
 - zgony.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (z ang. *Randomized clinical trial*, w skrócie: RCT). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. W przypadku odnalezienia badań niższej wiarygodności skierowanych na ocenę efektywności w rzeczywistej praktyce klinicznej, np. IV fazy (obserwacyjne) oraz dostępnych badań w długim okresie obserwacji, w tym przedłużenia badań randomizowanych w schemacie *open-label* postanowiono uwzględnić je w dodatkowej analizie efektywności praktycznej.

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego **Synagis® (paliwizumab)** oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL oraz WHO Uppsala Monitoring Centre,
- dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (prospektywnych i retrospektywnych).

7. PROPONOWANY ZAKRES ORAZ METODYKA ANALIZ STANOWIĄCYCH ZAŁĄCZNIK DO WNIOSKU O FINANSOWANIE TERAPII ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna poprzedzona będzie systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

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

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV).

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym) wybranego zgodnie z Wytycznymi HTA [2].

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorem, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów bądź efektywności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR (z ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku stosowania paliwizumabu (produkt leczniczy Synagis) zamiast braku profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym, bądź inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ICER (z ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia po zastosowaniu interwencji ocenianej zamiast komparatora. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z Wytycznymi HTA [2] w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

W oparciu o model ekonomiczny w ramach analizy podstawowej zostanie zaprezentowana ocena opłacalności wnioskowanej technologii, a stabilność uzyskanych wyników zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości poprzez zmianę kluczowych parametrów modelu.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z obowiązującymi w Polsce wytycznymi przeprowadzania analiz HTA, opublikowanymi przez AOTMiT [2].

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wpływu na budżet płatników podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV).

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab) w rynku produktów leczniczych stosowanych w tej populacji.

W przypadku wniosku o finansowanie produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) ze środków publicznych w ramach projektowanego programu lekowego B.40. polityki zdrowotnej "PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)", analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z perspektywy Ministra Zdrowia (MZ) będącego Realizatorem ww. programu polityki zdrowotnej [2].

Horyzont analizy wpływu na budżet będzie uzależniony od wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej i obejmie on co najmniej pierwsze dwa lata (tj. 24 miesiące) od uwzględnionej daty rozpoczęcia finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje obecną sytuację, tj. brak finansowania terapii w rozważanym wskazaniu produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) ze środków publicznych w Polsce. W scenariuszu „nowym” analizy zostanie rozważona sytuacja, w której terapia produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) będzie finansowana ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu terapii produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV).

8. SCHEMAT PICO

Kryteria selekcji badań dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o finansowanie ze środków publicznych terapii produktem leczniczym **Synagis® (paliwizumab)** w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV), zdefiniowane według schematu PICO na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO.

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i> , RSV)
Interwencja	Synagis® (paliwizumab)
Komparator	Brak alternatywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT, tj. brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w ramach skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hospitalizacja związana z RSV, ▪ czas trwania hospitalizacji związanej z RSV ▪ w ramach bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane ogółem ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane ▪ zgony.

9. PIŚMIENNICTWO

1. AAP, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e620-38. doi: 10.1542/peds.2014-1666. PMID: 25070304, [dostęp: 12.2021 r.], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070304/>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (z ang. *health technology assessment*, w skrócie: HTA), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
3. AIF, Agenzia Italiana del Farmacia, [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
4. American Academy of Pediatrics. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014;134:415-20, [dostęp: 12.2021 r.], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070304/>
5. Andrea H L Bruning, Mariska M G Leeftang, Johanna M B W Vos, Rene Spijker, Menno D de Jong, Katja C Wolthers, Dasja Pajkrt, Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 6, 15 September 2017, Pages 1026–1032, <https://doi.org/10.1093/cid/cix461>
6. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.aotm.gov.pl>
7. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.awmsg.org/>
8. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2019 Jul 29;6:2049936119865798. doi: 10.1177/2049936119865798. PMID: 31384456; PMCID: PMC6664627.
9. Battles MB., McLellan JS. (2019) Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nature Reviews Microbiology* volume 17, pages233–245. <https://www.nature.com/articles/s41579-019-0149-x>
10. Bollani L, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr* 2015;15:97, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4681171/>
11. Brazier J, Longworth L. NICE DSU Technical Support Document 8: An Introduction to the Measurement and Valuation of Health for NICE Submissions [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Aug. PMID: 28481495.
12. Cabrera PS, et al., Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita, 2019, [dostęp: 12.2021 r.], <https://secardioped.org/wp-content/uploads/2019/10/d.pdf>
13. CADTH/pCODR (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.cadth.ca/brief-palivizumab-infection-prevention-inuit-infants-review>
14. Cegielska K., Pogonowska M., Kalicki B. (2018) Analiza zakażeń syncytialnym wirusem oddechowym u dzieci w wieku do 24. miesiąca życia, hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego na przełomie lat 2016 i 2017. *Pediatr Med Rodz*, 14 (1), p. 69–77. DOI: 10.15557/PiMR.2018.0007
15. Center for Disease Control and Prevention - Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV) <https://www.cdc.gov/rsv/index.html> [dostęp: 02.2022 r.]
16. Česká neonatologická společnost, České Lékařské Společnosti JEP, Palivizumab (Synagis), Schválená indikační kritéria pro imunoprofylaxi palivizumabem platná od r. 2015 v ČR, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.neonatologie.cz/farmakologie>
17. Chantepie A, Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Recommandations de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de

Cardiologie / 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, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X04003598>

18. Charakterystyka produktu leczniczego, ChPL, Synagis® (paliwizumab), Materiał od Zleceniodawcy [data on file].

19. CVZ, College voor Zorgverzekeringen, [dostęp: 12.2021 r.] <http://www.medicijnkosten.nl/>

20. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2021, Empfehlung einer vorgezogenen RSV-Prophylaxe aufgrund einer Zunahme an Aufnahmen in Kinderkliniken durch Atemwegsinfektion mit Nachweis von respiratorischem Synzytial Virus (RSV), [dostęp: 12.2021 r.], <https://dgpi.de/vorgezogene-rsv-prophylaxe-2021/>

21. DGPI, AWMF, Liese J, Forster J, et al., S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ Aktualisierung 2018, [dostęp: 12.2021 r.], https://dgpi.de/wp-content/uploads/2018/11/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf

22. DMA, Danish Medicines Agency, [dostęp: 12.2021 r.], <http://laegemiddelstyrelsen.dk/>

23.

24. EMA, EMA/696316/2013, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, Synagis (paliwizumab), [dostęp: 12. 2021 r.], https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/synagis-epar-summary-public_pl.pdf

25. EMA, Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection, EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3, [dostęp: 12.2021 r.], https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf

26. EMA, Synagis product-information, [dostęp: 12.2021 r.], https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf

27. Eric A F Simões, Viktor Chirikov, Marc Botteman, Youngmin Kwon, Andreas Kuznik, Long-term Assessment of Healthcare Utilization 5 Years After Respiratory Syncytial Virus Infection in US Infants, The Journal of Infectious Diseases, Volume 221, Issue 8, 15 April 2020, Pages 1256–1270, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz278>

28. FDA, SYNAGIS® (palivizumab) injection, for intramuscular use Initial U.S. Approval: 1998, [dostęp: 12. 2021 r.], https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103770s51851bl.pdf

29. Feltes TF, Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7(9):1471–1480, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14712598.7.9.1471?journalCode=iebt20>

30. G-BA, Der Gemeinsame Bundesausschuss, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.g-ba.de/beschluesse/694/>

31. GBD 2016, Lower Respiratory Infections Collaborators 2018. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and a etiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis, 2018, 18: 1191–210, [dostęp: 12.2021 r.], [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30310-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30310-4/fulltext)

32. Goldstein M, National Perinatal Association 2018, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) prevention clinical practice guideline: an evidence-based interdisciplinary collaboration. Neonatol Today. 2018;12:1–14, [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.neonatologytoday.net/newsletters/nt-oct17.pdf>

33. Grafika: <https://www.creative-diagnostics.com/tag-respiratory-syncytial-virus-antigens-51.htm> [dostęp: 02.2022r.]

34. Greenough A, Alexander J, Burgess S, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. Arch Dis Child. 2004;89(7):673-678. doi:10.1136/adc.2003.036129
35. HAS (Haute Autorité de Santé), [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.has-sante.fr>
36. HC, Health Canada, [dostęp: 12.2021 r.], www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php
37. Helwich E. Rozszerzone kryteria profilaktyki RSV u niemowląt w Polsce. Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Postępy neonatologii 2018;24(1).
38. Helwich E., 12 lat Polskiego Programu Profilaktyki RSV u noworodków urodzonych przedwcześnie. Postępy Neonatologii, 2020, 2 (26): 9-12, [dostęp: 12.2021 r.], <http://serwer2088076.home.pl/wordpress-5.4.2/wordpress/wp-content/uploads/2020/10/12-lat-Polskiego-Programu-Profilaktyki-RSV-medicare.pdf>
39. Helwich E., Na czym polega profilaktyka zakażeń wirusem RS?, Medycyna praktyczna 2019, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/najnowsze-pytania/206367,na-czym-polega-profilaktyka-zakazen-wirusem-rs>
40. Helwich E., Zmiany w profilaktyce RSV, Czasopismo dla lekarzy pediatrów, Forum Pediatrii Praktycznej, Studium przypadku, 7 marca 2019, NR 25 (luty 2019), [dostęp: 12. 2021 r.], <https://forumpediatrii.pl/artukul/zmiany-w-profilaktyce-rsv>
41. ICD-10, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja dziesiąta, Tom I, Wydanie 2008, Wydane przez Światową Organizację Zdrowia w 2009 r. Tytuł oryginału: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, Volume I, 2009, [dostęp: 12.2021 r.], <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf>
42. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.iqwig.de/>
43. Januszewicz P., Migdał M., Gadzinowski J., Mazela J., Pietrzyk J., Godula-Stuglik U., Wysocki J., Schwartz M., Piotrowski A., Korbal P., Pogorzelski A., Gulczyńska E. Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neonatologii w zakresie zasad zapobiegania zakażeniom wirusa RS w grupach wysokiego ryzyka.
44. Komunikat - 16 posiedzenie Rady Przejrzystości, Archiwum aktualności, 2015, [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.old.aotm.gov.pl/index.php?id=1004>
45. Kuczborska K., Rustecka A., Wawrzyniak A., Będzichowska A., Kalicki B. Manifestations and Risk Factors in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. Arch Pediatr Infect Dis. 2021 April; 9(2):e108723.
46. Luna MS, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española ~ de Neonatología para la utilización de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial en lactantes de alto riesgo, actualización / An update of the recommendations of the Spanish Neonatology Society for the use of palivizumab as prophylaxis for severe infections due to syncytial respiratory virus in high risk infants, Anales de Pediatría, 2019, 91(5):350, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.analesdepediatrica.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-neonatologia-utilizacion-articulo-S1695403319302711>
47. Malec E., Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców. Warszawa 2007, [dostęp: 12. 2021 r.], https://issuu.com/fsd3/docs/dziecko_z_wada_serca
48. Mammas IN, Drysdale SB, Rath B, Theodoridou M, Papaioannou G, Papatheodoropoulou A, Koutsounaki E, Koutsaftiki C, Kozanidou E, Achtsidis V, Korovessi P, Chrousos GP, Spandidos DA. Update on current views and advances on RSV infection (Review). Int J Mol Med. 2020 Aug;46(2):509-520. doi: 10.3892/ijmm.2020.4641. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32626981; PMCID: PMC7307844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32626981/>
49. McLaurin KK, Wade SW, Kong AM, Diakun D, Olajide IR, Germano J. Characteristics and health care utilization of otherwise healthy commercially and Medicaid-insured preterm and full-term infants in the US. Pediatric Health Med Ther. 2019;10:21-31 <https://doi.org/10.2147/PHMT.S182296>
50. MPD, Medical Product Database, [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.kela.fi/web/en>

51. MSCBS, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.mscbs.gob.es/>
52. NHS, COVID-19 rapid policy statement: Palivizumab passive immunisation against respiratory syncytial virus (RSV) in at-risk pre-term infants, 2021, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/C1338-palivizumab-rps-update-june-2021.pdf>
53. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.nice.org.uk/>
54. Niek B. Achten, Annemarie M.C. van Rossum, Leonard B. Bacharier, Anne M. Fitzpatrick, Tina V. Hartert, Long-Term Respiratory Consequences of Early-Life Respiratory Viral Infections: A Pragmatic Approach to Fundamental Questions, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021, ISSN 2213-2198, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.12.005>.
55. Nunes, C., Pereira, A.M. & Morais-Almeida, M. Asthma costs and social impact. *asthma res and pract* 3, 1 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0029-3>
56. Obrycki Ł, Buda P, Zastosowanie Palivizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci do 2 roku życia, *Standardy medyczne/Pediatrics*, 2014, t.11, 821-822, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.standardy.pl/artykuly/id/774>
57. ODD, Open Drug Database, [dostęp: 12.2021 r.], <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
58. OMH, Canada, Ontario, [dostęp: 12.2021 r.], https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/fund_respiratory.aspx
59. Pa Saidou Chaw, Stephanie Wen Lan Wong, Steve Cunningham, Harry Campbell, Rafael Mikolajczyk, Harish Nair, RESCEU Investigators, Acute Lower Respiratory Infections Associated With Respiratory Syncytial Virus in Children With Underlying Congenital Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 222, Issue Supplement_7, 1 November 2020, Pages S613–S619, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz150>
60. PBS/PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf>
61. PHARMAC, Pharmaceutical Management Agency, [dostęp: 12.2021 r.], <https://connect.pharmac.govt.nz/appracker/s/application-public/a102P00000BJoA9/p001710>
62. PHARMAC, Pharmaceutical Management Agency, [dostęp: 12.2021 r.], <http://pharmac.govt.nz/>
63. Pokrzywinski RM, Swett LL, Pannaraj PS, et al. Impact of Respiratory Syncytial Virus–Confirmed Hospitalizations on Caregivers of US Preterm Infants. *Clinical Pediatrics*. 2019;58(8):837-850. doi:10.1177/0009922819843639 <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922819843639>
64. Portal Statystyki NFZ, [dostęp: 12.2021 r.], <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
65. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), [dostęp: 12.2021 r.], <http://pharmac.govt.nz/>
66. Ralston SL, et al., Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis, *Pediatrics*, 2014; 134: e1474–e1502, [dostęp: 12.2021 r.], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349312/>
67. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Hryniewicz W. Albrecht P, Radzikowski A. Warszawa 2016 Wydawnictwo finansowane ze środków Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015. 2. Appraisal of Guidelines, [dostęp: 12.2021 r.], <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf>
68. Respiratory Syncytial Virus Infection, [dostęp: 12.2021 r.], <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Respiratory+Syncytial+Virus+Infection>
69. Revidert retningslinjer i Norge Januar 2021: Asle Hirth, Claus Klingenberg, Ragnhild Støen, Knut Øymar, RS-virus profylakse med palivizumab (Synagis®), [dostęp: 12.2021 r.],

<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok-nyfodt-unn/infeksjoner/rs-virus-retningslinjer-for-profylakse-med-palivizumab>

70. Roberts K, New Pharmacologic Approaches to Bronchopulmonary Dysplasia. *J Exp Pharmacol.* 2021, 13: 377-396, [dostęp: 12. 2021 r.], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8006962/>
71. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, [dostęp: 12.2021 r.], <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>
72. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.sbu.se/en/>
73. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 2021 Sep 27;17(14):4073-4091. doi: 10.7150/ijbs.64762. PMID: 34671221; PMCID: PMC8495404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671221/>
74. Shi T, Ooi Y, Zaw EM, Utjesanovic N, Campbell H, Cunningham S, Bont L, Nair H; RESCEU Investigators. Association Between Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection in Early Life and Recurrent Wheeze and Asthma in Later Childhood. *J Infect Dis.* 2020 Oct 7;222(Suppl 7):S628-S633. doi: 10.1093/infdis/jiz311. PMID: 31370064.
75. SMC (Scottish Medicines Consortium), [dostęp: 12.2021 r.], <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
76. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce 2021, Medi Press Wydawnictwo, Warszawa 2021, wyd.4", rozdział 50. Profilaktyka zakażeń RSV, Helwich E., Borecka R.
77. Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce 2021, Medi Press Wydawnictwo, Warszawa 2021, wyd.4", rozdział 31. Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD).
78. Swedish Medical Products Agency, 2015, Handläggning av RSV-infektioner - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2015;(26)5: 18–25, [dostęp: 12.2021 r.], https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/handlaggning_av_rsv-infektioner_behandlingsrekommendation.pdf
79. System wspomaganie decyzji dla wczesnego wykrywania dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków, mgr inż. Marcin Ochab, Rozprawa doktorska, Kraków 2016, [dostęp: 12. 2021 r.], https://www.eaiib.agh.edu.pl/doktorant/_media/2017:ochab:m.ochab_praca_doktorska.pdf
80. Tulloh RMR, et al, CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. *Cardiol Young*, 2017, 27(8):1504–1521, [dostęp: 12.2021 r.], <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/chd-and-respiratory-syncytial-virus-global-expert-exchange-recommendations/061A6EB6A6CEA374EE26E9F1D2B049EE>
81. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
82. Wniosek o objęcie refundacją leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.3.2017, [dostęp: 12.2021 r.], <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4873-024-2017-zlc>
83. Wytyczne PHE. Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a. 2015, Public Health England, [dostęp: 12.2021 r.], https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27a_v2_OW.PDF
84. Young M, Smitherman L. Socioeconomic Impact of RSV Hospitalization. *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10(Suppl 1):35-45. doi: 10.1007/s40121-020-00390-7. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33656651; PMCID: PMC7926081 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33656651/>

85. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, Hu L, Su Y, Ren J, Yu F, Du L, Jiang S. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):408-417. doi: 10.1002/jmv.25674. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31944312; PMCID: PMC7166954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31944312/>

86. Zlecenia Ministra Zdrowia, Listopad 2009, [dostęp: 12.2021 r.], <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=136>

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego.....	6
Tabela 2. Infekcje dolnych dróg oddechowych na świecie w 2016 r. spowodowane przez RSV [31].....	10
Tabela 3. Czynniki ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RSV [37].....	12
Tabela 4. Kolejne rozszerzenia programu profilaktyki zakażeń RSV w Polsce [76].....	15
Tabela 5. Ogólnopolski Program Zapobiegania RSV – podsumowanie 12 sezonów [38].....	16
Tabela 6. Hospitalizacja w 2020 r. w Polsce spowodowana RSV [64].....	19
Tabela 7. Przegląd wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących immunoprofilaktyki z użyciem paliwizumabu (Synagis) przeciw poważnym chorobom związanym z zakażeniem RSV.....	21
Tabela 8. Informacje rejestracyjne produktu leczniczego Synagis® (paliwizumab) [18].....	33
Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne dla Synagis (paliwizumab).....	37
Tabela 10. Refundacja rekomendacyjna Synagis (paliwizumab) [materiały od Zleceniodawcy].....	41
Tabela 11. Przegląd polskich rekomendacji refundacyjnych dla produktu Synagis® (paliwizumab).....	42
Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO.....	49

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat budowy wirusa RS [33].

Rysunek 2. Zmiana poziomu stresu wśród niemowląt oraz ich opiekunów, po okresie hospitalizacji [63].

Rysunek 3. Czynniki wpływające na samopoczucie opiekuna chorego dziecka, w zależności od wieku ciążowego niemowlęcia [63].