

# Analiza Kliniczna

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Shire Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 sierpnia 2020 r.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA KLINICZNA .....	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka .....	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	20
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	23
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	25
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	25
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	26
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	26
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	26
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	26
2.5 Analiza statystyczna.....	27
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	28
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
5 Ikatybant (Firazyr) – badanie <i>Farkas 2017</i> .....	34
5.1 Opis metodyki badania <i>Farkas 2017</i> .....	34
5.2 Charakterystyka populacji badania .....	36
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	36
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	37
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	39
5.4 Skuteczność kliniczna.....	40
5.4.1 Złożona ocena objawów przez badacza .....	42
5.4.1.1 Analiza w populacjach dzieci i młodzieży.....	44
5.4.2 Ocena bólu w skali FPS-R (wiek $\geq$ 4 lata) .....	46
5.4.2.1 Analiza w populacjach dzieci i młodzieży.....	47
5.4.3 Ocena bólu w skali FLACC (wiek $<$ 4 lata) .....	49

5.4.4	Czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej .....	49
5.5	Bezpieczeństwo .....	50
5.5.1	Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) .....	50
5.5.1.1	Analiza w populacjach dzieci i młodzieży .....	51
5.5.2	Reakcje w miejscu podania leku .....	52
5.5.2.1	Analiza w populacjach dzieci i młodzieży .....	53
6	Ikatybant (Firazyr) – badanie IOS (doniesienie <i>Andresen 2019</i> ) .....	55
7	Ikatybant (Firazyr) vs osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i rekombinowany inhibitor C1-esterazy (Ruconest) .....	56
7.1	Porównanie metodyki, populacji oraz interwencji w analizowanych badaniach .....	57
7.2	Zakres analiz .....	67
7.3	Skuteczność kliniczna .....	70
7.4	Bezpieczeństwo .....	74
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	77
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	79
10	Badania w toku .....	81
11	Wyniki .....	82
12	Dyskusja .....	92
13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	96
14	Wnioski końcowe .....	99
15	Załączniki .....	101
15.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	101
15.1.1	Skala NICE .....	101
15.1.2	Skala NOS .....	101
15.1.3	Skala AMSTAR 2 .....	105
15.1.4	Skala FPS-R .....	112
15.1.5	Skala FLACC .....	112
15.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	113
15.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	115
15.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	116

---

15.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	129
15.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	129
15.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	132
15.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	135
15.8.1	Badania oceniające ikatybant (Firazyr).....	135
15.8.2	Badania oceniające osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert).....	139
15.8.3	Badania oceniające konestat alfa (Ruconest).....	146
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	150
	Spis Tabel.....	151
	Spis Wykresów.....	153
	Piśmiennictwo .....	154

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## Wykaz skrótów

AAE	Nabyty obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>acquired angioedema</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
C1-INH	Ludzki osoczopochodny inhibitor C1-esterazy, koncentrat C1-INH
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
DGN	Dolna granica normy
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
FAERS	Światowa baza danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych Agencji ds. Żywności i Leków (z ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FLACC	Skala oceny bólu w oparciu o obserwacje określonych cech (ang. <i>Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability</i> )
FPS-R	Zaktualizowana skala oceny nasilenia bólu na podstawie wyboru wizerunku twarzy reprezentującej dany stopień bólu (ang. <i>Faces Pain Scale – Revised</i> )
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, obrzęk angioneurotyczny, obrzęk Quinckego (z ang. <i>Hereditary angioedema</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health technology assessment</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny, (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>international unit</i> )
MD	Różnica średnich (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MZ	Ministerstwo zdrowia
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NOS	<i>Newcastle-Ottawa scale</i>
OLE	Dodatkowa faza otwarta (z ang. <i>Open-Label Extension</i> )
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
PDCO	Komitet Pediatriczny Europejskiej Agencji ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency/Pediatric Committee</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PRAC	Komisja ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
ROBINS-I	Narzędzie do oceny wystąpienia błędów systematycznych w badaniach nierandomizowanych - interwencji (z ang. <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TOSR	Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (z ang. <i>time to onset of symptom relief</i> )
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
TTMS	Czas do minimalnych objawów (z ang. <i>time to minimum symptoms</i> )
TTSR	Czas do początku ustępowania objawów (z ang. <i>time to initial symptom relief</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa, służąca w analizowanych badaniach do oceny intensywności napadu obrzęku (w odczuciu pacjenta) (z ang. <i>Visual Analog Scale</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Choroba ta jest zaliczana do grona chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierocznego na terenie UE w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*EMA 2003*).

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny ikatybantu w populacji pediatrycznej.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii ikatybantem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dzieci i młodzież w wieku 2 – 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, w przypadku wystąpienia ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Firazyr (ikatybant) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
  - Berinert (pdC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL;
  - Ruconest (rhC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, z ang. *time to onset of symptom relief*), ocena objawów według badacza, czas do minimalnych objawów (TTMS, z ang. *time to minimum symptoms*), czas do początku ustępowania objawów (TTSR, z ang. *time to initial symptom relief*), ocena bólu – przy użyciu narzędzia FPS-R oraz FLACC w zależności od wieku pacjenta, czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej, jakość życia, przeżycie całkowite, analiza bezpieczeństwa;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych
- abstrakty doniesień konferencyjnych dla nieopublikowanych badań prezentujących wyniki oceny ikatybantu w populacji pediatrycznej
- przeglądy systematyczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu pacjentów pediatrycznych (dzieci w wieku 2 lat lub starsi)

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Ze względu na to, że jest to rzadka jednostka chorobowa, a zatem ilość dostępnych danych jest ograniczona oraz, że ocena dotyczy tylko części objętej nią populacji, tj. dzieci i młodzieży, do przeglądu systematycznego włączano badania opisujące skuteczność leku w leczeniu ostrych napadów obrzęku, poszukując szczególnie informacji o napadach zagrażających życiu. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych.

## Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 opracowania wtórne (*Longhurst 2017, Pancholy 2019*), które zakwalifikowano jako przeglądy systematyczne. W obu przedstawiono wyniki badania *Farkas 2017* jako próby oceniającej ikatybant w populacji pediatrycznej, tym samym potwierdzając trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie.

Odnaleziono tylko jedno opublikowane badanie kliniczne bez randomizacji oceniające ikatybant w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych – próbę *Farkas 2017*. Zidentyfikowano również dwa doniesienia konferencyjne (*Farkas 2019, Kessel 2019*), prezentujące dodatkowe analizy dla badania *Farkas 2017*.

Dodatkowo, zidentyfikowano również doniesienie konferencyjne *Andresen 2019*, w którym przedstawiono wstępne wyniki próby IOS (ang. *icatibant outcome survey*), prowadzonego obecnie prospektywnego badania obserwacyjnego oceniającego stosowanie ikatybantu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ikatybant z wybranymi komparatorami, a z uwagi na brak badań z komparatorem dla ikatybantu, nie było również możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator. Zidentyfikowano jednak dodatkowe badania oceniające preparaty Berinert oraz Ruconest w populacji dzieci w wieku 2 lat lub więcej, których wyniki można było orientacyjnie zestawić z wynikami próby *Farkas 2017: IMPACT1/2* (publikacja *Schneider 2013*), *Busse 2017, Farkas 2002, Farkas 2013*,

oraz *Kreuz 2012* oceniające preparat Berinert, oraz badania *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*, oceniające preparat Ruconest. Ostatecznie, z uwagi na dostępność wyników, w zestawieniu wyników badania *Farkas 2017* oraz badań dla komparatorów wykorzystano wyniki badania *IMPACT1/2*, oraz badań *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*.

Ogółem mała dostępność badań w populacji pediatrycznej ogranicza możliwość szerokiej oceny efektywności klinicznej ikatybantu (podobnie jak w przypadku komparatorów). Dodatkowo sposób przedstawienia wyników (bez rozróżnienia lokalizacji napadu) determinuje konieczność przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego ogółem.

Należy jednak podkreślić, że obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierocego na terenie UE (*EMA 2003*).

#### **Ikatybant (Firazyr) – badanie *Farkas 2017***

Badanie *Farkas 2017* było wieloośrodkową, niezaślepioną jednoramienną próbą fazy III, w której pacjenci pediatryczni (od 2 roku życia do ukończenia 17 lat) otrzymywali pojedynczą dawkę ikatybantu w ciągu 12 godzin od wystąpienia ostrego napadu choroby, w tym również ataku zagrażającego życiu (część młodzieży w trakcie/po pokwitaniu otrzymała ikatybant bez obecności napadu HAE celem szerszej analizy bezpieczeństwa oraz oceny farmakokinetyki). Ogółem, w badaniu uwzględniono 32 pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (diagnozę potwierdzano w central-

nym laboratorium). Włączeni pacjenci otrzymali ikatybant przynajmniej raz w trakcie badania, i lek w ramach leczenia napadu choroby otrzymało 11 dzieci oraz 11 pacjentów kwalifikowanych jako młodzież; dodatkowo 10 chorych kwalifikowanych w grupie młodzieży otrzymało leczenie bez napadu choroby. Skuteczność kliniczną oceniano zatem u 22 pacjentów, u których wystąpił ostry napad obrzęku naczynioruchowego, a bezpieczeństwo w populacji 32 pacjentów (wszyscy chorzy uwzględnieni w badaniu), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu. Średnia wieku w całej populacji badania wynosiła 12,3 lat, u dzieci było to 8,6 lat, a u młodzieży 14,3 lat. Chorzy płci męskiej stanowili 59,4% populacji badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do zmniejszenia nasilenia objawów w złożonej ocenie objawów przez badacza. W trakcie trwania badania dopuszczono możliwość podawania ikatybantu (sumarycznie maksymalnie 3 dawki) w trakcie kolejnych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego następujących co najmniej tydzień po poprzednim podaniu leku u pacjentów z grupy młodzieży. Wyniki dla tej grupy chorych (określane jako wyniki 2 części badania) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019*. W analizie uwzględniono 9 chorych w średnim wieku 17,4 (SD: 2,45) lat w momencie otrzymania drugiej dawki ikatybantu. U części pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiły napady zagrażające życiu, ale nie przedstawiono osobno wyników dla podgrupy chorych z takimi atakami.

Populacja uwzględniona w badaniu była szersza niż wnioskowana, gdyż ocenie poddano ikatybant stosowany w leczeniu ciężkich napadów ogółem, nie tylko tych zagrażających życiu – należy jednak pamiętać, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy to choroba rzadka, co

#### **Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

ogólnie zmniejsza dostępność danych klinicznych (małe liczebności populacji objętych obserwacją w badaniach).

### Skuteczność kliniczna

W podstawowym okresie obserwacji w populacji poddanej ocenie skuteczności klinicznej ostry napad obrzęku naczynioruchowego o charakterze skórny wystąpił u 16 chorych (72,7%), w obrębie jamy brzusznej u 5 pacjentów (22,7%), a u jednego (4,5%) był to napad skórno-brzusny. Nie wystąpiły napady krtaniowe. W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019*, przedstawiającym wyniki z drugiej części badania u 9 chorych otrzymujących > 1 leczenie ikatybantem, u 8 (88,9%) pacjentów odnotowano napady skórne, brzuszne lub skórno-brzusne, natomiast u 1 (11,1%) chorego odnotowano 2 napady krtaniowe. Autorzy badania nie wyróżnili osobnych wyników względem umiejscowienia napadu.

### Złożona ocena objawów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego

Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów w populacji łącznej wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1) godzinę, bez różnic między populacją dzieci i młodzieży – mediana w każdej z grup 1,0 (95% CI: 1,0; 2,0) godzina.

Mediana czasu do minimalnych objawów wyniosła 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny w łącznej populacji i była podobna w grupie dzieci – 1,9 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny, jak i młodzieży – 1,0 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny.

Dodatkowo ponad 70% pacjentów doświadczyło zmniejszenia nasilenia objawów w ciągu 1,1 godziny, a ponad 90% w ciągu 2 godzin od podania ikatybantu. Po godzinie od podania

leku ok. 50% pacjentów doświadczało jedynie minimalnych objawów, a po 2 godzinach odsetek ten wzrósł do 80%.

Wyjściowy wynik złożonej oceny objawów wyniósł 0,568 (SD: 0,342) punktu. Poprawę odnotowano już w ciągu godziny od podania ikatybantu (-0,295 [SD: 0,340]), a wynik oceny stopniowo poprawiał się do 6. godziny po podaniu leku, gdy osiągnął 0,057 (SD: 0,114).

W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019* analizowano 9 chorych. U 8 stwierdzono napady skórne, brzuszne lub oba te rodzaje, natomiast u 1 pacjenta odnotowano 2 napady obrzęku krtani. Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 2,3) godzinę w przypadku drugiego podania leku (n = 9) oraz 1,1 (95% CI: 1,0; 3,0) godziny w przypadku trzeciego podania (n = 8). Z kolei mediana czasu do minimalnych objawów wyniosła 1,2 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny po drugim podaniu leku (n = 7) oraz 2,2 (95% CI: 1,0; nie osiągnięto) po 3 podaniu leku (n = 7, dane dla 2 chorych cenzorowano).

### Ocena bólu u pacjentów w wieku ≥ 4 lat

W skali FPS-R czas do zmniejszenia nasilenia objawów bólowych wyniósł 1,0 (95% CI: 0,8; 1,0) godzinę, a czasu do minimalnych objawów 3,4 (95% CI: 1,8; 5,3) godziny. Ogółem wartość wyjściowa oceny bólu wyniosła 5,4 (SD: 3,13). Poprawę odnotowano już po pierwszej godzinie od zastosowania ikatybantu (-3,0 [SD: 2,68]). Ból stopniowo zmniejszał się do czwartej godziny po podaniu leku, gdy jego nasilenie w skali FPS-R osiągnęło 0,8 (SD: 1,64). W kolejnych pomiarach nasilenie bólu utrzymywało się w zakresie 0,9-1,4 w skali FPS-R. Wyniki były podobne w podgrupach dzieci oraz młodzieży (definiowanych na podstawie wyniku skali Tannera).

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019* mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów bólu według skali FPS-R (ocena dla 8 chorych) wyniosła 1,1 (95% CI: 1,0; 2,1) godziny po podaniu drugiej dawki leku, oraz 1,0 (95% CI: 1,0; 1,2) godzinę po podaniu 3 dawki.

### Ocena bólu u pacjentów w wieku < 4 lat

Wśród dzieci do oceny objawów bólu użyto skali FLACC. Ocenę wykonano u 2 pacjentów. U jednego z nich wyjściowo oceniono ból na 0 i wykluczono go z analizy czasu do zmniejszenia nasilenia objawów bólu. Dla drugiego z pacjentów w wieku < 4 lata czas do zmniejszenia nasilenia objawów bólu i czas do minimalnych objawów bólu wyniosły 1 godzinę.

### Czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej

Żaden z pacjentów włączonych do analizy skuteczności ikatybantu nie wymagał terapii ratunkowej w ciągu 48 godzin od podania ikatybantu. Terapii ratunkowej wymagał jeden pacjent z grupy młodzieży z populacji bezpieczeństwa, u którego ostry napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wystąpił 6 godzin po podaniu ikatybantu (który zastosowano bez wystąpienia napadu) – otrzymał on osoczopochodny inhibitor C1-esterazy. Napad ten zaklasyfikowano jako zdarzenie niepożądane o umiarkowanym nasileniu.

## Bezpieczeństwo

Ogółem w badaniu *Farkas 2017* odnotowano 32 zdarzenia niepożądane w okresie trwania leczenia, które wystąpiły łącznie u 9 (28,1%) spośród 32 pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa. Do najczęstszych należały zdarzenia: żołądkowo-jelitowe – 9 zdarzeń u 3 (9,4%) pacjentów i związane z układem ner-

wowym – 4 zdarzenia u 3 (9,4%) pacjentów. Wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia miały charakter łagodny do umiarkowanego – nie odnotowano zdarzeń o poważnym nasileniu (*severe*), a także ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Żadne z TEAE nie prowadziło do przerwania udziału w badaniu bądź zgonu. Reakcje w miejscu podania leku były częste – wystąpiły łącznie u 90,6% populacji bezpieczeństwa. Do najczęstszych należały: rumień (u 84,4% pacjentów) i obrzęk (u 68,8% chorych). U 2 (6,3%) pacjentów po podaniu ikatybantu wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu podania leku – u obu wystąpił rumień, odnotowano również pojedyncze przypadki ciężkiego obrzęku, ciężkiego uczucia pieczenia i ciężkiego uczucia ciepła.

Autorzy badania *Farkas 2017* przedstawili również wyniki analizy bezpieczeństwa osobno dla podgrup dzieci oraz młodzieży, wyróżnionych względem kryteriów Tannera. Zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 2 (18,2%) dzieci, zdarzeń tych było ogółem dziewięć. W żadnej z opisanych kategorii liczba zdarzeń nie przekroczyła dwóch. Większy odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem stwierdzono u młodzieży – u 7 (33,3%) pacjentów wystąpiły łącznie 23 zdarzenia. Najczęstsze były zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (których nie odnotowano w populacji dzieci) – było ich dziewięć, wystąpiły u 3 (14,3%) pacjentów. Liczba zdarzeń niepożądanych w pozostałych kategoriach nie przekraczała dwóch. Reakcje w miejscu podania ikatybantu były częste w obu grupach wyróżnionych względem kryteriów Tannera (dzieci oraz młodzieży) – wystąpiły u 81,8% dzieci i 95,2% młodzieży. W obu populacjach najczęstsze były rumień (u 81,8% dzieci i 85,7% u młodzieży) oraz obrzęk (u 63,6% dzieci i 71,4% młodzieży). U dzieci nie wystąpiła żadna ciężka reakcja w

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

miejscu wstrzyknięcia leku. Ciężkie reakcje w miejscu podania leku odnotowano u 2 pacjentów z grupy młodzieży (w tym ciężki rumień u obydwu z nich).

### **Ikatybant (Firazyr) – badanie IOS (doniesienie Andresen 2019)**

W doniesieniu konferencyjnym *Andresen 2019* przedstawiono wstępne wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ikatybantu w populacji pediatrycznej, w ramach prospektywnego badania obserwacyjnego monitorującego stosowanie ikatybantu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – IOS (ang. *icatibant outcome survey*, NCT01034969). Przedstawione wyniki dotyczyły populacji pediatrycznej z 6 krajów, z okresu obserwacji od lipca 2009 roku do lutego 2018 roku. W ocenie uwzględniono dane dla 23 chorych, którzy w momencie uwzględnienia w rejestrze mieli < 18 lat - spośród nich, w okresie obserwacji ikatybant otrzymało 8 pacjentów. Mediana wieku w tej kohorcie wynosiła 17 (zakres 8,7-17,9) lat, a 62,5% stanowili pacjenci płci żeńskiej. U wszystkich chorych uwzględnionych w opisywanej kohorcie występował HAE typu I. W doniesieniu konferencyjnym nie przedstawiono charakterystyki leczonych napadów, nie podano również informacji odnośnie napadów zagrażających życiu - ocena dotyczyła więc ogólnie jakichkolwiek napadów.

Mediana czasu pomiędzy pojawieniem się objawów napadu a zastosowaniem ikatybantu (n = 6 chorych, 32 napady) wynosiła 2 (zakres: 0,5-21,0) godziny. Z kolei mediana czasu do ustępowania objawów napadu dla leczonych chorych (n = 6 chorych, 7 napadów) wyniosła 10 (zakres: 4,5-21,8) godzin. Mediana czasu trwania napadu (n = 6 chorych, 6 napadów) wyniosła 16 (zakres: 5,0; 38,0) godzin.

W badaniu odnotowano ogółem 9 zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów, w tym 5 ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń u 2 pacjentów: ból brzucha i 3 ciążę u 1 pacjentki (ciążę wystąpiły w wieku 17,5 lat, 18,1 lat oraz 18,6 lat) oraz ekstrakcja zęba u 1 pacjenta. Ogółem, odnotowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny do umiarkowanego i żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem.

### **Ikatybant (Firazyr) vs osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i rekombinowany inhibitor C1-esterazy (Ruconest)**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ikatybant z wybranymi komparatorami, a z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu po stronie ikatybantu – nie było możliwe przeprowadzenie ewentualnego porównania pośredniego przez wspólny komparator. Zidentyfikowano jednak badania oceniające wybrane komparatory w populacji pediatrycznej, i wyniki tych badań zestawiono z wynikami badania *Farkas 2017*.

Odnaleziono 5 publikacji opisujących badania dotyczące preparatu Berinert (*IMPACT1/2* [publikacja *Schneider 2013*], *Busse 2017*, *Farkas 2013*, *Farkas 2002*, *Kreuz 2012*) i 2 publikacje, w których przedstawiono wyniki badań oceniających preparat Ruconest (*Baker 2017*, *Reshef 2019*), jednak ze względu na niezgodność dawkowania interwencji w odniesieniu do ChPL, badania *Busse 2017*, *Farkas 2013*, *Farkas 2002*, *Kreuz 2012* zostały wykluczone z dalszej analizy. Odnalezione publikacje prezentowały wyniki w populacji pediatrycznej – analiza *Reshef 2019* była w założeniu ukierunkowana na taką ocenę, natomiast w przypadku publikacji *Schneider 2013* przedstawiono dodatkową analizę

#### **Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



podgrupy pediatrycznej z większego badania, obejmującego pacjentów pediatrycznych i dorosłych (badanie RCT *IMPACT1* oraz jego faza wydłużona *IMPACT2*); podobnie w publikacji *Baker 2017* opisano analizę *post-hoc* w populacji pediatrycznej dla kilku badań dotyczących preparatu Ruconest.

Wszystkie badania uwzględniały pacjentów poniżej 18 roku życia. W niektórych przeważała młodzież: w próbie *IMPACT1/2* uwzględniono chorych w wieku 6-17 lat, ale mediana wieku wyniosła 16 lat, natomiast w próbie *Baker 2017* – chorych w wieku 14-17 lat (średnia 16,1 lat). Z kolei w badaniu *Reshef 2019* uwzględniono dzieci w wieku 2-13 lat (średnia 8,2 lat). W pozostałych próbach średnia/mediana wieku wynosiła około 12-14 lat. Populacje uwzględnione w badaniach nie były zbyt liczne i obejmowały od 15 i 16 pacjentów odpowiednio w próbach *IMPACT1/2* oraz *Baker 2017*, do 32 chorych w próbie *Farkas 2017*.

Ogółem, w badaniach *Farkas 2017* oraz *IMPACT 1* oceniono skuteczność leczenia pojedynczego napadu obrzęku, natomiast w pozostałych badaniach ocenie poddano leczenie większej liczby napadów: w próbie *IMPACT 2* leczono ogółem 115 napadów, w *Baker 2017* leczono 50 napadów, natomiast w *Reshef 2019* – 73 napady. W próbie *Farkas 2017* oraz w pozostałych badaniach nie wyróżniono osobno wyników dla napadów zagrażających życiu (tzn. obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną), więc nie było możliwości oceny efektywności leczenia tego typu napadów, a oceniono jedynie ogólną skuteczność w leczeniu jakichkolwiek ciężkich napadów. Zaznaczyć przy tym należy, że w badaniu *Farkas 2017* nie odnotowano żadnego przypadku napadu krtaniowego, natomiast napad brzuszny odnotowano u 5 (22,7%) chorych, a u jednego (4,5%) był to

napad skórno-brzusny. Podobnie jak w badaniu *Farkas 2017*, w badaniach dla komparatorów nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z napadami zagrażającymi życiu (obejmujące gardło, krtań lub jamę brzuszną); ogółem napady brzuszne stwierdzono u 6 (66,7%) chorych z badania *IMPACT 1*, z kolei w badaniu *IMPACT 2* leczono 78 (67,8% wszystkich napadów) napadów brzusznych oraz 6 (5,2%) napadów krtaniowych, w badaniu *Baker 2017* leczono 26 (52,0%) napadów brzusznych oraz 7 (14,0%) napadów twarowo/gardłowo/krtaniowych, natomiast w próbie *Reshef 2019* leczono 39 (53,4%) napadów brzusznych oraz 5 (6,8%) napadów gardłowo/krtaniowych.

Włączone badania różnie definiowały punkty końcowe uwzględnione w analizie, co utrudnia interpretację zestawianych wyników; w badaniu *Farkas 2017* oceniającym zastosowanie ikatybantu u dzieci ocena polegała na uśrednieniu wyników oceny nasilenia dla poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali. Z kolei w próbach *Baker 2017* oraz *Reshef 2019* wyniki dla tego punktu końcowego określano przy użyciu skali VAS. W próbie *IMPACT1/2* przebieg leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi pacjenta na określone pytania. Zaznaczyć należy, że definicja stosowana w badaniu *Farkas 2017* była najbardziej złożoną w porównaniu do definicji w pozostałych badaniach. Ponadto, niektórych badaniach ustępowanie objawów było oceniane przez pacjentów (*Baker 2017*, *Reshef 2019*), a w innych przez badaczy (*Farkas 2017*). W próbie *IMPACT1/2* zaznaczono jedynie, że poprawę objawów choroby stwierdzano na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu. Również wyniki ocenianych punktów końcowych prezentowano w różny sposób (mediany z zakresem, mediany z 95% CI). Bio-

racę pod uwagę powyższej ograniczenia, zestawienie wyników badania doceniającego ikatybant z badaniami oceniającymi pozostałe preparaty może mieć jedynie charakter orientacyjny i nie pozwala na wiarygodne wnioskowanie odnośnie porównania wzajemnej efektywności tych leków.

### Skuteczność kliniczna

W badaniu *Farkas 2017*, oceniającym ikatybant, mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów pierwszego napadu wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1) godzinę. W porównaniu do wyników badań oceniających preparat Ruconest, mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów pierwszego napadu obrzęku w badaniu *Baker 2017* była niższa niż ta obserwowana dla ikatybantu: 0,62 (95% CI: 0,52; 1,00), natomiast w drugim badaniu (*Reshef 2019*) mediana ta była bardzo zbliżona do wyniku badania dla ikatybantu: 1,00 (95% CI: 1,00; 1,08) godzina. Różnice mogły wynikać z różnego wieku ocenianych pacjentów – w publikacji *Baker 2017* uwzględniono głównie młodzież (średnio 16 lat), podczas gdy w próbie *Reshef 2019* uwzględniono młodszych pacjentów, o średnim wieku 8 lat, a więc grupę bardziej zbliżoną do dzieci ocenianych w badaniu *Farkas 2017*, gdzie średnia wieku wynosiła 12 lat. Należy pamiętać również, że definicje zmniejszenia nasilenia objawów różniły się pomiędzy analizowanymi badaniami, co również w znacznym stopniu utrudnia bezpośrednie odniesienie do siebie uzyskanych wyników.

Porównanie ikatybantu i preparatu Berinert było utrudnione z uwagi na sposób prezentacji danych – w próbie *IMPACT1/2* przedstawiono mediany wraz z zakresem. Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku w badaniu *IMPACT1* wynosiła 0,42 godziny

(zakres: 0,17-24,00), a więc wartość ta była niższa niż ta obserwowana w przypadku ikatybantu, ale należy podkreślić szeroki zakres obserwowanych wyników oraz fakt, że definicje zmniejszenia nasilenia różniły się nieco pomiędzy analizowanymi badaniami, co utrudnia wnioskowanie o wzajemnej relacji obserwowanych wyników. W fazie wydłużonej tego badania (*IMPACT2*) obserwowana mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów również była niższa niż w próbie dla ikatybantu i wynosiła 0,49 (zakres: 0,24-1,65) godziny.

Mediana czasu do minimalnych objawów napadu w badaniu *Farkas 2017* była przedstawiana w postaci mediany wraz z przedziałem ufności, i wyniosła dla ikatybantu 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny. Analogiczny punkt końcowy oceniono jedynie w próbach oceniających preparat Ruconest: w badaniu *Baker 2017* mediana czasu do zaobserwowania minimalnych objawów pierwszego napadu obrzęku wyniosła 1,93 (95% CI: 1,00; 2,35) godziny, natomiast w badaniu *Reshef 2019* wyniosła 2,04 (95% CI: 2,00; 2,10) godziny – w obu badaniach wartości były więc około 2-krotnie wyższe niż ta obserwowana w badaniu z ikatybantem.

### Bezpieczeństwo

W badaniu oceniającym ikatybant, zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia stwierdzono u 28,1% pacjentów, co stanowiło większy odsetek w porównaniu do AEs raportowanych podczas leczenia w badaniu *IMPACT1* oceniającym preparat Berinert (14,3%) i nieco mniejszy w *IMPACT2* (33,3%), czyli fazie wydłużonej badania *IMPACT1*. Z kolei w badaniach oceniających Ruconest, odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi był wyższy niż w badaniu oceniającym ikatybant: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 37,5%

pacjentów w próbie *Baker 2017* oraz u 55,0% chorych w badaniu *Reshef 2019*.

Należy jednak podkreślić, że w przypadku ikatybantu (*Farkas 2017*), odsetek zdarzeń niepożądanych, które mogły być związane z podawanym lekiem, był najmniejszy w porównaniu z pozostałymi badaniami – wystąpiły one u 3,1% chorych. W badaniu *IMPACT1/2* (oceniającym Berinert) takie AEs odnotowano u 14,3% pacjentów w fazie 1 i u 33,3% w fazie OLE, a w próbach oceniających preparat Ruconest u 6,3% pacjentów pediatrycznych w badaniu *Baker 2017* oraz u 10% w próbie *Reshef 2019*. Należy równocześnie mieć na uwadze bardzo małe liczebności chorych, u których stwierdzano zdarzenia niepożądane mogące być związane z podawanym leczeniem – w większości badań były to pojedyncze przypadki. W badaniu oceniającym ikatybant nie raportowano żadnych ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych – podobnie, w żadnym z ocenianych badań dla komparatorów nie odnotowano takich zdarzeń. Również w żadnej z ocenianych prób nie odnotowano AEs prowadzących do zakończenia udziału pacjenta w badaniu.

W badaniu *Farkas 2017* reakcje w miejscu podania leku wystąpiły u 90,6% pacjentów. W pozostałych publikacjach autorzy nie przedstawili informacji na temat AEs w miejscu podania, ciężko więc o porównanie częstości występowania takich zdarzeń w odniesieniu do porównywanych interwencji. Ikatybant jest preparatem podawanym podskórnie, co może mieć wpływ na rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych. Warto zaznaczyć, że wszystkie reakcje w miejscu podania, raportowane w *Farkas 2017*, miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

## Wnioski końcowe

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Choroba ta zaliczana jest do grona chorób rzadkich, a jej rozpoznanie wciąż stanowi wyzwanie dla lekarzy i jest często opóźnione z uwagi na nietypowe objawy czy brak wywiadu rodzinnego. W związku z rzadkością występowania dane kliniczne dotyczące efektywności leków stosowanych w tej jednostce chorobowej są mocno ograniczone z powodu małej liczebności populacji dostępnej do włączenia do badań.

Aktualnie w polskich warunkach finansowane są trzy preparaty: Firazyr, Berinert oraz Ruconest w zawężonym względem wskazań rejestracyjnych wskazaniu – w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów HAE. Niemniej jedynie dwa ostatnie objęte są refundacją w leczeniu dzieci i młodzieży (oba preparaty są produktami podawanymi dożylnie), natomiast Firazyr (preparat syntetyczny podawany podskórnie) jest refundowany jedynie w populacji dorosłych. Wciąż niezaspokojoną potrzebą pacjentów pediatrycznych są więc skuteczne technologie lekowe objęte finansowaniem, które mogą być samodzielnie i w sposób łatwy stosowane w warunkach domowych umożliwiając poprawę jakości życia zarówno dzieci i młodzieży, jak i komfort ich opiekunów.

Produkt leczniczy Firazyr (ikatybant) należy do selektywnych, kompetycyjnych antagonistów receptora bradykininy typu 2, prowadząc do zmniejszenia efektów działania bradykininy, będącej kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych HAE. Preparat podawany jest podskórnie w dawkach zależnych od przedziałów masy ciała w postaci jednego wstrzyk-

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



nięcia na jeden napad choroby. Firazyr jest rekomendowany do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE u dzieci przez wiele towarzystw naukowych. Jak wspomniano, Firazyr jest lekiem syntetycznym, zatem jego produkcja nie jest uzależniona od dostępności osocza, co może wpływać na zapewnienie ciągłości dostępu do leku dla polskich pacjentów z HAE (w przeszłości w polskich warunkach zdarzały się przerwy w dostępności leków osoczopochodnych).

Ikatybant jest skutecznym lekiem w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznej, o skuteczności zbliżonej do preparatów Berinert oraz Ruconest. Niewątpliwą przewagą tego leku nad wymienionymi komparatorami jest sposób podania (wstrzyknięcie podskórne zamiast wlewu), co może mieć szczególne znaczenie w przypadku konieczności szybkiego podania leku w warunkach domowych u dzieci. Lek jest bezpieczną opcją terapeutyczną, a obserwowane w badaniu zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny oraz przejściowy i w większości nie były związane ze stosowaniem leku.

Poszerzenie o ikatybant dostępnych produktów w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci i młodzieży z dziedzicznym obrzękiem umożliwi im dostęp do nowoczesnej i wygodnej w stosowaniu opcji terapeutycznej.

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Choroba ta jest zaliczana do grona chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierocznego na terenie UE w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*EMA 2003*).

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., D.S.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 4.08.2020 r.):

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting – World Allergy Organization International Scientific Congress (AAAAI/WAO Joint Congress) – 2018 rok;*
- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting (AAAAI) – lata 2016-2017 oraz 2019-2020;*
- *American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); lata 2017-2019*
- *Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI Congress) – lata 2016-2019;*
- *World Allergy Congress (WAC) – rok 2016;*
- *Eastern Allergy Conference (EAC) – lata 2016-2019;*
- *Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI) annual meeting – lata 2017-2019;*
- *HAEI (HAE international) 11<sup>th</sup> C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop – rok 2017 i 2019;*

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwa-

nia, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	icatibant[all]
2	firazyr[tw]
3	human[tiab]
4	"plasma derived"[all]
5	concentrate[all]
6	recombinant[all]
7	(#3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	"c1 inhibitor"[all]
9	C1 esterase inhibitor[all]
10	"C1-INH"[tw]
11	C1INH[tw]
12	(#8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#7 AND #12)
14	rhC1INH[tw]
15	(conestat alpha[all] OR conestat alfa[all])
16	ruconest[tw]
17	pdC1INH[tw]
18	berinert[tw]

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Nr	Kwerendy
19	Hereditary Angioedema[all]
20	hereditary angioneurotic edema[all]
21	(#19 OR #20)
22	#1 OR #2 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
23	#21 AND #22

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('icatibant'/exp OR 'icatibant') AND [embase]/lim
2	firazyr:de,ab,ti AND [embase]/lim
3	human:ab,ti AND [embase]/lim
4	'plasma derived' AND [embase]/lim
5	concentrate AND [embase]/lim
6	recombinant AND [embase]/lim
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
8	('c1 inhibitor'/exp OR 'c1 inhibitor') AND [embase]/lim
9	('c1 esterase inhibitor'/exp OR 'c1 esterase inhibitor') AND [embase]/lim
10	'c1-inh':de,ab,ti AND [embase]/lim
11	c1inh:de,ab,ti AND [embase]/lim
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#7 AND #12
14	'rhc1inh':de,ab,ti AND [embase]/lim
15	('conestat alpha' OR 'conestat alfa') AND [embase]/lim
16	ruconest:de,ab,ti AND [embase]/lim
17	pdclinh:de,ab,ti AND [embase]/lim
18	berinert:de,ab,ti AND [embase]/lim
19	('hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema') AND [embase]/lim
20	('hereditary angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioneurotic edema') AND [embase]/lim
21	#19 OR #20
22	#1 OR #2 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
23	#21 AND #22

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	icatibant
2	firazyr
3	human
4	"plasma derived"
5	concentrate
6	recombinant
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
8	"C1 inhibitor"
9	C1 esterase inhibitor
10	"C1-INH"
11	C1INH
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#7 AND #12
14	"conestat alpha" OR "conestat alfa"
15	rhC1INH
16	ruconest
17	pdC1INH
18	berinert
19	hereditary angioedema
20	hereditary angioneurotic edema
21	#19 OR #20
22	#1 OR #2 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
23	#21 AND #22

Wyszukiwanie przeprowadzono do 3 sierpnia 2020 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Firazyr 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież w wieku 2 – 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, w przypadku wystąpienia ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z innymi typami obrzęku naczynioruchowego (nie związanymi z niedoborem [tj. zmniejszeniem stężenia lub aktywności] inhibitora esterazy C1)</li> <li>dopuszczano badania prowadzone w szerszej wiekowo populacji, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników w grupie dzieci i młodzieży</li> <li>dopuszczano badania ogólnie oceniające skuteczność interwencji w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, poszukując szczególnie informacji o napadach zagrażających życiu</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Firazyry (ikatybant) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ikatybant stosowany w rutynowej lub okołozabiegowej profilaktyce HAE</li> <li>ikatybant w nieprawidłowym dawkowaniu</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berinerter (pdC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL</li> <li>Ruconest (rhC1-INH) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparatory w innym niż zalecane dawkowaniu</li> <li>komparator stosowany w rutynowej lub okołozabiegowej profilaktyce HAE</li> <li>w przypadku badań jednoramiennych nie wymagano obecności komparatora</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, z ang. <i>time to onset of symptom relief</i>)</li> <li>ocena objawów według badacza</li> <li>czas do minimalnych objawów (TTMS, z ang. <i>time to minimum symptoms</i>)</li> <li>czas do początku ustępowania objawów (TTSR, z ang. <i>time to initial symptom relief</i>)</li> <li>ocena bólu – przy użyciu narzędzia FPS-R lub FLACC w zależności od wieku pacjenta</li> <li>czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej</li> <li>jakość życia</li> <li>przeżycie całkowite</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka i farmakodynamika</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych</li> <li>abstrakty doniesień konferencyjnych dla nieopublikowanych w pełnym tekście badań prezentujących wyniki oceny ikatybantu w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków</li> <li>opracowania wtórne nie będące przeglądaniami systematycznymi</li> <li>przeglądy systematyczne oceniające inne leki</li> </ul>

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	populacji pediatrycznej ■ przeglądy systematyczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo ikatybantu w leczeniu pacjentów pediatrycznych	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Ze względu na to, że jest to rzadka jednostka chorobowa, a zatem ilość dostępnych danych jest ograniczona oraz, że ocena dotyczy tylko części objętej nią populacji, tj. dzieci i młodzieży, do przeglądu systematycznego włączano badania opisujące skuteczność leku w leczeniu ostrych napadów obrzęku, poszukując szczególnie informacji o napadach zagrażających życiu (czyli wskazaniu refundacyjnym dla produktów refundowanych w populacji pediatrycznej oraz wskazaniu wnioskowanym). Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

#### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

#### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ikatybantu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Uwzględniano przeglądy systematyczne oceniające ikatybant w leczeniu populacji pediatrycznej (< 18 r.ż.). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (W.S., D.S.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (W.S., D.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jed-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

nolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2017*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 597 opracowania wtórne, które następnie analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ikatybantu stosowanego w populacji dzieci w wieku 2 lat lub starszych i młodzieży, w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano wstępnie 19 publikacji, natomiast ostatecznie zidentyfikowane zostały 2 publikacje, spełniające powyższe kryteria: *Longhurst 2017* oraz *Pancholy 2019*. Przyczyny wykluczenia pozostałych 17 publikacji analizowanych w pełnym tekście przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Publikacja *Longhurst 2017* była monografią, w której dokonano przekrojowo oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w leczeniu napadów u pacjentów z HAE (w tym ikatybantu), omawianych na konferencji grupy HAWK (ang. *Hereditary Angioedema International Working Group*), która odbyła się we wrześniu 2016 roku. Autor określił opracowanie jako przegląd systematyczny, jednak nie zawarł szczegółowych informacji dotyczących przeszukiwanych baz danych.

W przeglądzie *Pancholy 2019* przeprowadzono ocenę oraz krótką charakterystykę leków dostępnych w leczeniu HAE u pacjentów pediatrycznych, w tym również ikatybantu.

Włączone do raportu przeglądy nie zawierały metaanalizy, przedstawiały wyłącznie zestawienie wyników. Wobec powyższego, w ocenie jakości badania zawarto:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.

Jakość włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę jakości przeglądów bez metaanalizy:

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądu bez metaanalizy.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Longhurst 2017</i>	–	–	–	–	–	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>
<i>Pancholy 2019</i>	–	–	+/-	–	–	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>

Włączone do niniejszej analizy przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w dokumencie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych opracowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej ikatybantu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Longhurst 2017</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w terapii HAE omawianych na konferencji grupy HAWK, w tym ikatybantu</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd. <u>Konflikt interesów:</u> autor zgłosił konflikt interesów – wykonywał zlecenia dla firm: BioCryst, CSL Behring, Pharming, Shire (Dyax)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> autor określił przegląd jako systematycznie, ale nie podano informacji odnośnie przeszukiwanych baz danych i nie podano informacji o stosowaniu restrykcji.</li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> nie definiowano z góry; uwzględniono badania oceniające ikatybant, C1-INH (Berinert), nanofiltrowany inhibitor esterazy C1 (C1-INH, Cinryze), rekombinowany C1-INH (Ruconest), inhibitor kalikreiny (Ecalantide)</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> nie definiowano z góry, uwzględniono badania oceniające dorosłych i dzieci; wyszczególniono wyniki dla dzieci z HAE</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> nie definiowano z góry</li> </ul>	<p>Do analizy ikatybantu włączono jedną próbę kliniczną <i>Farkas 2017</i>, w której skupiono się na ocenie efektywności klinicznej ikatybantu w leczeniu HAE u pacjentów pediatrycznych</p>	<p>Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR): 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1) godz.</p> <p>Mediana czasu do zmniejszenia objawów do minimalnych (TTMS): 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0) godz.</p> <p>U wszystkich pacjentów objawy napadu HAE zaczęły ustępować w ciągu 4 godz.</p> <p>Pomimo powszechnych reakcji w miejscu podania leku, ikatybant był dobrze tolerowany</p>	<p>Terapia ikatybantem w leczeniu ostrych napadów HAE u dzieci była skuteczna</p> <p>Pomimo występujących w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych w postaci reakcji w miejscu podania, lek był dobrze tolerowany</p>
<p><b>Pancholy 2019</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w terapii HAE, w tym ikatybantu</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Przegląd systematyczny:</u> przeglądano bazy danych <i>PubMed</i> oraz <i>Ovid MEDLINE</i>. Nie podano informacji o stosowaniu restrykcji.</li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> nie definiowano z góry</li> </ul>	<p>Do analizy ikatybantu włączono jedną próbę kliniczną <i>Farkas 2017</i>, w której skupiono się na ocenie efektywności klinicznej ikatybantu w leczeniu HAE u pacjentów</p>	<p>Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 1 godzinę. Najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu</p>	<p>Terapia ikatybantem w leczeniu ostrych napadów HAE u dzieci wykazała oczekiwaną skuteczność.</p> <p>Wśród najczęściej</p>

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Konflikt interesów</u>: jeden z autorów zgłosił konflikt interesów – wykonywanie prac dla firm CSL Behring, Takeda, Grifols, Pharming, Biocryst, oraz zasiadanie w radzie doradczej <i>Hereditary Association of America</i> oraz AAAAI (<i>American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology</i>)</p>	<p>wano z góry; opisano badania opisujące ikatybant, nanofiltrowany inhibitor esterazy C1 (C1-INH, Cinryze), C1-INH (Berinert), rekombinowany C1-INH (Ruconest), stosowany podskórnie C1-INH (Hae-garda), inhibitor kalikreiny (Ecallantide), lanadelumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Populacja</u>: dzieci z HAE</li> <li>▪ <u>Rodzaj badania</u>: nie precyzowano, uwzględniono badania II i III fazy</li> </ul>	tów pediatrycznych	podania	odnotowanych zdarzeń niepożądanych raportowano reakcje w miejscu podania

Powyższe badania wtórne potwierdziły czułość strategii wyszukiwania w niniejszym opracowaniu. W ramach przeglądów *Longhurst 2017* oraz *Pancholy 2019*, wśród uwzględnionych publikacji zidentyfikowano tylko jedną opisującą badanie, w którym oceniano ikatybant stosowany w populacji pediatrycznej: *Farkas 2017*, przedstawiającą wyniki prospektywnego badania III fazy. Próba ta została również zidentyfikowana i opisana w ramach niniejszego raportu. W obu przeglądach opisano wyniki odnalezionego badania – ogółem, mediana czasu do ustąpienia objawów napadu wynosiła 1 godzinę, a czasu do uzyskania minimalnych objawów – 1,1 godziny. Lek był dobrze tolerowany, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu podania. Autorzy wskazali, że lek jest skuteczną i bezpieczną opcją leczenia pacjentów pediatrycznych.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 3 sierpnia 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 3083 trafienia: 811 w Pubmed, 2051 w Embase i 221 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 711 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 2372 pozycje, spośród których 2263 wykluczono na tym etapie – 187 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 897 było doniesieniami konferencyjnymi, a 597 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 464 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 43 oceniało niewłaściwą interwencję, a 75 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 109 publikacji. Dalsza analiza tych publikacji pozwoliła na wykluczenie kolejnych 101: 78 z powodu nieodpowiedniej populacji (najczęściej brak wyróżnionej populacji pediatrycznej), 9 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 14 z uwagi na brak oceny poszukiwanych punktów końcowych. Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji na tym etapie analizy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 8 publikacji, w tym:

- 1 publikację (*Farkas 2017*) opisującą badanie dotyczące ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci;
- 5 publikacji opisujących 5 badań dotyczących komparatora – preparatu Berinert: *Busse 2017*, *Schneider 2013* (badanie *IMPACT1/2*), *Farkas 2002*, *Farkas 2013*, oraz *Kreuz 2012*;
- 2 publikacje oceniające 2 badania dotyczące komparatora – preparatu Ruconest: *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*.

Dodatkowo, w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych, zidentyfikowano 3, które włączono do niniejszej analizy: *Andresen 2019*, *Farkas 2019* oraz *Kessel 2019*. Doniesienia *Farkas 2019* oraz *Kessel 2019* przedstawiały dodatkowe analizy do badania *Farkas 2017*, natomiast doniesienie *Andresen 2019* przedstawiało wyniki obecnie prowadzonego badania obserwacyjnego IOS (ang. *icatibant outcome survey*) dla ikatybantu w populacji pediatrycznej.

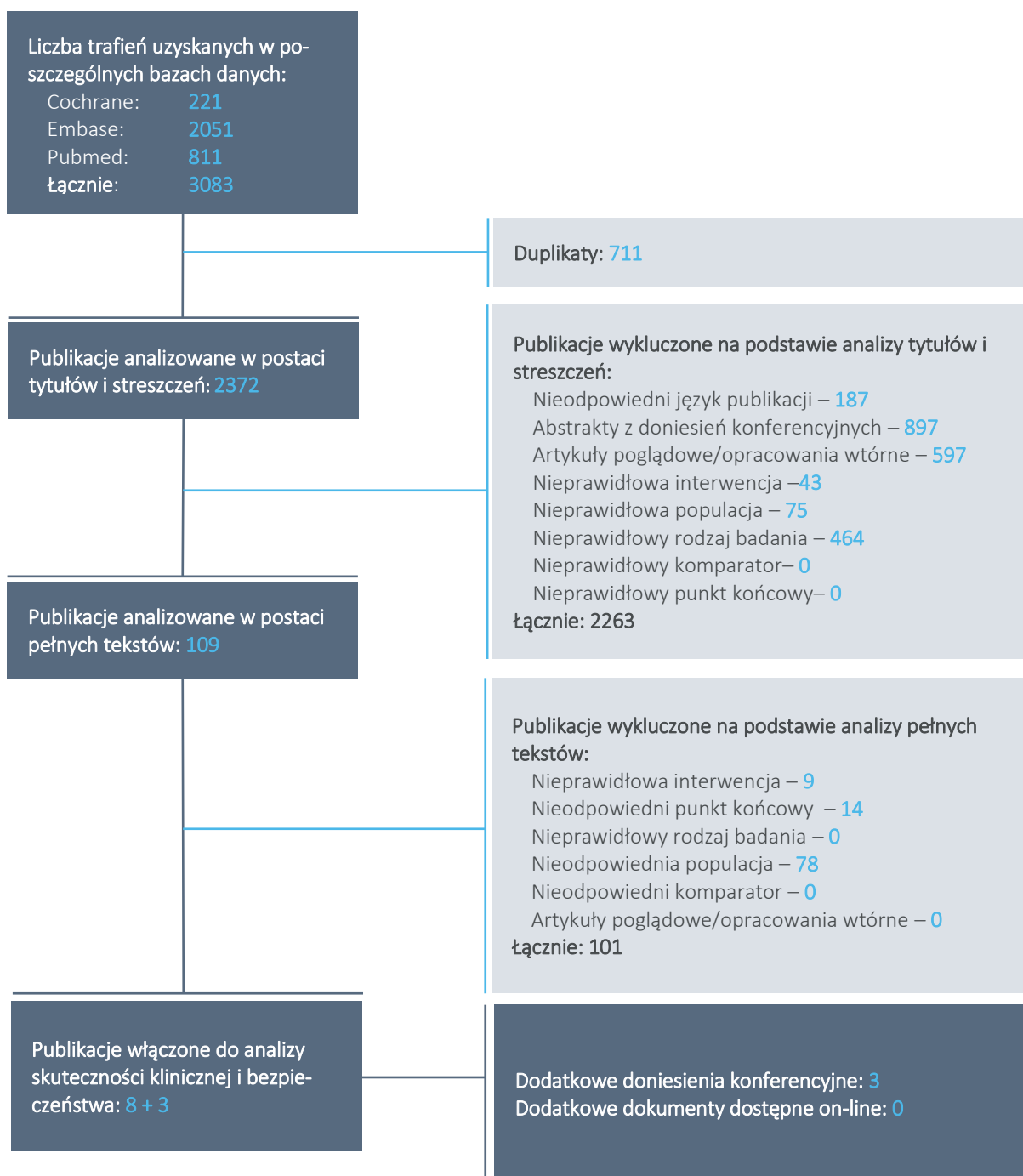
Zidentyfikowano również doniesienie *Farkas 2017a*, w ramach którego autorzy zestawili wyniki oceny bezpieczeństwa ikatybantu oraz preparatów C1-INH w populacji pediatrycznej (< 18 lat). Dane odno-

śnie ikatybantu pochodziły z badania *Farkas 2017* oraz z prowadzonego obecnie badania obserwacyjnego dla ikatybantu IOS (ang. *icatibant outcome survey*, NCT01034969), natomiast dane dla preparatów C1-INH pochodziły w sumie z 6 badań klinicznych, przy czym dane odnośnie podania leku w leczeniu ostrego napadu (w doniesieniu prezentowano również bezpieczeństwo profilaktyki rutynowej oraz okołozabiegowego stosowania preparatów C1-INH, a więc schematów nie ocenianych w ramach niniejszej analizy) pochodziły z 3 prób klinicznych (NCT01095510, NCT00289211, NCT00438815). Ponieważ jednak te trzy badania dotyczyły preparatu Cinryze, nie uwzględnianego w niniejszej analizie jako komparator (brak refundacji), ostatecznie nie przedstawiono ich wyników. Ponadto, doniesienie przedstawiało te same wyniki odnośnie oceny bezpieczeństwa co badanie *Farkas 2017*, natomiast wyniki badania IOS były wczesne – bardziej aktualne odnaleziono w doniesieniu *Andresen 2019*. W związku z tym, ostatecznie doniesienia *Farkas 2017a* nie uwzględniono w niniejszej analizie.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.



Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 3 sierpnia 2020 roku.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

## 5 Ikatybant (Firazyr) – badanie *Farkas 2017*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań z randomizacją, oceniających zastosowanie ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego u dzieci i młodzieży. Odnaleziono natomiast 1 badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w populacji zbliżonej do docelowej: *Farkas 2017* (opisane w publikacji *Farkas 2017*). Przy opisie korzystano również z dodatkowych materiałów – protokół wraz ze zmianami, plan analizy statystycznej (*Farkas 2017 Statistical Analysis Plan*) – zamieszczonych w serwisie *clinicaltrials.gov* (NCT 0138665). Dodatkowo, zidentyfikowano doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe analizy – *Farkas 2019* (wyniki analizy *post-hoc*, w której oceniano podgrupę chorych z napadami leczonymi przez opiekunów dzieci, a nie przez wykwalifikowany personel medyczny i rozpatrywano wpływ czasu do podania ikatybantu na skuteczność leczenia) oraz *Kessel 2019* (wyniki wśród chorych otrzymujących ikatybant w leczeniu kolejnych napadów HAE, czyli wśród pacjentów otrzymujących kolejne dawki leku w przypadku kolejnych napadów, maksymalnie do 3).

### 5.1 Opis metodyki badania *Farkas 2017*

Badanie *Farkas 2017* było wieloośrodkową, niezaślepioną jednoramienną próbą fazy III, w której pacjenci pediatryczni (2-17 lat) otrzymywali pojedynczą dawkę ikatybantu w ciągu 12 godzin od wystąpienia ostrego napadu choroby (część młodzieży w trakcie/po pokwitaniu otrzymała ikatybant bez obecności napadu HAE celem szerszej analizy bezpieczeństwa oraz oceny farmakokinetyki).

Protokół badania został opublikowany 14 czerwca 2011 roku (*Farkas 2017 Protocol*). Oryginalny protokół był potem czterokrotnie modyfikowany. Pierwszą poprawkę wprowadzono 5 sierpnia 2011 r. (*Farkas 2017 Protocol Amendment 1*), gdzie odniesiono się do rekomendacji EMA/PDCO (z ang. *European Medicines Agency/Pediatric Committee*) z 15 lipca 2011 r. Dodano m.in. badanie elektrokardiograficzne do oceny bezpieczeństwa oraz wprowadzono ocenę bólu u dzieci w wieku < 4 lat (skala FLACC). Ponadto, dodano korekty dla klaryfikacji tekstu oraz zmodyfikowano harmonogram postępowania w badaniu. Drugą poprawkę do protokołu opublikowano 6 marca 2012 r. (*Farkas 2017 Protocol Amendment 2*) w odniesieniu do informacji uzyskanych od badaczy i komisji bioetycznych. Wprowadzono dalsze objaśnienia do tekstu oraz zmodyfikowano harmonogram postępowania w badaniu. Główne zmiany, to:

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- odstąpiono od określania stopnia dojrzałości w skali Tannera, zamiast tego zastosowano podział pacjentów na przedpokwitaniowych (dzieci, 1 w skali Tannera) i okołopokwitaniowych/popokwitaniowych (młodzież, 2-5 w skali Tannera). Dodano ocenę stanu dojrzałości przy skryningu do badania, a zrezygnowano z tej w dniu 90. badania;
- zredukowano czas pobierania próbek krwi do badań z 8 do 6 godzin. Ponadto, dodano termin pobrania ok. 8. dnia badania;
- dodano ocenę cyklu miesięczkowego w trakcie badania w celu interpretacji badań żeńskich hormonów płciowych.

Trzecią poprawkę opublikowano 19 czerwca 2013 r. (*Farkas 2017 Protocol Amendment 3*) w celu ułatwienia rekrutacji pacjentów pediatrycznych. Zmodyfikowano założenia dotyczące liczebności badanych pacjentów oraz wprowadzono możliwość leczenia ikatybantem ostrych napadów choroby następujących co najmniej 7 dni po poprzednim podaniu leku (nie włączono tego jednak do planu analizy pediatrycznej). Ostatnią, czwartą poprawkę wprowadzono 18 marca 2016 r. (*Farkas 2017 Protocol Amendment 4*) z przyczyn podobnych, jak w przypadku trzeciej poprawki. Określono m. in. osobę mogącą podawać ikatybant (personel badawczy, wykwalifikowany personel w domu pacjenta lub rodzic/opiekun prawny/opiekun faktyczny albo sam pacjent pod nadzorem rodzica/opiekuna prawnego/opiekuna faktycznego) oraz skrócono okres obserwacji dla kolejnych napadów do min. 2 godzin.

Szczegóły dotyczące metodyki opisywanego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *Farkas 2017*.

Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMI <sup>†</sup>	Punktacja w skali NICE	Ocena mocy badania	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Prospektywne jedno-ramienne badanie fazy III bez zaślepienia	IVA	7/8	nie <sup>§</sup>	analiza skuteczności <sup>^</sup> : 22 pacjentów analiza bezpieczeństwa <sup>&amp;</sup> : populacja bezpieczeństwa (32 pacjentów)	wieloośrodkowe (27 ośrodków)	Shire Orphan Therapies LLC

<sup>§</sup> rozmiar próby został określony na podstawie konsultacji z ekspertami w danej dziedzinie oraz agencjami regulacyjnymi, nie był on podyktowany założeniami dotyczącymi spodziewanego efektu klinicznego;

<sup>^</sup> analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, u których wystąpił ostry napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;

<sup>&</sup> analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu w trakcie badania (stanowili ją wszyscy pacjenci włączeni do badania).

W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zmniejszenia nasilenia objawów (ang. *time to onset of symptom*

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

*relief*, TOSR) w złożonej ocenie objawów przez badacza. Oceniano również inne wskaźniki odpowiedzi na leczenie objawów, redukcję dolegliwości bólowych (oddzielnie u dzieci w wieku  $\geq 4$  lat i  $< 4$  lat) oraz bezpieczeństwo i parametry farmakokinetyczne ikatybantu. Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w dalszej części raportu (rozdział dotyczący oceny skuteczności klinicznej, 5.4).

Jakość badania oceniano na 7/8 punktów skali NICE. Odjęto jeden punkt za brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

Rozmiar próby nie był podyktowany założeniami dotyczącymi spodziewanego efektu klinicznego i mocy badania, został on określony na 30 pacjentów na podstawie konsultacji z ekspertami w danej dziedzinie oraz agencjami regulacyjnymi. Planowano, by do badania włączyć co najmniej 10 dzieci przedpokwitaniowych oraz 20 okołopokwitaniowych lub popokwitaniowych. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji pacjentów, u których wystąpił ostry napad dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych. Do analizy punktów końcowych określanych przez czas do wystąpienia danego zdarzenia użyto metody Kaplana-Meiera. Zaplanowano analizę *interim* po zrekrutowaniu do badania co najmniej 10 dzieci przedpokwitaniowych oraz 20 okołopokwitaniowych lub popokwitaniowych. Pacjenci byli ściśle monitorowani przez co najmniej 6-8 godz. po podaniu ikatybantu. Dodatkowa ocena następowała telefonicznie po 24 i 28 godzinach od podania leku, zaplanowano również ocenę w placówce w dniu 8. i 90. po wstrzyknięciu ikatybantu. Nie podano informacji dotyczących przepływu pacjentów, jednak w poszczególnych punktach czasowych liczba ocenianych pacjentów zmieniała się (podane np. dla analizy bólu w skali FPS-R, rozdział 5.4.2).

## 5.2 Charakterystyka populacji badania

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Farkas 2017* włączano pacjentów w wieku od 2 do 17 lat włącznie, u których potwierdzono rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych typu I lub II (diagnozę potwierdzano w centralnym laboratorium), bez ograniczania lokalizacji występowania napadów. Wykluczano pacjentów z innymi typami obrzęku naczyń ruchomych, chorych z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami kardiologicznymi oraz stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny, androgeny lub antykoncepcję hormonalną oraz produkty badane w określonym okresie przed badaniem. Kryterium wykluczenia były również fizyczne przyczyny uniemożliwiające ocenę stanu dojrzałości.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w badaniu *Farkas 2017* przedstawiono w tabeli poniżej.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 8 Kryteria selekcji pacjentów do badania *Farkas 2017*.

Kryteria
<b>Kryteria włączenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 2 do &lt; 18 lat (od dnia 2 urodzin do dnia przed 18 urodzinami) – chorzy byli kategoryzowani względem dojrzałości płciowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie dzieci przed okresem dojrzewania oraz odpowiednia część młodzieży (około- i po pokwitaniu) otrzymali ikatybant w momencie wystąpienia napadu HAE;</li> <li>pozostała część młodzieży w trakcie/po pokwitaniu otrzymała ikatybant bez obecności napadu HAE celem szerszej analizy bezpieczeństwa oraz oceny farmakokinetyki</li> </ul> </li> <li>udokumentowana diagnoza dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, potwierdzona przez laboratorium centralne przez stwierdzenie niedoboru lub zaburzeń czynności C1-INH (stężenie poniżej dolnej granicy normy, lub czynność C1-INH &lt; 50% normy)</li> <li>wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu przez rodzica lub prawnego opiekuna</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie obrzęku naczynioruchowego innego niż dziedziczny typu I/II</li> <li>uczestnictwo w innym badaniu klinicznym zakładającym stosowanie eksperymentalnego produktu (lek lub urządzenie) w ciągu 30 dni przed badaniem, lub w jakimkolwiek czasie w trakcie jego trwania</li> <li>jakikolwiek czynniki mogące wpływać na stosowanie się pacjentów do protokołu badania lub zaburzać uzyskane wyniki</li> <li>wrodzone lub nabyte zaburzenia kardiologiczne, istotnie wpływające na czynność serca</li> <li>stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w ciągu 7 dni przed podaniem ikatybantu oraz antykoncepcji hormonalnej lub androgenów (np. stanazolol, danazol, oksandrolon, metyltestosteron, testosteron) w ciągu 90 dni przed podaniem ikatybantu</li> <li>ciąża, karmienie piersią</li> <li>fizyczne przyczyny uniemożliwiające ocenę stanu dojrzałości</li> </ul>

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu *Farkas 2017*. Przedstawiono dla całej populacji badania oraz w podziale na dzieci (ocena 1 w skali Tannera) i młodzież (ocena 2-5 w skali Tannera).

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny ikatybantu; badanie *Farkas 2017*.

Charakterystyka	Cała populacja badania N = 32	Dzieci N = 11	Młodzież N = 21
Wiek podczas leczenia, średnia (SD) [lata]	12,3 (3,5)	8,6 (3,0)	14,3 (1,7 <sup>^</sup> )
Wiek podczas diagnozy, mediana (zakres) [lata]	6,3 (0,2; 14,2)	2,9 (0,6; 6,4)	8,4 (0,2; 14,2)
Płeć męska, n (%)	19 (59,4%)	6 (54,5%)	13 (61,9%)
Rasa biała, n (%)	31 (96,9%)	11 (100,0%)	20 (95,2%)

### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Charakterystyka	Cała populacja badania N = 32	Dzieci N = 11	Młodzież N = 21
BMI, średnia (SD)	21,4 (4,26)	19,5 (4,33)	22,4 (3,97)
Percentyl BMI, średnia (SD)	68,7 (31,0)	65,5 (38,8)	70,4 (27,0)
Czas od ostatniego napadu, mediana (zakres) [miesiące]	9,4 (0,6; 72,6)	4,0 (1,1; 17,5)	9,8 (0,6; 72,6)
Typ ostatniego napadu, n (%)	-	-	-
Skórny	13 (40,6%)	3 (27,3%)	10 (47,6%)
Brzuszny	10 (31,3%)	3 (27,3%)	7 (33,3%)
Skórny i brzuszny	4 (12,5%)	3 (27,3%)	1 (4,8%)
Krtaniowy	2 (6,3%)	1 (9,1%)	1 (4,8%)

<sup>^</sup> w tabeli opisującej charakterystykę pacjentów wiersz zawierający dane dotyczące wieku podczas leczenia był w artykule zduplikowany, a odchylenie standardowe dla młodzieży było rozbieżne między wierszami (1,2 i 1,7). W tabeli przyjęto wartość potwierdzoną dodatkowo w tekście publikacji (1,7).

Ogółem, w badaniu uwzględniono 32 pacjentów, którzy otrzymali ikatybant przynajmniej raz w trakcie badania i lek w ramach leczenia napadu choroby otrzymało 11 dzieci oraz 11 pacjentów kwalifikowanych jako młodzież; dodatkowo 10 chorych kwalifikowanych w grupie młodzieży otrzymało leczenie bez napadu choroby (chorzy ci zostali uwzględnieni jedynie w ocenie bezpieczeństwa).

Średnia wieku w całej populacji badania wynosiła 12,3 lat, u dzieci było to 8,6 lat, a u młodzieży 14,3 lat, przy czym diagnozę dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego stawiano u chorych we wcześniejszych latach życia (mediana 6,3 lat vs 2,9 lat vs 8,4 lat; cała populacja badania vs dzieci vs młodzież). W badaniu nieznacznie przeważali pacjenci płci męskiej (59,4% populacji badania). Większość chorych była rasy białej (96,9%). Średni percentyl BMI chorych wyniósł 68,7 (65,5 u dzieci, 70,4 u młodzieży). Mediana czasu od ostatniego napadu choroby wynosiła 9,4 miesiąca, podobna była u młodzieży (9,8 miesiąca), a u dzieci była niższa (4,0 miesiąca). Najczęstszymi typami napadów raportowanych przed badaniem były napady typu skórno-brzuszno (40,6%) lub brzuszno (31,3%). Zaznaczyć należy, że ponad 50% napadów obserwowanych wyjściowo kwalifikowało się do kategorii zagrażających życiu (ataki brzuszne i krtaniowe, łącznie 50,1% w całej ocenianej populacji), zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupach dzieci i młodzieży. W przypadku większości pacjentów (90,6%), przypadki HAE były stwierdzane w wywiadzie rodzinnym.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Leczenie w badaniu *Farkas 2017* oparte było na pojedynczym podaniu podskórnym ikatybantu w dawce 0,4 mg/kg m.c. (maks. 30 mg) przez inną osobę lub samego pacjenta w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Dozwolone było stosowanie profilaktycznej terapii z wyjątkiem atenuowanych androgenów oraz inne przewlekle przyjmowane terapie (pod warunkiem stabilnego dawkowania). Pacjenci nie mogli przyjmować innych środków mogących wpływać na przebieg napadu choroby poza inhibitorami fibrynolizy (osoczopochodny inhibitor C1-esterazy, świeżo mrożone osocze). Wyjątkiem była terapia ratunkowa ostrego napadu, w ramach której chorzy mogli przyjmować również inne leki (np. przeciwbólowe, osoczopochodny inhibitor C1-esterazy), według decyzji lekarza.

Obecnie w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Firazyru zaleca się stosowanie produktu w zależności od masy ciała, i w celu ułatwienia dawkowania przedstawiono odpowiednie dawkowanie dla określonych przedziałów masy ciała pacjentów – ale zgodnie dawka dla górnego zakresu masy ciała z danego przedziału wynosi 0,4 mg/kg masy ciała (minimalna dawka efektywna); można więc założyć, że dawkowanie stosowane w badaniu jest zgodne z zalecanym w ChPL.

Szczegóły dotyczące interwencji stosowanych w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Firazyru (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 10 Opis interwencji stosowanych w badaniu *Farkas 2017*.

Kryterium	Opis
Podawanie ikatybantu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pojedyncze podanie ikatybantu podskórnie (w okolicę brzucha) w dawce 0,4 mg/kg m.c. (maksymalna dawka: 30 mg) przez inną osobę (personel medyczny, wykwalifikowany personel w domu pacjenta, rodzica/opiekuna prawnego/opiekuna faktycznego) lub pacjenta (pod nadzorem rodzica/opiekuna prawnego/opiekuna faktycznego) w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów</li> </ul>
Dodatkowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dozwolone były inne leki przyjmowane przewlekle (poza tymi na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy) pod warunkiem, że ich dawkowanie było stabilne przez co najmniej miesiąc przed podaniem pierwszej dawki ikatybantu</li> <li>Niedozwolone były dodatkowe terapie inne niż inhibitory fibrynolizy, mogące wpływać na przebieg napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy, świeżo mrożone osocze (z wyjątkiem terapii ratunkowej)</li> <li>Dozwolona była terapia profilaktyczna dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z wyjątkiem atenuowanych androgenów</li> <li>W ramach terapii ratunkowej dozwolone były inne leki (np. leki przeciwbólowe, osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy), podawane według decyzji lekarza</li> </ul>

W ramach 3 poprawki do protokołu badania (*Farkas 2017 Protocol Amendment 3*) dopuszczono możliwość podawania ikatybantu (sumarycznie maksymalnie 3 dawki) w trakcie kolejnych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego następujących co najmniej tydzień po poprzednim podaniu leku u pacjentów z grupy młodzieży. Wyniki dla tej grupy chorych (określane jako wyniki 2 części badania) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019*.

Pacjenci byli monitorowani przez przynajmniej 6-8 godzin po podaniu leku, a kontrolne konsultacje telefoniczne wykonywano po 24 oraz 48 godzinach od podania leczenia. Po tym okresie pacjenci byli w dalszym ciągu obserwowani w kierunku oceny bezpieczeństwa i parametrów laboratoryjnych, z zaplanowanymi wizytami w 8 oraz 90 dniu po podaniu leczenia.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Farkas 2017* pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do zmniejszenia nasilenia objawów (do poprawy wyniku w złożonej ocenie objawów przez badacza o  $\geq 20\%$  od wartości początkowej). Poza tym oceniano również czas do minimalnych objawów, wartości wyników oceny objawów i ich zmiany w ocenie badacza i czas do ogólnego początku ustępowania objawów. Ponadto oceniano czas do zmniejszenia nasilenia i czas do minimalnych objawów bólu, oraz zmiany od wartości wyjściowej dla bólu – u dzieci w wieku  $\geq 4$  lat w skali FPS-R (z ang. *Faces Pain Scale – Revised*), a u dzieci młodszych w skali FLACC (z ang. *Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability*). Szczegóły obu skal podano w załączniku do niniejszego raportu – ogółem, oceniały one nasilenie bólu w skali od 0 do 10, gdzie 0

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



oznaczało brak bólu a 10 najwyższe nasilenie; w przypadku obu skal zmiana o 2 punkty uznawana była za istotną klinicznie. Pozostałymi punktami końcowymi były czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej, bezpieczeństwo stosowania ikatybantu oraz jego parametry farmakokinetyczne.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowej *Farkas 2017*. Skuteczność kliniczną oceniano u 22 pacjentów, u których wystąpił ostry napad obrzęku naczynioruchowego, a bezpieczeństwo w populacji 32 pacjentów (wszyscy chorzy uwzględnieni w badaniu), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu.

Definicje poszczególnych punktów końcowych badania *Farkas 2017* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11 Definicja punktów końcowych badania *Farkas 2017*.

Punkt końcowy	Definicja
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>	
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, z ang. <i>time to onset of symptom relief</i> ) w złożonej ocenie objawów przez badacza	<p>Czas od podania ikatybantu do poprawy wyniku o <math>\geq 20\%</math> w złożonej ocenie objawów od wartości początkowej, bez pogorszenia wyniku w zakresie żadnego z ocenianych objawów</p> <p>Złożona ocena objawów określona była jako średnia ocen poszczególnych objawów przez badacza w skali od 0 do 4 (ocena odzwierciedlała wpływ na codzienną aktywność pacjenta, gdzie 0 oznaczało brak objawów, a 4 bardzo ciężkie upośledzenie codziennej aktywności)</p> <p>Dla napadów zaklasyfikowanych jako skórne i/lub brzuszne oceniane były: tkliwość (z ang. <i>tenderness</i>) brzucha, nudności, wymioty, biegunka, ból skóry, rumień, podrażnienie skóry i obrzęki skórne</p> <p>Dla napadów zaklasyfikowanych jako krtaniowe, ocena objawów wykonana przez badaczy dotyczyła 13 objawów: tkliwość brzucha (z ang. <i>abdominal tenderness</i>), nudności, wymioty, biegunka, ból skóry, rumień, podrażnienie skóry, obrzęki skórne, zaburzenia połykania (z ang. <i>dysphagia</i>), zmiana głosu, trudności w oddychaniu, stridor (świsł krtaniowy) i zamarzwica (z ang. <i>asphyxia</i>). W trakcie badania żaden pacjent nie miał napadu zaklasyfikowanego jako krtaniowy</p>
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>	
Czas do minimalnych objawów (TTMS, z ang. <i>time to minimum symptoms</i> )	Czas od leczenia do klinicznej remisji, określanej jako ustąpienie nasilenia objawów do stopnia łagodnego lub całkowicie w ocenie badacza
Wartości wyniku oceny objawów w ocenie badacza oraz ich zmiany od wartości przed leczeniem	Wartości wyniku oceny objawów w skali 0-4 (patrz: wyżej) oraz ich zmiany od wartości przed leczeniem
Czas do początku ustępowania objawów (TTSR, z ang. <i>time to initial symptom relief</i> )	Czas od podania ikatybantu do ogólnej pierwszej poprawy stanu pacjenta
Wyniki oceny dla poszczególnych objawów	Wyniki oceny nasilenia poszczególnych objawów w skali 0-4 (patrz: wyżej)
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR), czas do minimalnych objawów (TTMS) oraz zmiana od wartości wyjściowej	<p>TOSR dla bólu u dzieci w wieku <math>\geq 4</math> lat definiowano jako czas od podania ikatybantu do poprawy o co najmniej 1 stopień w skali FPS-R</p> <p>TTMS dla bólu u dzieci w wieku <math>\geq 4</math> lat definiowano jako czas od podania ikatybantu do</p>

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Punkt końcowy	Definicja
w ocenie bólu przy użyciu narzędzia FPS-R (z ang. <i>Faces Pain Scale – Revised</i> ) u dzieci w wieku $\geq 4$ lat	osiągnięcia stopnia 0 w skali FPS-R lub braku bólu Zmianę od wartości wyjściowej oceny bólu u dzieci w wieku $\geq 4$ lat oceniano w skali FPS-R
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR), czas do minimalnych objawów (TTMS) i zmiana od wartości wyjściowej w ocenie bólu przy użyciu narzędzia FLACC (z ang. <i>Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability</i> ) u dzieci w wieku $< 4$ lat	TOSR dla bólu u dzieci w wieku $< 4$ lat definiowano jako czas do poprawy o 20% lub więcej w całkowitej ocenie bólu po leczeniu w skali FLACC TTMS dla bólu u dzieci w wieku $< 4$ lat definiowano jako czas od podania ikatybantu do osiągnięcia stopnia 0 w skali FLACC lub braku bólu Zmianę od wartości wyjściowej oceny bólu u dzieci w wieku $< 4$ lat oceniano w skali FLACC
Czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej	Czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej definiowano jako czas od podania ikatybantu do pierwszego podania leku ratunkowego przed początkiem ustępowania objawów. Pacjenci, u których nie została zastosowana terapia ratunkowa byli cenzorowani w momencie rozpoczęcia ustępowania objawów
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane były oceniane w populacji bezpieczeństwa – u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu
Farmakokinetyka	Analiza farmakokinetyczna ikatybantu

### 5.4.1 Złożona ocena objawów przez badacza

W podstawowym okresie obserwacji w populacji poddanej ocenie skuteczności klinicznej ostry napad obrzęku naczynioruchowego o charakterze skórny wystąpił u 16 chorych (72,7%), w obrębie jamy brzusznej u 5 pacjentów (22,7%), a u jednego (4,5%) był to napad skórno-brzusznym. Nie wystąpiły napady krtaniowe. W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019*, przedstawiającym wyniki z drugiej części badania u 9 chorych otrzymujących  $> 1$  leczenie ikatybantem, u 8 (88,9%) pacjentów odnotowano napady skórne, brzuszne lub skórno-brzusznym, natomiast u 1 (11,1%) chorego odnotowano 2 napady krtaniowe. Autorzy badania nie wyróżnili osobnych wyników względem umiejscowienia napadu.

Wynik złożonej oceny objawów przez badacza był średnią ocen dla poszczególnych objawów w skali 0-4 oceniającej stopień upośledzenia codziennej aktywności pacjenta (0 oznaczało brak objawów, a 4 bardzo ciężkie upośledzenie codziennej aktywności).

Wynik analizy złożonej oceny objawów przez badacza przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy złożonej oceny objawów przez badacza w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [godziny]
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów	1,0 (1,0; 1,1)

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Punkt końcowy (TOSR)	Mediana (95% CI) [godziny]
Czas do minimalnych objawów (TTMS)	1,1 (1,0; 2,0)

Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0 1,1) godzinę. Mediana czasu do minimalnych objawów wyniosła 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny. Dodatkowo ponad 70% pacjentów doświadczyło zmniejszenia nasilenia objawów w ciągu 1,1 godziny, a ponad 90% w ciągu 2 godzin od podania ikatybantu. Podano również, że po godzinie od podania leku ok. 50% pacjentów doświadczało jedynie minimalnych objawów, a po 2 godzinach odsetek ten wzrósł do 80%.

Tabela 13. Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej złożonej oceny objawów przez badacza w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Czas	Populacja badania (N = 22)	
	Wynik, średnia (SD)	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)
Przed leczeniem	0,568 (0,342)	-
1 godz. po podaniu ikatybantu	0,273 (0,217)	-0,295 (0,340)
2 godz. po podaniu ikatybantu	0,153 (0,159)	-0,415 (0,307)
4 godz. po podaniu ikatybantu	0,114 (0,139)	-0,455 (0,340)
6 godz. po podaniu ikatybantu	0,057 (0,114)	-0,511 (0,355)
8 godz. po podaniu ikatybantu <sup>^</sup>	0,125 (0,000)	-0,188 (0,088)

<sup>^</sup> oceniane u 2 pacjentów.

Wyjściowy wynik złożonej oceny objawów wyniósł 0,568 (SD: 0,342). Poprawę odnotowano już w ciągu godziny od podania ikatybantu (-0,295 [SD: 0,340]), a wynik oceny stopniowo poprawiał się do 6. godziny po podaniu leku, gdy osiągnął 0,057 (SD: 0,114).

Opisowo podano dane dla czasu do początku ustępowania objawów (TTSR) – 70% pacjentów doświadczyło pierwszej ogólnej poprawy w zakresie objawów w ciągu godziny, a 95% w ciągu 2 godzin.

Opisano również (bardzo ogólnie) wyniki analizy ocen badaczy dla poszczególnych objawów. Dla wszystkich objawów, których nasilenie było średnie lub większe (poza obrzękami skóry), mediana czasu do osiągnięcia nasilenia łagodnego lub całkowitego ustąpienia wynosiła około 1 godziny dla dzieci oraz młodzieży. Dla obrzęków skóry mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów wyniosła 2,0 godziny dla dzieci i 1,0 godzinę dla młodzieży.

#### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

W doniesieniu konferencyjnym *Farkas 2019* podano, że wśród 22 chorych uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej, 16 z 40 (40%) zaobserwowanych napadów było leczonych przez opiekuna dziecka, a nie wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia. Średni czas od początku napadu do podania leczenia tych napadów wynosił 2,65 (SD: 3,04) godziny, natomiast mediana tego czasu wyniosła 1,63 (IQR: 0,5; 3,9) godziny. Stwierdzono istotną, dodatnią korelację pomiędzy czasem do podania leku przez opiekuna dziecka, a TOSR w analizie współczynnika Pearson'a:  $r = 0,826$ ,  $p < 0,01$  (ocena dla  $n = 15$  chorych, wcześniejsze podanie leku skracało TOSR). Podobny trend obserwowano, gdy korelację oceniano przy użyciu współczynnika Spearman'a, choć wynik znajdował się na granicy istotności (przy poziomie istotności  $p = 0,1$ ):  $r = 0,439$ ,  $p = 0,10$ . Definiując wczesne podanie leku jako podanie w ciągu 1 godziny od wystąpienia napadu obrzęku, średni TOSR był istotnie krótszy (przy progu istotności  $p = 0,1$ ) wśród dzieci otrzymujących wczesne podanie leku, w porównaniu do dzieci otrzymujących lek później: 1,02 (SD: 0,04) godziny ( $n = 7$ ) vs 2,76 (SD: 2,33) godziny ( $n = 8$ ),  $p = 0,09$  (test Wilcoxon).

W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy, przeprowadzonej w populacji młodzieży, u których wystąpiły kolejne (maksymalnie 3) napady obrzęku leczone ikatybantem (a więc grupa chorych otrzymujących  $> 1$  dawkę tego leku). W analizie uwzględniono 9 chorych w średnim wieku 17,4 (SD: 2,45) lat w momencie otrzymania drugiej dawki ikatybantu. U 8 chorych stwierdzono napady skórne, brzuszne, lub oba te rodzaje, natomiast u 1 pacjenta odnotowano 2 napady obrzęku krtani. Mediana TOSR wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 2,3) godzinę w przypadku drugiego podania leku ( $n = 9$ ) oraz 1,1 (95% CI: 1,0; 3,0) godziny w przypadku trzeciego podania ( $n = 8$ ), zatem skuteczność leku w zakresie ocenianego punktu końcowego była zbliżona w przypadku pierwszego i kolejnych napadów leczonych ikatybantem. Z kolei mediana czasu do minimalnych objawów (TTMS) wyniosła 1,2 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny po drugim podaniu leku ( $n = 7$ ) oraz 2,2 (95% CI: 1,0; nie osiągnięto) po 3 podaniu leku ( $n = 7$ , dane dla 2 chorych cenzorowano).

#### 5.4.1.1 Analiza w populacjach dzieci i młodzieży

Analizę złożonej oceny objawów przez badacza przeprowadzono również oddzielnie w populacjach dzieci i młodzieży, jej wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 14. Wyniki analizy złożonej oceny objawów przez badacza w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [godziny]	
	Dzieci	Młodzież
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
Czas do minimalnych objawów (TTMS)	1,9 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)

TOSR wyniósł w każdej z grup 1,0 (95% CI: 1,0; 2,0) godzinę. TTMS wyniósł u dzieci 1,9 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny, a u młodzieży 1,0 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny. Zarówno czas do zmniejszenia nasilenia objawów, jak i czas do minimalnych objawów były według autorów podobne między dziećmi i młodzieżą.

Tabela 15 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej złożonej oceny objawów przez badacza w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Czas	Wynik, średnia (SD)	Dzieci (N = 11)		Młodzież (N = 11)	
		Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)	Wynik, średnia (SD)	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)	Wynik, średnia (SD)
Przed leczeniem	0,523 (0,374)	-	0,614 (0,318)	-	
1 godz. po podaniu ikatybantu	0,273 (0,109)	-0,250 (0,301)	0,273 (0,295)	-0,341 (0,384)	
2 godz. po podaniu ikatybantu	0,148 (0,146)	-0,375 (0,280)	0,159 (0,178)	-0,455 (0,341)	
4 godz. po podaniu ikatybantu	0,102 (0,094)	-0,420 (0,350)	0,125 (0,177)	-0,489 (0,342)	
6 godz. po podaniu ikatybantu	0,023 (0,051)	-0,500 (0,391)	0,091 (0,149)	-0,523 (0,335)	
8 godz. po podaniu ikatybantu <sup>^</sup>	ND	ND	0,125 (0,000) <sup>^</sup>	-0,188 (0,088) <sup>^</sup>	

ND – nie dotyczy  
<sup>^</sup> oceniane u 2 pacjentów.

Średni wynik wartości wyjściowej złożonej oceny objawów wyniósł u dzieci 0,523 (SD: 0,374), a u młodzieży 0,614 (SD: 0,318). W obu rozpatrywanych grupach, w kolejnych godzinach od podania ikatybantu obserwowano poprawę nasilenia objawów (zmniejszenie wyniku złożonej oceny) i w ciągu pierwszej godziny w podgrupie dzieci wynik uległ zmniejszeniu do 0,273 (SD: 0,109) punktów (zmiana o -0,250 [SD:0,301]), podobnie w grupie młodzieży w ciągu pierwszej godziny wynik uległ zmniejszeniu do 0,273 (SD: 0,295) (zmiana była nieco większa niż w grupie dzieci i wyniosła -0,341 [SD: 0,384]). Ogółem, u większości pacjentów objawy ustąpiły w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu leku – ocena w ósmej godzinie została przeprowadzona jedynie dla 2 chorych z grupy młodzieży.

#### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### 5.4.2 Ocena bólu w skali FPS-R (wiek $\geq 4$ lata)

W badaniu *Farkas 2017* pacjenci w wieku  $\geq 4$  lat oceniali poziom odczuwanego bólu w skali FPS-R (z ang. *Faces Pain Scale – Revised*). Wyniki analizy tych ocen w czasie dla całej populacji badania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 16 Wyniki analizy oceny nasilenia bólu w skali FPS-R w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Punkt końcowy	N	Mediana (95% CI) [godziny]
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR)	15 <sup>^</sup>	1,0 (0,8; 1,0)
Czas do minimalnych objawów (TTMS)	16 <sup>§</sup>	3,4 (1,8; 5,3)

<sup>^</sup> z analizy wykluczono 5 pacjentów, u których wynik wyjściowy wyniósł 0 lub nie był dostępny;

<sup>§</sup> z analizy wykluczono 3 pacjentów z wyjściową oceną bólu 0, oraz 1 pacjenta który nie osiągnął minimalnych objawów w ciągu 19 godzin po podaniu leku.

Ogółem, mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów bólu (mierzonego w skali FPS-R) wyniosła 1,0 (95% CI: 0,8; 1,0) godzinę, natomiast mediana czasu do zmniejszenia intensywności objawów do minimalnych wyniosła 3,4 (95% CI: 1,8; 5,3) godziny.

Tabela 17 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej oceny nasilenia bólu w skali FPS-R w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Czas	Populacja chorych z ostrym napadem choroby w wieku $\geq 4$ lat (N = 20)			
	N	Wynik, średnia (SD)	N	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)
Przed leczeniem	18	5,4 (3,13)	-	-
1 godz. po podaniu ikatybantu	18	2,4 (2,33)	18	-3,0 (2,68)
2 godz. po podaniu ikatybantu	16	1,6 (2,22)	16	-3,5 (3,31)
4 godz. po podaniu ikatybantu	20	0,8 (1,64)	18	-4,6 (3,13)
6 godz. po podaniu ikatybantu	20	0,9 (2,38)	18	-4,4 (3,33 <sup>^</sup> )
8 godz. po podaniu ikatybantu	13	1,4 (2,87)	11	-4,4 (3,07)
24 godz. po podaniu ikatybantu	18	1,1 (2,08)	16	-3,8 (3,34)
48 godz. po podaniu ikatybantu	15	0,9 (2,12)	14	-3,9 (3,80)

<sup>^</sup> w publikacji podano wartość 33,3, jednak z uwagi na rząd wielkości błędu standardowego w pozostałych pomiarach uznano ją za błędną i przyjęto wartość 3,33 jako prawidłową.

#### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Ogółem wartość wyjściowa oceny bólu w skali FPS-R wyniosła 5,4 (SD: 3,13). Poprawę odnotowano już po pierwszej godzinie od zastosowania ikatybantu (-3,0 [SD: 2,68]). Ból stopniowo zmniejszał się do czwartej godziny po wstrzyknięciu leku, gdy jego nasilenie w skali FPS-R osiągnęło 0,8 (SD: 1,64). W kolejnych pomiarach nasilenie bólu utrzymywało się w zakresie 0,9-1,4 w skali FPS-R.

W doniesieniu konferencyjnym *Farkas 2019* podano, że odnotowano istotną korelację pomiędzy czasem do podania leku przez opiekuna dziecka, a wynikiem FPS-R w ocenie współczynnika korelacji Pearson'a:  $r = 0,650$ ,  $p < 0,01$  ( $n = 14$ ). Nie odnotowano jednak istotnej korelacji (przy poziomie istotności  $p = 0,1$ ) pomiędzy tymi parametrami w ocenie współczynnika Spearman'a:  $r = 0,223$ ,  $p = 0,44$ .

W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy, przeprowadzonej w populacji młodzieży, u których wystąpiły kolejne (maksymalnie 3) napady obrzęku leczone ikatybantem (a więc grupa chorych otrzymujących  $> 1$  dawkę tego leku). Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów bólu według skali FPS-R (ocena dla 8 chorych) wyniosła 1,1 (95% CI: 1,0; 2,1) godziny po podaniu drugiej dawki leku (w leczeniu drugiego napadu), oraz 1,0 (95% CI: 1,0; 1,2) godzinę po podaniu 3 dawki (trzeci napad) – zatem wyniki leczenia kolejnych napadów były zbliżone do wyników leczenia pierwszego napadu.

#### 5.4.2.1 Analiza w populacjach dzieci i młodzieży

W badaniu *Farkas 2017* analizy nasilenia bólu w skali FPS-R przeprowadzono również oddzielnie dla populacji dzieci i młodzieży. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18 Wyniki analizy oceny nasilenia bólu w skali FPS-R w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [godziny]	
	Dzieci	Młodzież
Czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR)	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,6; 1,0)
Czas do minimalnych objawów (TTMS)	2,4 (1,9; 5,3)	3,8 (1,0; 6,8)

Ogółem TOSR i TTMS dla oceny bólu były według autorów publikacji podobne między populacjami dzieci i młodzieży. Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów wyniosła 0,9 (95%CI: 0,8; 1,0) godziny u dzieci i 1,0 (95% CI: 0,6; 1,0) godzinę u młodzieży, a mediana czasu do minimalnych objawów 2,4 (95% CI: 1,9; 5,3) godziny u dzieci i 3,8 (95% CI: 1,0; 6,8) godzinę u młodzieży.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Tabela 19 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej oceny nasilenia bólu w skali FPS-R u dzieci; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Czas	Dzieci (N = 9)			
	N	Wynik, średnia (SD)	N	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)
Przed leczeniem	9	4,7 (3,74)	-	-
1 godz. po podaniu ikatybantu	9	2,2 (2,11)	9	-2,4 (2,60)
2 godz. po podaniu ikatybantu	9	1,3 (2,24)	9	-3,3 (3,61)
4 godz. po podaniu ikatybantu	9	0,9 (2,03)	9	-3,8 (3,80)
6 godz. po podaniu ikatybantu	9	0 (0)	9	-4,7 (3,74)
8 godz. po podaniu ikatybantu	4	0 (0)	4	-5,0 (3,46)
24 godz. po podaniu ikatybantu	7	1,1 (2,27)	7	-2,3 (2,93)
48 godz. po podaniu ikatybantu	7	0 (0)	7	-4,0 (4,00)

Wyjściowe średnie nasilenie bólu w skali FPS-R u dzieci wyniosło 4,7 (SD: 3,74). Po pierwszej godzinie od podania ikatybantu ból został oceniony przez pacjentów na przeciętnie 2,2 (SD: 2,11), jego nasilenie stopniowo obniżało się do szóstej godziny od podania leku, gdy został oceniony na 0 w skali FPS-R. W późniejszych pomiarach ból utrzymywał się na podobnym poziomie.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



Tabela 20 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej oceny nasilenia bólu w skali FPS-R u młodzieży; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Czas	Młodzież (N = 11)			
	N	Wynik, średnia (SD)	N	Zmiana od wyniku początkowego, średnia (SD)
Przed leczeniem	9	6,2 (2,33)	-	-
1 godz. po podaniu ikatybantu	9	2,7 (2,65)	9	-3,6 (2,79)
2 godz. po podaniu ikatybantu	7	2,0 (2,31)	7	-3,7 (3,15)
4 godz. po podaniu ikatybantu	11	0,7 (1,35)	9	-5,3 (2,24)
6 godz. po podaniu ikatybantu	11	1,6 (3,07)	9	-4,2 (3,07)
8 godz. po podaniu ikatybantu	9	2,0 (3,32)	9	-4,0 (3,06)
24 godz. po podaniu ikatybantu	11	1,1 (2,07)	9	-4,9 (3,33)
48 godz. po podaniu ikatybantu	8	1,8 (2,71)	7	-3,7 (3,90)

Wyjściowe średnie nasilenie bólu w skali FPS-R u młodzieży wyniosło 6,2 (SD: 2,33). Po pierwszej godzinie od podania ikatybantu obniżyło się o 3,6 (SD: 2,79), ból stopniowo ustępował do 4 godziny po podaniu leku, gdy nasilenie w skali FPS-R osiągnęło 0,7 (SD: 1,35). W dalszych pomiarach ból utrzymywał się w zakresie 1,1-2,0 w skali FPS-R.

### 5.4.3 Ocena bólu w skali FLACC (wiek < 4 lata)

Ocenę bólu przeprowadzono również u 2 pacjentów w wieku < 4 lat, używając skali FLACC (z ang. *Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability*). U jednego z nich wyjściowo oceniono ból na 0 i wykluczono go z analiz czasu do zdarzenia (z ang. *time-to-event analyses*). Dla drugiego z pacjentów w wieku < 4 lat czas do zmniejszenia nasilenia objawów i czas do minimalnych objawów wyniosły 1 godzinę.

### 5.4.4 Czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej

Żaden z pacjentów włączonych do analizy skuteczności ikatybantu nie wymagał terapii ratunkowej w ciągu 48 godzin od podania ikatybantu. Terapii ratunkowej wymagał jeden pacjent z grupy młodzieży z populacji bezpieczeństwa, u którego ostry napad dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych wy-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

stąpił 6 godzin po podaniu ikatybantu (ikatybant podano bez wystąpienia napadu) – otrzymał on inhibitor C1-esterazy. Napad ten zaklasyfikowano jako zdarzenie niepożądane o umiarkowanym nasileniu.

## 5.5 Bezpieczeństwo

### 5.5.1 Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs)

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych występujące podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) w populacji bezpieczeństwa badania *Farkas 2017* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia w całej populacji bezpieczeństwa; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Kategoria zdarzeń niepożądanych	Populacja bezpieczeństwa <sup>^</sup> (N = 32)	
	Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądany, n (%)	Liczba zdarzeń niepożądanych, n
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	9 (28,1%)	32
Zdarzenia prowadzące do zakończenia badania	0 (0,0%)	0
Zdarzenia prowadzące do zgonu	0 (0,0%)	0
Zaburzenia żołądka i jelit	3 (9,4%)	9
Zaburzenia układu nerwowego	3 (9,4%)	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 (6,3%)	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 (6,3%)	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne	2 (6,3%)	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (6,3%)	3

<sup>^</sup> 2 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u jednego (3,1%) pacjenta (młodzieź) uznano za potencjalnie związane z ikatybantem: suchość w ustach i zmęczenie.

Ogółem odnotowano 32 zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia, które wystąpiły łącznie u 9 (28,1%) pacjentów. Najczęstsze były zaburzenia dotyczące żołądka i jelit – 9 zdarzeń u 3 (9,4%) pacjentów, i te związane z układem nerwowym – 4 zdarzenia u 3 (9,4%) pacjentów. Wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia miały charakter łagodny do umiarkowanego – nie odnotowano zdarzeń o poważnym nasileniu (*severe*), a także ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Żadne z TEAE nie prowadziło do przerwania udziału w badaniu, bądź zgonu. Większość obserwowanych zdarzeń uznawano za niezwiązane z leczeniem – jedynie dwa zdarzenia niepożądane (suchość w

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

ustach i zmęczenie), występujące u 1 (3,1%) chorego z grupy młodzieży, zostały uznane za potencjalnie związane z leczeniem (ang. *possibly related*).

Autorzy badania podali również, że nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w wynikach badań laboratoryjnych, badaniu EKG oraz hormonów biorących udział w regulacji funkcji płciowych. W większości przypadków, pacjenci obojga płci utrzymywali normalne stężenia hormonów we wszystkich analizowanych punktach czasowych, niezależnie od statusu pokwitania. Trzy pacjentki (60%) miały wyjściowo niski poziom progesteronu, który nie uległ zmianie w ciągu 6 godzin po podaniu ikatybantu, a także w okresie obserwacji 8 dni po zastosowaniu tego leku; u 2 spośród tych 3 pacjentek niski poziom progesteronu utrzymywał się do 90 dnia obserwacji.

W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy, przeprowadzonej w populacji młodzieży, u których wystąpiły kolejne (maksymalnie 3) napady obrzęku leczone ikatybantem (a więc grupa chorych otrzymujących > 1 dawkę tego leku). Autorzy podali, że wśród 9 chorych uwzględnionych w tej analizie, TEAEs ogółem odnotowano u 4 (44,4%) chorych po podaniu drugiej dawki leku oraz u 5 (55,6%) chorych po trzeciej dawce leku. Większość tych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego – wyjątek stanowiły 2 zdarzenia (zapalenie mieszka włosowego oraz ból ucha) o poważnym nasileniu (ang. *severe*) odnotowane po podaniu 3 dawki leku (zdarzenia te nie zostały uznane za związane z leczeniem). Najczęściej obserwowanymi w tej grupie pacjentów zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (3 zdarzenia u 3 pacjentów). W opisywanej grupie chorych nie odnotowano ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych, lub klinicznie istotnych zmian w stężeniu hormonów związanych z czynnością reprodukcyjną.

#### 5.5.1.1 Analiza w populacjach dzieci i młodzieży

W badaniu *Farkas 2017* częstość zdarzeń niepożądanych analizowano również oddzielnie dla dzieci i młodzieży w populacji bezpieczeństwa, dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia u dzieci i młodzieży z populacji bezpieczeństwa; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Kategoria zdarzeń niepożądanych	Dzieci (N = 11)		Młodzież <sup>^</sup> (N = 21)	
	Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym, n (%)	Liczba zdarzeń niepożądanych, n	Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym, n (%)	Liczba zdarzeń niepożądanych, n
Jakiegokolwiek	2 (18,2%)	9	7 (33,3%)	23
Zaburzenia żołądka i jelit	0	0	3 (14,3%)	9
Zaburzenia układu nerwowego	1 (9,1%)	2	2 (9,5%)	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0	0	2 (9,5%)	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 (9,1%)	1	1 (4,8%)	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (9,1%)	1	1 (4,8%)	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (9,1%)	2	1 (4,8%)	1

<sup>^</sup> 2 zdarzenia niepożądane występujące u jednego pacjenta (młodzież) uznano za potencjalnie związane z ikatybantem: suchość w ustach i zmęczenie.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 2 (18,2%) dzieci, zdarzeń tych było ogółem dziewięć. W żadnej z opisanych kategorii nie raportowano więcej niż 2 AEs. Większy odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem stwierdzono u młodzieży – u 7 (33,3%) pacjentów wystąpiły łącznie 23 zdarzenia. Najczęstsze były zaburzenia dotyczące żołądka i jelit (których nie odnotowano w populacji dzieci) – było ich dziewięć, wystąpiły u 3 (14,3%) pacjentów. Liczba zdarzeń niepożądanych w pozostałych kategoriach nie przekraczała dwóch AEs.

### 5.5.2 Reakcje w miejscu podania leku

Dane dotyczące częstości reakcji w miejscu podania leku (z ang. *injection-site reaction*) w badaniu *Farkas 2017* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Reakcje w miejscu podania leku w całej populacji bezpieczeństwa; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Reakcja	Populacja badania (N = 32)
<b>Liczba pacjentów, u których wystąpiły reakcje bez względu na ciężkość, n (%)</b>	
Wszystkie	29 (90,6%)
Rumień	27 (84,4%)
Obrzęk	22 (68,8%)

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Reakcja	Populacja badania (N = 32)
Uczucie pieczenia	10 (31,3%)
Uczucie ciepła	10 (31,3%)
Ból skóry	7 (21,9%)
Świąd	4 (12,5%)
<b>Liczba pacjentów, u których wystąpiły reakcje o poważnym nasileniu, n (%)</b>	
Wszystkie	2 (6,3%)
Rumień	2 (6,3%)
Obrzęk	1 (3,1%)
Uczucie pieczenia	1 (3,1%)
Uczucie ciepła	1 (3,1%)

Ogółem, reakcje w miejscu podania leku były częste – wystąpiły łącznie u 90,6% populacji bezpieczeństwa. Najczęściej raportowano rumień (u 84,4% pacjentów) i obrzęk (u 68,8% chorych). Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych w miejscu podania miała charakter łagodny do umiarkowanego, i większość (90%-100%) ustępowała w ciągu 6 godzin po podaniu leku. U 2 (6,3%) pacjentów po podaniu ikatybantu wystąpiły reakcje w miejscu podania o poważnym nasileniu – u obu wystąpił rumień, odnotowano również pojedyncze przypadki obrzęku, uczucia pieczenia i uczucia ciepła.

### 5.5.2.1 Analiza w populacjach dzieci i młodzieży

Częstość reakcji w miejscu podania leku przedstawiono oddzielnie w populacji dzieci i młodzieży. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Reakcje w miejscu podania leku w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie *Farkas 2017*.

Reakcja	Dzieci (N = 11)	Młodzież (N = 21)
<b>Reakcje bez względu na ciężkość, n (%)</b>		
Wszystkie	9 (81,8%)	20 (95,2%)
Rumień	9 (81,8%)	18 (85,7%)
Obrzęk	7 (63,6%)	15 (71,4%)
Uczucie pieczenia	4 (36,4%)	9 (42,9%)
Uczucie ciepła	3 (27,3%)	6 (28,6%)
Ból skóry	1 (9,1%)	4 (19,0%)
Świąd	1 (9,1%)	3 (14,3%)

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Reakcja	Dzieci (N = 11)	Młodzież (N = 21)
<b>Reakcje o poważnym (<i>severe</i>) nasileniu, n (%)</b>		
Wszystkie	0	2 (9,5%)
Rumień	0	2 (9,5%)
Obrzęk	0	1 (4,8%)
Uczucie pieczenia	0	1 (4,8%)
Uczucie ciepła	0	1 (4,8%)

Reakcje w miejscu podania ikatybantu były częste w obu grupach – wystąpiły u 81,8% dzieci i 95,2% młodzieży. W obu populacjach najczęstsze były rumień (u 81,8% dzieci i 85,7% u młodzieży) oraz obrzęk (u 63,6% dzieci i 71,4% młodzieży). U dzieci nie wystąpiła żadna reakcja w miejscu podania leku o poważnym nasileniu. Reakcje w miejscu podania leku o poważnym nasileniu odnotowano u 2 pacjentów z grupy młodzieży (w obu przypadkach był to rumień).

## 6 Ikatybant (Firazyr) – badanie IOS (doniesienie *Andresen 2019*)

W doniesieniu konferencyjnym *Andresen 2019* przedstawiono wstępne wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ikatybantu w populacji pediatrycznej, w ramach prowadzonego obecnie prospektywnego badania obserwacyjnego IOS (ang. *icatibant outcome survey*, NCT01034969), w którym monitoruje się skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ikatybantu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W odnalezionym doniesieniu konferencyjnym przedstawiono wyniki oceny ikatybantu dla populacji pediatrycznej z 6 krajów, z okresu obserwacji od lipca 2009 roku do lutego 2018 roku.

W ocenie uwzględniono dane dla 23 chorych, którzy w momencie dodania ich do rejestru byli w wieku < 18 lat. – spośród nich, w okresie obserwacji ikatybant otrzymało 8 pacjentów. Mediana wieku w leczonej kohorcie wynosiła 17 (zakres 8,7-17,9) lat, a 62,5% stanowili pacjenci płci żeńskiej. U wszystkich chorych uwzględnionych w opisywanej kohorcie występował HAE typu I. W doniesieniu konferencyjnym nie przedstawiono charakterystyki leczonych napadów, nie podano również informacji odnośnie napadów zagrażających życiu - ocena dotyczyła więc ogólnie jakichkolwiek napadów.

Mediana czasu pomiędzy pojawieniem się objawów napadu, a zastosowaniem ikatybantu (n = 6 chorych, 32 napady) wynosiła 2 (zakres: 0,5-21,0) godziny. Z kolei mediana czasu do ustępowania objawów napadu dla leczonych chorych (n = 6 chorych, 7 napadów) wyniosła 10 (zakres: 4,5-21,8) godzin. Mediana czasu trwania napadu (n = 6 chorych, 6 napadów) wyniosła 16 (zakres: 5,0; 38,0) godzin.

W badaniu odnotowano ogółem 9 zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów, w tym 5 ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń u 2 pacjentów: ból brzucha i 3 ciężce u 1 pacjentki (ciężce wystąpiły w wieku 17,5 lat, 18,1 lat oraz 18,6 lat) oraz ekstrakcja zęba u 1 pacjenta. **Ogółem, odnotowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny do umiarkowanego i żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem.**

## 7 Ikatybant (Firazyr) vs osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i rekombinowany inhibitor C1-esterazy (Ruconest)

Celem niniejszego raportu było porównanie efektywności klinicznej leku Firazyr (ikatybant) z lekami Berinert (osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy, pdC1-INH) i Ruconest (rekombinowany inhibitor C1-esterazy, konestat alfa, rhC1-INH). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano jednak prób klinicznych z randomizacją, które porównywałyby bezpośrednio ikatybant z danymi komparatorami. Porównanie pośrednie ze wspólnym komparatorem również nie było możliwe ze względu na brak badań z komparatorem dla ikatybantu – jedyne odnalezione badanie było próbą jednoramienną. Postanowiono więc porównać trzy interwencje (ikatybant vs pdC1-INH vs rhC1-INH) poprzez zestawienie wyników odnalezionych badań. Zasadność takiego zestawienia oceniono porównując ze sobą metodykę, populacje oraz interwencje odnalezionych badań, a także możliwość odniesienia poszczególnych punktów końcowych w nich ocenianych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji, w których zaprezentowano wyniki badań oceniających produkt leczniczy Berinert (*Busse 2017, Farkas 2013, Farkas 2002, Kreuz 2012, Schneider 2013*) oraz 2 publikacje, w których oceniano lek Ruconest (*Baker 2017, Reshef 2019*) w populacji pediatrycznej.

Badanie *Farkas 2002* prowadzono w węgierskim ośrodku w latach 1987-2000, a *Farkas 2013* – w tym samym ośrodku w latach 1992-2010. Publikacje te opisywały interwencje z zastosowaniem dawkowania leku Berinert innego niż zalecane w ChPL (500 jednostek, bez względu na masę ciała pacjenta), w związku z czym nie zostały one włączone do dalszej analizy. Dodatkowo, ze względu na częściowe pokrywanie się ram czasowych obu badań, istniało ryzyko powstania ograniczenia w postaci dwukrotnego uwzględnienia danych dla tych samych pacjentów. Badanie *Kreuz 2012* było badaniem bez grupy kontrolnej, w którym włączano jedynie dzieci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Autorzy skupili się na ocenie skuteczności preparatu Berinert podawanego samodzielnie przez pacjenta lub jego rodzica w warunkach domowych w porównaniu do podawania w szpitalu lub ośrodku leczniczym przez wykwalifikowany personel. Jednakże, podobnie jak w publikacjach *Farkas 2002* i *Farkas 2013*, oceniane dawkowanie było niezgodne z ChPL – wynosiło 500 lub 1000 jednostek w zależności od wagi pacjenta oraz wywiadu klinicznego, zamiast 20 jednostek/kg masy ciała pacjenta. Z uwagi na ten fakt, próba *Kreuz 2012* również nie została włączona do dalszej analizy. Również w publikacji *Busse 2017*, w której zawarto wyniki rejestru oceniającego skuteczność leku Berinert, przedstawiony zakres daw-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



kowania preparatu (5,6-35,7 IU/kg) różnił się od dawkowania ocenianego w niniejszym raporcie, zgodnego z ChPL, co zdecydowało o jej wykluczeniu z dalszej analizy. Ponadto, publikacja *Busse 2017* była obserwacyjnym badaniem kohortowym, która została przedstawiona w formie listu do edytora, a nie publikacji pełnotekstowej, co niosło dodatkowe ryzyko ograniczenia.

Pozostałe odnalezione publikacje zostały włączone do dalszej analizy i zestawiono ich dane w rozdziałach poniżej – ostatecznie więc wyniki badania *Farkas 2017* zestawiono z wynikami badań *IMPACT1* oraz jego fazy OLE *IMPACT2* (obie przedstawione razem w publikacji *Schneider 2013*) po stronie preparatu Berinert, oraz z wynikami badań *Baker 2017* oraz *Reshef 2019* po stronie preparatu Ruconest.

## 7.1 Porównanie metodyki, populacji oraz interwencji w analizowanych badaniach

W publikacji *Schneider 2013* zaprezentowano wyniki badania *IMPACT1/2*, w którym dokonano zestawienia podwójnie zaślepionej próby RCT II/III fazy *IMPACT1* oraz fazy rozszerzonego dostępu (OLE, z ang. *open-label extension*) *IMPACT2*, prowadzonej bez zaślepienia. Dwa spośród włączonych badań były próbami bez grupy kontrolnej (*Farkas 2017*, *Reshef 2019*), w których włączano jedynie dzieci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Dwa spośród włączonych badań były analizami dla prób składających się z fazy badania RCT oraz następującej po niej fazy OLE – badania *IMPACT 1 i 2* oraz badanie *Baker 2017*. W badaniach tych pacjenci pediatryczni stanowili jedynie podgrupę całej populacji badania, a badanie *Baker 2017* oparte było na analizie *post-hoc*. Szczegóły dotyczące metodyki zastosowanej w ocenianych próbach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25 Porównanie metodyki badań włączonych do zestawienia danych dla ocenianych preparatów.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MIT/ocena jakości	Ocena mocy badania	Typ analiz, liczebność <sup>§</sup> populacji pediatrycznej	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Ikatybant</b>					
<i>Farkas 2017</i>	IVA NICE: 7/8	Nie	Analiza skuteczności <sup>^</sup> : 22 pacjentów Analiza bezpieczeństwa <sup>&amp;</sup> : populacja bezpieczeństwa (32 pacjentów)	Wieloośrodkowe (liczby nie podano)	Shire Orphan Therapies LLC

### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Badanie	Klasyfikacja AOT-MIT/ocena jakości	Ocena mocy badania	Typ analiz, liczebność <sup>§</sup> populacji pediatrycznej	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>pdC1-INH</b>					
<i>IMPACT1/2</i>	Faza 1: IIA/ Jadad: 5 (R2;B2;W1) Faza OLE: NICE: 7/8	Nie	Skuteczność: faza 1: 7 pacjentów, faza 2: 9 pacjentów Bezpieczeństwo: faza 2: 9 pacjentów łącznie: 15 <sup>#</sup> pacjentów	Faza RCT: 36 z wielu krajów (w tym z Polski) Faza OLE: 15 (USA)	CSL Behring
<b>rhC1-INH</b>					
<i>Baker 2017</i>	Faza RCT: IIA/ Jadad: 5 (R2;B2;W1) Faza OLE: NICE: 7/8	Nie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: 16 (pacjentów)	Faza RCT: 41 ośrodków z wielu krajów Faza OLE: 41 ośrodków z wielu krajów	Pharming Technologies BV, Grant FDA
<i>Reshef 2019</i>	IID NICE: 7/8	Nie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: 20 pacjentów	18 z 10 krajów	Pharming Technologies B.V.

NOS – Newcastle-Ottawa Scale;

<sup>^</sup> analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, u których wystąpił ostry napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego;  
<sup>&</sup> analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu w trakcie badania (stanowili ją wszyscy pacjenci włączeni do badania);

<sup>§</sup> w tabeli podano liczebność populacji leczonej ikatybantem/pdC1-INH/rhC1-INH w odpowiednich badaniach;

<sup>#</sup> 1 pacjent uwzględniony w obu fazach badania.

We wszystkich próbach liczba uwzględnionych chorych pediatrycznych nie była duża, zawierała się między 7 w badaniu *IMPACT 1* do 32 w populacji bezpieczeństwa badania *Farkas 2017*. W żadnym badaniu wielkość populacji nie była oparta na założeniach dotyczących mocy statystycznej planowanych analiz. We wszystkich badaniach brali udział pacjenci z wielu ośrodków (*Farkas 2017*, *IMPACT1/2*, *Baker 2017*, *Reshef 2019*).

Próby różniły się również pod względem sposobu wyboru chorych do leczenia. W badaniach *Farkas 2017* i *Reshef 2019* pacjenci byli rekrutowani na podstawie skryningu, gdzie włączano pacjentów spełniających określone kryteria. W próbie *Farkas 2017* grupa chorych była poddana obserwacji – w razie wystąpienia napadu HAE, chory otrzymywał ikatybant (niektórzy pacjenci otrzymali lek mimo braku wystąpienia napadu choroby). W przypadku próby *Reshef 2019* autorzy rekrutowali pacjentów, u których stwierdzono napad HAE – otrzymywali oni lek Ruconest w momencie przystępowania do badania. W próbie *IMPACT1* poszukiwano chorych z napadami choroby, którzy spełniali określone kryteria włączenia – po przeprowadzeniu oceny i pozytywnej weryfikacji chory poddawany był randomizacji do jednej z trzech grup badania. Przy kolejnym napadzie po udziale w badaniu *IMPACT1* (a pacjenci z na-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

padem krtaniowym już przy pierwszym napadzie) pacjenci mogli być włączeni do fazy OLE badania – *IMPACT2*. W publikacji *Baker 2017* opisano analizę *post-hoc* podgrupy pacjentów pediatrycznych z badań z randomizacją (NCT00225147, NCT00262301) oraz ich faz rozszerzonego dostępu do leczenia. Do tych badań chorych włączano dwuetapowo. Najpierw następował etap skryningu, w którym wybierano chorych spełniających określone kryteria włączenia (na tym etapie nie obejmowały one charakterystyk napadu obrzęku). Następnie monitorowano tak wybraną grupę chorych i w przypadku stwierdzenia wystąpienia napadu choroby rozpatrywano, czy spełnia on kolejny zestaw kryteriów (definiujących charakterystykę napadu uwzględnianego w badaniu), a po ich spełnieniu chory poddawany był randomizacji do jednej z trzech grup badania. Pacjenci zrekrutowani do badań RCT oraz nowo rekrutowani mogli zostać włączeni do fazy rozszerzonego dostępu do leczenia (OLE).

Szczegóły dotyczące selekcji chorych do włączonych do analizy badań oraz charakterystyki chorych w odpowiednich grupach włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Kryteria selekcji pacjentów w badaniach włączonych do zestawienia danych dla ocenianych preparatów.

Badanie	Rozpoznanie	Wiek	Inne	Kryteria wykluczenia
<i>Farkas 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Udokumentowana diagnoza dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (diagnoza była potwierdzona przez pomiar inhibitora C1-esterazy w centralnym laboratorium)</li> </ul>	2-17 lat	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza obrzęku naczynioruchowego innego niż dziedziczny typu I/II</li> <li>Wrodzone lub nabyte nieprawidłowości budowy serca</li> <li>Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w ciągu 7 dni przed podaniem ikatybantu oraz antykoncepcji hormonalnej lub androgenów w ciągu 90 dni przed podaniem ikatybantu</li> <li>Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym zakładającym przyjmowanie badanego produktu w ciągu 30 dni przed i w trakcie badania</li> <li>Fizyczne przyczyny uniemożliwiające ocenę stanu dojrzałości</li> <li>Ciąża, karmienie piersią</li> </ul>
<i>IMPACT1/2</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratoryjnie potwierdzone obniżenie aktywności inhibitora C1 (C1-INH) – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub II</li> </ul>	6 lat lub więcej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie ostrych (umiarkowanych do ciężkich) objawów HAE (jama brzuszna lub okolice twarzy) w czasie 5 godzin od wystąpienia napadu, uzyskując umiarkowane nasilenie tych objawów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na koncentraty C1-INH</li> <li>Obrzęk nabyty (z ang. <i>acquired angioedema</i>)</li> <li>Wszystkie inne typy obrzęku oraz bólu brzucha niezwiązane z upośledzeniem funkcji C1-INH</li> <li>Nałogowe stosowanie narkotyków, lub używanie leków przeciwbólowych podczas aktualnego napadu choroby</li> <li>Leczenie preparatami zawierającymi koncentraty C1-INH lub leczenie innym lekiem wskazanym w opisywanym schorzeniu, w tym świeżo mrożonym osoczem lub preparatami z osocza w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania.</li> </ul>

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Badanie	Rozpoznanie	Wiek	Inne	Kryteria wykluczenia
<p><i>Baker 2017</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnoza HAE i funkcjonalny poziom inhibitora C1-esterazy &lt; 50% normy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12 lat lub więcej (populacja amerykańska)</li> <li>▪ 16 lat lub więcej (populacja europejska)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Objawy napadu choroby w ciągu 5 godzin przed oceną przez badacza, ogólny wskaźnik nasilenia objawów co najmniej 50 mm po godzinie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alergia na antygeny królicze w wywiadzie oraz podawanie leków, w produkcji których wykorzystuje się króliki (np. surowice)</li> <li>▪ Reakcje alergiczne w wywiadzie na preparaty koncentratu C1-INH lub białka królicze</li> <li>▪ Reakcje anafilaktyczne lub ciężkie alergię na jedzenie, białka lub leki</li> <li>▪ Obrzęk nabyty (AAE, z ang. acquired angioedema)</li> <li>▪ Ciąża, karmienie piersią lub ciąża planowana w trakcie badania</li> <li>▪ Udowodnione lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków</li> <li>▪ Oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy</li> <li>▪ Stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu miesięcy poprzedzających badanie (w ciągu 1 mies. dla bad. „amerykańskiego”, w ciągu 3 mies. dla bad. „europejskiego”)</li> <li>▪ Klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach rutynowych testów hematologicznych, biochemicznych oraz analiz moczu</li> <li>▪ Masa ciała &gt; 120 kg (poprawką do protokołu z dnia 17 lutego 2006 podniesiono ten próg do 128 kg) – kryterium to występowało jedynie w bad. „amerykańskim”</li> <li>▪ Wszelkie schorzenia i stany chorego, które w opinii lekarza mogły zaburzyć wyniki uzyskiwane w badaniu</li> <li>▪ W przypadku bad. „amerykańskiego” dodatkowo wymagano dowodów wykluczających obrzęk nabyty [brak niskiego poziomu C1q</li> </ul>

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Badanie	Rozpoznanie	Wiek	Inne	Kryteria wykluczenia
<i>Reshef 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (diagnoza potwierdzona przez wynik pomiaru inhibitora C1-esterazy, wynoszącego &lt; 50% normy)</li> </ul>	2-13 lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy napadu HAE w ciągu 5 godzin przed oceną badacza, odnotowane w co najmniej jednej lokalizacji anatomicznej</li> <li>Wystąpienie co najmniej umiarkowanego napadu HAE w ocenie badacza (≥ 3 punktów w skali 0-5), bez oznak spontanicznej regresji obrzęku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>i/lub niewystępowanie przeciwciał anti-C1-INH]</li> <li>Chorzy z obrzękami (lub możliwością wystąpienia takich obrzęków) zagrażającymi życiu (napad obrzęku wymagający natychmiastowej interwencji w celu uniknięcia zgonu, powikłania hipoksemii, inne niekorzystne zdarzenia zagrażające życiu)</li> <li>Użycie zabronionego leku po wystąpieniu napadu obrzęku uwzględnianego w badaniu</li> <li>Rozpoznanie nabytego obrzęku naczynioruchowego (AAE)</li> <li>Alergia na króliki</li> <li>Potwierdzone wcześniejsze leczenie 10 napadów HAE badaną interwencją</li> </ul>
<b>Zgodność</b>	Kryteria w dużej części zgodne, wszyscy pacjenci musieli mieć zdiagnozowany HAE, w 3 z 4 badań sprecyzowano wymóg o potwierdzeniu w badaniu laboratoryjnym.	Kryteria wszystkich badań obejmowały populację pediatryczną, jednak większość badań obejmowała szeroki zakres wieku chorych. Największe zawężenie populacji względem tego kryterium występowało w badaniu <i>Baker 2017</i> , gdzie pacjenci musieli mieć co najmniej 12 lat (lub 16 w europejskiej części badania).	W niektórych badaniach sprecyzowano dodatkowe kryteria selekcji pacjentów. Do badań <i>IMPACT1/2</i> , <i>Baker 2017</i> w fazie RCT oraz <i>Reshef 2019</i> włączano pacjentów z objawami występującymi w ciągu 5 godzin przed leczeniem ( <i>IMPACT1/2</i> )/ocena badacza ( <i>Baker 2017</i> ). W badaniach tych określono ponadto wymagania dotyczące nasilenia objawów, a w badaniu <i>IMPACT1/2</i> także efekty leczenia. Dodatkowo, w próbie <i>Reshef 2019</i> doprecyzowano, że raportowany obrzęk nie mógł ulec samodzielnemu ustąpieniu.	W części badań podano również kryteria wykluczenia – we wszystkich badaniach były to kryteria dotyczące stwierdzonych alergii i reakcji anafilaktycznych lub innych typów obrzęku naczynioruchowego. W dwóch badaniach ( <i>Farkas 2017</i> i <i>Baker 2017</i> ) wykluczano pacjentki w ciąży lub karmiące piersią. W badaniu <i>Farkas 2017</i> wymagano możliwości oceny stanu dojrzałości dziecka. W badaniu <i>Baker 2017</i> pacjenci nie mogli oddawać krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed badaniem. Ponadto, w badaniu <i>Reshef 2019</i> wykluczano chorych u których stosowano badany lek przy 10 wcześniejszych napadach. Była także określona maksymalna masa ciała pacjen-

Firazyf (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Badanie	Rozpoznanie	Wiek	Inne	Kryteria wykluczenia
				ta. Wykluczano też pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu. Inne kryteria wykluczenia dotyczyły stosowania innych leków lub narkotyków przed badaniem.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Kryteria włączenia do poszczególnych badań związane z diagnozą były ze sobą w dużej części zbieżne. We wszystkich badaniach pacjenci musieli mieć postawioną diagnozę dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, nie wszystkie próby określały jednak typ HAE oraz wymaganie potwierdzenia laboratoryjnego. W próbie *Reshef 2019* wymagano dodatkowo udokumentowania w badaniu laboratoryjnym obniżonego poziomu inhibitora C1-esterazy poniżej 50% normy.

Kryteria wiekowe większości badań były zbliżone, choć nie identyczne. Wyraźnie wyższe kryterium wieku zastosowano w badaniu *Baker 2017*, gdzie włączano pacjentów od 12 roku życia w populacji amerykańskiej i od 16 roku życia w populacji europejskiej.

W niektórych badaniach sprecyzowano dodatkowe kryteria selekcji pacjentów. Do badań *IMPACT1/2*, *Baker 2017* w fazie RCT oraz *Reshef 2019* włączano pacjentów z objawami stwierdzonymi w ciągu 5 godzin od wystąpienia napadu. W badaniach tych określono ponadto wymagania dotyczące nasilenia objawów (umiarkowane lub ciężkie), a w badaniu *IMPACT1/2* także efekty leczenia (uzyskanie umiarkowanego nasilenia objawów po zastosowaniu leku). W próbie *Reshef 2019* natomiast dodatkowym wymogiem było, by raportowany obrzęk nie uległ samodzielnemu ustąpieniu.

W części badań sprecyzowano również kryteria wykluczenia –były to kryteria dotyczące stwierdzonych alergii i/lub reakcji anafilaktycznych (*Farkas 2017*, *IMPACT1/2*, *Baker 2017*, *Reshef 2019*) oraz innych typów obrzęku naczynioruchowego (w badaniach *IMPACT1/2*, *Baker 2017* i *Reshef 2019* wykluczano obrzęk nabyty). W dwóch badaniach (*Farkas 2017* i *Baker 2017*) wykluczano pacjentki w ciąży lub karmiące piersią. W badaniu *Farkas 2017* wymagano możliwości oceny stanu dojrzałości dziecka. W badaniu *Baker 2017* pacjenci nie mogli oddawać krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed badaniem. W próbie *Reshef 2019* wykluczano również chorych, którzy otrzymali już badaną interwencję w leczeniu 10 wcześniejszych napadów. Była także określona maksymalna masa ciała pacjenta, wykluczano też pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu. Inne zastosowane w próbach kryteria wykluczenia dotyczyły stosowania innych leków lub narkotyków przed badaniem.

W niniejszej analizie wykorzystano dane jedynie dla populacji pediatrycznej, które udało się uzyskać z odnalezionych publikacji. W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki pediatrycznych populacji włączonych do porównywanych badań, które udało się porównać pomiędzy badaniem *Farkas 2017* a pozostałymi uwzględnionymi w ocenie.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



Tabela 27 Porównanie charakterystyki populacji włączonej do ocenianych badań (odpowiadające sobie grupy leczenia) zestawianych dla ocenianych preparatów.

Charakterystyka	<i>Farkas 2017</i>	<i>IMPACT1/2</i>	<i>Baker 2017</i>	<i>Reshef 2019</i>
Liczba chorych	22 (populacja bezpieczeństwa: 32 <sup>^^^</sup> )	Faza 1 ( <i>IMPACT 1</i> ): 7 Faza OLE ( <i>IMPACT 2</i> ): 9 łącznie: 15 <sup>^</sup> pacjentów	16	20
Wiek podczas leczenia [lata]	Średnia: 12,3 (SD: 3,5)	Mediana: 16 (zakres: 10-17)*	Średnia: 16,1 (SD: 1,1) (zakres: 14-17)	Średnia: 8,2 (SD: 2,9; zakres: 5,0-14,0) <sup>^^</sup>
Płeć męska, n (%)	19 (59,4%)	6 (40,0%*)	8 (50%)	11 (55,0%)
Rasa, n (%)	Biała: 31 (96,9%)	Biała: 13 (86,7%)* Czarna: 1 (6,7%)* Inna: 1 (6,7%)*	Biała: 15 (93,8%) Czarna: 1 (6,2%)	Biała: 19 (95,0%) Czarna: 1 (5,0%)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	21,40 (4,26)	23,46 (3,80)*	22,6 (2,9)	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> 1 pacjent uwzględniony w obu fazach badania;

<sup>^^</sup> Do próby *Reshef 2019* włączano pacjentów w wieku do 13 lat, ale mogły zostać uwzględnione przypadki dzieci z pierwszym napadem HAE odnotowanym po 13 roku życia;

<sup>^^^</sup> populacja bezpieczeństwa obejmowała 22 chorych z wykonaną oceną skuteczności (chorzy otrzymujący ikatybant w leczeniu napadu obrzęku) oraz 10 chorych, którzy otrzymali ikatybant bez napadu obrzęku.

Ze względu na rzadkość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, populacje chorych w poszczególnych badaniach były niewielkie (łącznie od 15 do 32 pacjentów). Wiek chorych był zbliżony pomiędzy badaniami, wynosił przeciętnie 8-16 lat. Warto zaznaczyć, że tylko w publikacjach *Farkas 2017* i *Reshef 2019* przeprowadzono badanie w populacji pediatrycznej. W pozostałych artykułach przedstawiono wyniki wyszczególnione w podgrupie dzieci z badań przeprowadzonych w populacji mieszanej. Około połowę pacjentów pediatrycznych w poszczególnych badaniach stanowili chłopcy. Większość uwzględnionych pacjentów stanowili chorzy rasy białej – pozostałe grupy były reprezentowane przez pojedyncze przypadki. Średnie BMI było zbliżone w poszczególnych próbach które raportowały ten parametr i wyniosło od około 21,40 w badaniu *Farkas 2017* do 23,46 w badaniu *IMPACT1/2*. W charakterystykach wyjściowych badania *Farkas 2017* przedstawiono również informacje o czasie od ostatniego napadu oraz rodzaju ostatniego napadu przed rozpoczęciem badania (dane te przedstawiono w rozdziale poświęconym opisowi populacji tego badania), ale w pozostałych próbach nie przedstawiono analogicznych informacji.

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie porównywanych preparatów w poszczególnych badaniach w leczeniu napadów HAE.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 28 Dawkowanie porównywanych preparatów w podaniu doraźnym i dalsza obserwacja po podaniu leczenia.

Badanie	Dawkowanie i obserwacja
<i>Farkas 2017</i>	<p>Podskórnie w dawce 0,4 mg/kg m.c. (maksymalna dawka: 30 mg) przez inną osobę (personel medyczny, wykwalifikowany personel w domu pacjenta, rodzica/opiekuna prawnego/opiekuna faktycznego) lub pacjenta (pod nadzorem rodzica/opiekuna prawnego/opiekuna faktycznego) w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów</p> <p>Pacjenci byli monitorowani przez przynajmniej 6-8 godzin po podaniu leku, a kontrolne konsultacje telefoniczne wykonywano po 24 oraz 48 godzinach od podania leczenia. Po tym okresie pacjenci byli w dalszym ciągu obserwowani w kierunku oceny bezpieczeństwa i parametrów laboratoryjnych, z zaplanowanymi wizytami w 8 oraz 90 dniu po podaniu leczenia.</p>
<i>IMPACT1</i>	<p>Dożylnie 10 lub 20 jednostek/kg m.c. w ciągu 5 godz. od wystąpienia obrzęku<sup>^</sup></p> <p>Pacjentów obserwowano przez minimum 4 godziny po podaniu leku. Informacje odnośnie bezpieczeństwa pacjenci zbierali w okresie 7-9 dni po zastosowaniu leczenia w przypadku każdego z napadów.</p>
<i>IMPACT2</i>	<p>Dożylnie 20 jednostek/kg m.c., w przypadku nie ustępowania obrzęku, możliwe było podanie dodatkowej dawki</p> <p>Pacjentów obserwowano przez minimum 4 godziny po podaniu leku. Informacje odnośnie bezpieczeństwa pacjenci zbierali w okresie 7-9 dni po zastosowaniu leczenia w przypadku każdego z napadów.</p>
<i>Baker 2017</i>	<p>W populacji amerykańskiej: w badaniu RCT dożylnie w dawce 50 lub 100 jednostek/kg m.c. (6 ml/min); w fazie OLE 50 jednostek/kg m.c. (6 ml/min) w ciągu 1 godziny od wystąpienia obrzęku, a w przypadku nie ustąpienia obrzęku, kolejna dawka 50 jednostek/kg m.c. (6 ml/min) w ciągu 4 godzin od pierwszej dawki<sup>^^</sup></p> <p>W populacji europejskiej: w badaniu RCT dożylnie 100 jednostek/kg m.c. (6 ml/min); w fazie OLE 2100 jednostek/kg m.c. (6 ml/min) w ciągu 5 godzin od wystąpienia obrzęku, a w przypadku nie ustąpienia obrzęku, kolejna dawka 2100 lub 4200 jednostek (6 ml/min) w ciągu 4 godzin od pierwszej dawki</p> <p>Skuteczność monitorowano po podaniu leku do 48 godzin, natomiast informacje odnośnie bezpieczeństwa zbierano do 90 dni po zastosowaniu interwencji</p>
<i>Reshef 2019</i>	<p>Dożylnie w dawce 50 jednostek/kg m.c. u (maksymalna dawka 4200 jednostek.) w ciągu 5 minut; w razie potrzeby możliwe podanie kolejnej dawki interwencji, jednak nie więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin</p> <p>Pacjenci pozostawali na obserwacji przynajmniej przez 4 godziny po podaniu leku; kontrolną konsultację telefoniczną wykonywano po 24 (±4) godzinach, natomiast wizyty kontrolne zaplanowano w dniu 28 oraz 90 po podaniu leku</p>

<sup>^</sup> w badaniu *IMPACT1* przeprowadzono próbę 3-ramienną: Berinert 10 jednostek/kg m.c. vs 20 jednostek/kg m.c. vs placebo;

<sup>^^</sup> w populacji amerykańskiej badacze przeprowadzili próbę 3-ramienną: Ruconest 50 jednostek/kg m.c. vs Ruconest 100 jednostek/kg m.c. vs sól fizjologiczna.

W niniejszej analizie poszukiwano badań, w których zastosowano interwencje o dawkowaniu zgodnym z przedstawionym w charakterystyce produktu leczniczego. W przypadku leku Ruconest stosowano podanie dożylnie 50 jednostek/kg m.c. przy wadze pacjenta do 84 kg lub 4200 jednostek u pacjentów ważących 84 kg lub więcej. W odniesieniu do leku Berinert według ChPL stosowano dożylnie 20 jednostek/kg m.c. w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Schemat dawkowania produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) dzieci i młodzieży zalecany jest w podziale na zakresy masy ciała od 10 mg przy wadze 12 – 25 kg do 30 mg w przypadku wagi powyżej 65 kg.

#### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

W badaniu *Farkas 2017* stosowano dawkę ikatybantu 0,4 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 30 mg, co w przeliczeniu na średnią dawkę leku pokrywa się z zaleceniami przedstawionymi w ChPL. W próbie klinicznej *IMPACT1* badacze oceniali produkt leczniczy Berinert w podziale na dwie grupy pacjentów: w dawce 10 jednostek/kg m.c. oraz w dawce 20 jednostek/kg m.c., zatem tylko jedna z grup otrzymywała interwencję w dawce zgodnej z ChPL. W przypadku fazy OLE (*IMPACT2*), wszyscy pacjenci otrzymywali dawkę 20 jednostek/kg m.c. W próbach *Baker 2017* i *Reshef 2019* zastosowany schemat dawkowania preparatu Ruconest był zgodny ze schematem przedstawionym w charakterystyce produktu leczniczego.

W każdym z badań pacjentów monitorowano po podaniu leku przez przynajmniej 4 godziny, natomiast bezpieczeństwo monitorowano w okresie około tygodnia po podaniu leku. W badaniach *Farkas 2017*, *Baker 2017* oraz *Reshef 2019* zaznaczono, że ostatnia wizyta w ramach oceny po podaniu leku była prowadzona po 90 dniach od zastosowania interwencji.

## 7.2 Zakres analiz

Ponieważ niektóre z analizowanych badań uwzględniały grupy z różnymi dawkami ocenianych leków, do porównania efektywności wybrano tylko zarejestrowane dawki (wyszczególnione w charakterystykach produktów leczniczych dla każdego z tych leków), czyli 0,4 mg/kg masy ciała dla ikatybantu (badanie *Farkas 2017*) 20/U kg masy ciała dla preparatu Berinert (pdC1-INH, badanie *IMPACT1/2*) oraz 50 U/kg masy ciała dla preparatu Ruconest (rhC1-INH, badania *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*). Ze względu na brak grupy kontrolnej w jedynym badaniu oceniającym ikatybant (*Farkas 2017*) porównanie pośrednie było niemożliwe, dlatego zdecydowano się na zestawienie wyników bez formalnej analizy statystycznej.

W każdym z uwzględnionych badań jednym z ocenianych punktów końcowych był czas do zmniejszenia nasilenia objawów (punkt końcowy pierwszorzędowy w badaniu oceniającym ikatybant), jednak zarówno jego definicja jak i sposób prezentacji wyników różniły się pomiędzy badaniami. W próbie *Farkas 2017* ten punkt końcowy był zdefiniowany jako czas od podania ikatybantu do poprawy wyniku w złożonej ocenie objawów (średnia z wyników oceny poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali nasilenia) o  $\geq 20\%$  od wartości początkowej, bez pogorszenia wyniku w zakresie żadnego z ocenianych objawów – na podstawie oceny badacza. W próbie *IMPACT1/2* zaznaczono jedynie, że poprawę objawów choroby stwierdzano na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu. Z kolei w próbach *Baker 2017* oraz *Reshef 2019* ten punkt końcowy defi-

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

niowano jako przedział czasu, w którym wynik oceny objawów wykonany przez chorych przy użyciu skali VAS uległ poprawie o  $\geq 20$  mm w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów (ocena chorego). Zmiana o 20 mm na 100-mm skali VAS jest uważana za zmianę istotną klinicznie. Dodatkowo, w próbie *Reshef 2019* przedstawiono również wyniki według alternatywnej definicji czasu do zmniejszenia nasilenia objawów choroby – według oceny badaczy według 6-stopniowej skali (0 brak objawów, 5 – objawy zagrażającej życiu), gdzie zmniejszenie nasilenia objawów zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku oceny o  $\geq 1$  punkt w stosunku do wyniku wyjściowego dla któregośkolwiek z obserwowanych objawów.

Również prezentacja wyników dla tego punktu końcowego różniła się między badaniami: w publikacjach podano medianę i 95% CI (badania *Farkas 2017*, *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*) oraz medianę i zakres (badanie *IMPACT1/2*). W badaniu *Farkas 2017* oceniano u każdego pacjenta jeden ostry napad HAE, podobnie w próbie *IMPACT1* – ocenie poddano jeden napad na pacjenta. Z kolei w próbie *IMPACT2* wyniki przedstawiono dla wszystkich obserwowanych napadów, podobnie w próbach *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*. W zestawieniu wykorzystano dane dla ogólnej liczby napadów, jeśli były dostępne z badań opisujących komparatory – w badaniach *Baker 2017* oraz *Reshef 2019* podano również skuteczność leczenia w pierwszym napadzie choroby i dane te również dodatkowo zostały przedstawione.

Kolejnym punktem końcowym badania *Farkas 2017* mającym swój odpowiednik w badaniach włączonych do analizy był czas do minimalnych objawów. W tej próbie zdefiniowany był on jako czas od leczenia do klinicznej remisji, określanej jako ustąpienie nasilenia objawów do stopnia łagodnego, lub całkowite ustąpienie w ocenie badacza. Jedynie w badaniach *Baker 2017* i *Reshef 2019* (oceniających efektywność preparatu Ruconest) przedstawiono analogiczny punkt końcowy, który zdefiniowano jako czas do zmniejszenia nasilenia objawów w skali VAS do  $< 20$  mm dla wszystkich anatomicznych miejsc wystąpienia napadów choroby. Dodatkowo w próbie *Reshef 2019* przedstawiono również alternatywną definicję opartą o ocenę objawów w 6-stopniowej skali wykonaną przez badaczy – czas do minimalnych objawów zdefiniowano jako czas do uzyskania  $\leq 1$  punktu dla oceny wszystkich obserwowanych objawów. W badaniach *IMPACT1/2* oceniających preparat Berinert punktem końcowym najbliższym do czasu do minimalnych objawów był czas do całkowitego ustąpienia objawów, ale nie zdefiniowano dokładnie kryteriów odnośnie całkowitego ustąpienia objawów choroby. Poszczególne definicje ocenianych punktów końcowych podsumowano w tabeli poniżej.

#### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 29. Definicje czasu do zmniejszenia nasilenia napadów obrzęku oraz czasu do minimalnych objawów napadu w zestawianych badaniach.

Badanie	TOSR	TTMS
<i>Farkas 2017</i>	czas od podania ikatybantu do poprawy wyniku w złożonej ocenie objawów w ocenie badacza (średnia z wyników oceny poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali nasilenia: od 0 brak objawów do 4 – objawy bardzo silnie upośledzające funkcjonowanie) o $\geq 20\%$ od wartości początkowej, bez pogorszenia wyniku w zakresie żadnego z ocenianych objawów	czas od leczenia do klinicznej remisji, określanej jako ustąpienie nasilenia objawów do stopnia łagodnego (ocena 1), lub całkowite ustąpienie w ocenie badacza
<i>IMPACT1/2</i>	poprawa objawów choroby stwierdzana na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu	nie oceniano (przedstawiono ocenę czasu do całkowitego ustąpienia objawów)
<i>Baker 2017</i>	czas do poprawy oceny objawów o $\geq 20$ mm na skali VAS (w ocenie pacjenta) w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów	czas do zmniejszenia nasilenia objawów w skali VAS do $< 20$ mm dla wszystkich anatomicznych miejsc wystąpienia napadów choroby
<i>Reshef 2019</i>	czas do poprawy oceny objawów o $\geq 20$ mm na skali VAS (w ocenie pacjenta) w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów <u>dotatkowa ocena eksploracyjna</u> : według oceny badaczy w 6-stopniowej skali (0 brak objawów, 5 – objawy zagrażającej życiu), gdzie zmniejszenie nasilenia objawów zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku oceny o $\geq 1$ punkt w stosunku do wyniku wyjściowego, dla któregokolwiek z obserwowanych objawów	czas do zmniejszenia nasilenia objawów w skali VAS do $< 20$ mm dla wszystkich anatomicznych miejsc wystąpienia napadów choroby <u>dotatkowa ocena eksploracyjna</u> : czas do uzyskania $\leq 1$ punktu w 6-stopniowej skali, dla oceny wszystkich obserwowanych objawów

Ocena bezpieczeństwa była prezentowana pomiędzy poszczególnymi badaniami w sposób niejednorodny. W badaniu *Farkas 2017* oraz *IMPACT1/2* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym, pojawiającym się podczas leczenia (TEAEs, ang. *treatment emergent adverse events*). W pozostałych próbach punkt ten przedstawiono w szerszej definicji jako co najmniej jedno dowolne zdarzenie niepożądane, odnotowane u pacjenta.

We wszystkich porównywanych próbach podano informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych, które mogły mieć związek z leczeniem (*treatment related adverse events*). Wyniki dotyczące ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych raportowano we wszystkich badaniach, podobnie informacje odnośnie AEs prowadzących do zakończenia badania. W badaniu *Farkas 2017* podano oddzielnie informacje dotyczące reakcji występujących w miejscu podania leku, ale w pozostałych badaniach nie odnaleziono takich danych. Warto zaznaczyć, że ikatybant jest lekiem podawanym podskórnym, natomiast preparaty Berinert i Ruconest podawane są dożylnie, co może mieć wpływ na rodzaj i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu podania leku.

#### Firazyf (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### 7.3 Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny skuteczności (czas do zmniejszenia nasilenia objawów oraz czas do minimalnych objawów) w analizowanych badaniach, dla grup w których chorzy otrzymywali ikatybant w dawce 04 mg/kg m.c., C1-INH w dawce 20 U/kg mc. oraz rhC1-INH w dawce 50 U/kg mc. Sposób prezentacji wyników różnił się między badaniami, co stanowi pewne ograniczenie możliwości wzajemnego ich odniesienia.

Ogółem, w badaniach *Farkas 2017* oraz *IMPACT 1* oceniono skuteczność leczenia pojedynczego napadu obrzęku, natomiast w pozostałych badaniach ocenie poddano leczenie większej liczby napadów: w próbie *IMPACT 2* leczono ogółem 115 napadów, w *Baker 2017* leczono 50 napadów, natomiast w *Reshef 2019* – 73 napady. W próbie *Farkas 2017* oraz w pozostałych badaniach nie wyróżniono osobno napadów zagrażających życiu (tzn. obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną), więc nie było możliwości oceny efektywności leczenia tego typu napadów, a oceniono jedynie ogólną skuteczność w leczeniu jakichkolwiek napadów. Zaznaczyć przy tym należy, że w badaniu *Farkas 2017* nie odnotowano żadnego przypadku napadu krtaniowego, natomiast napad brzuszny odnotowano u 5 (22,7%) chorych, a u jednego (4,5%) był to napad skórno-brzusznym. Napadu krtaniowego nie odnotowano również w badaniu *IMPACT 1*, a napad brzuszny stwierdzono w tym badaniu u 6 (66,7%) chorych. Natomiast w pozostałych badaniach odnotowano kilka napadów krtaniowych – 6 (5,2%) w próbie *IMPACT 2*, 7 (14,0%) w próbie *Baker 2017* oraz 5 (6,8%) w próbie *Reshef 2019*, przy czym w próbie *Baker 2017* określono te napady łącznie jako twarzowe/gardłowe/krtaniowe, a w próbie *Reshef 2019* – jako gardłowe/krtaniowe. Napady brzuszne w tych badaniach wystąpiły w liczbie odpowiednio 78 (67,8%), 26 (52,0%) oraz 39 (53,4%). W próbach *IMPACT1/2* przedstawiono informacje o stopniu nasilenia napadów – w próbie *IMPACT 1* na 7 leczonych napadów 2 miały ciężkie nasilenia, natomiast 5 umiarkowane, natomiast w próbie *IMPACT 2* większość napadów miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, przy czym wśród 6 napadów krtaniowych 2 oceniono jako łagodne, natomiast 4 jako umiarkowane i nie odnotowano ciężkiego napadu krtaniowego, natomiast wśród 78 napadów brzusznych, 35 oceniono jako ciężkie, 42 jako umiarkowane i 1 jako łagodny.

Tabela 30. Zestawienie wyników oceny TOSR oraz TTMS w badaniach uwzględnionych w analizie.

Punkt końcowy	Ikatybant (Farkas 2017) N = 22	Berinert		Ruconest		
		IMPACT 1 N = 7	IMPACT 2 N = 9	Baker 2017 N = 16	Reshef 2019 N = 20	
Liczba oraz umiejscowienie odnotowanych napadów	<u>Ocena pojedynczego napadu:</u> Skórne: u 16 (72,7%) chorych Brzuszne: u 5 (22,7%) chorych Skórne/brzuszne: u 1 (4,5%) chorego	<u>Ocena pojedynczego napadu:</u> Brzuszne: u 6 (66,7%*) chorych Twarzowe: u 1 (14,3%*) chorego 5 napadów miało umiarkowane nasilenie, 2 miały ciężkie	Leczone napady ogółem: 115* Brzuszne: 78 (67,8%*) napadów (1 łagodny, 42 umiarkowane, 35 ciężkie) Twarzowe: 12 (10,4%*) napadów (4 łagodne, 6 umiarkowanych, 2 ciężkie) Krtaniowe: 6 (5,2%*) napadów (2 łagodne, 4 umiarkowane) Obwodowe: 19 (16,5%*) napadów (14 umiarkowanych, 5 ciężkich) Stopień ciężkości napadu przedstawiono w ocenie badaczy	<u>Leczone napady ogółem:</u> 50 <u>Napady występujące w 1 lokalizacji:</u> 44 (88,0%*) Brzuszne: 26 (52,0%*) napadów Obwodowe: 9 (18,0%*) napadów Twarzowe/gardłowe/krtaniowe: 7 (14,0%*) napadów Moczowo-płciowe: 2 (4,0%*) napady <u>Napady występujące w więcej niż 1 lokalizacji:</u> 6 (12,0%*)	<u>Leczone napady ogółem:</u> 73 Brzuszne: 39 (53,4%*) napadów Obwodowe: 15 (20,5%*) napadów Twarzowe: 9 (12,3%*) napadów Moczowo-płciowe: 7 (9,6%*) napadów Gardłowe/krtaniowe: 5 (6,8%*) napadów <u>Napady występujące w więcej niż 1 lokalizacji:</u> 2 (0,7%*) Brzuszne/obwodowe: 1 (1,4%*) napad Twarzowe/gardłowe/krtaniowe: 1 (1,4%*) napad	
	Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR) [h]	1,00 (95% CI: 1,00; 1,10)	0,42 (zakres: 0,17-24,00)	0,49 (zakres: 0,24-1,65)	0,62 (95% CI: 0,52; 1,00)*	1,00 (95% CI: 1,00; 1,08)*
	Dodatkowe dane odnośnie TOSR	75% napadów ustąpiło w 1h, a 95% napadów w 2h	-	W przeliczeniu na liczbę napadów: mediana 0,48 (zakres: 0,05-17,75)	Mediana dla pierwszego napadu: 0,58 (95% CI: 0,52; 1,03)^*	Mediana dla pierwszego napadu: 1,00 (95% CI: 0,58; 2,07)* <u>Analiza eksploracyjna (alternatywna definicja):</u> Dla wszystkich napadów: mediana 1,00 (95% CI: 0,67; 1,00)*

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Punkt końcowy	Ikatybant (Farkas 2017) N = 22	Berinert		Ruconest	
		IMPACT 1 N = 7	IMPACT 2 N = 9	Baker 2017 N = 16	Reshef 2019 N = 20
Mediana (95 % CI) czasu do minimalnych objawów (TTMS) [h]	1,10 (95% CI: 1,00; 2,00)	bd.	bd.	1,93 (95% CI: 1,00; 2,35)*	2,04 (95% CI: 2,00; 2,10)*
Dodatkowe informacje odnośnie TTMS	-	<u>Całkowite ustąpienie objawów:</u> Mediana dla pierwszego napadu: 8,08 (zakres 0,83-52,0)	<u>Całkowite ustąpienie objawów:</u> mediana dla wszystkich napadów: 14,1 (zakres: 1,85–23,3) W przeliczeniu na liczbę napadów: mediana 12,0 (zakres: 0,70–71,7)	Mediana dla pierwszego napadu: 2,17 (95% CI: 1,06; 3,33)^*	Mediana dla pierwszego napadu: 2,08 (95% CI: 1,00; 4,00)* <u>Analiza eksploracyjna (alternatywna definicja):</u> Dla wszystkich napadów: mediana 2,10 (95% CI: 2,00; 4,00)* <u>Całkowite ustąpienie objawów:</u> Dla wszystkich napadów: mediana 4,38 (95% CI: 3,67; 8,92)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu; w przypadku oceny dla pierwszego napadu uwzględniono chorych otrzymujących różne dawkowanie preparatu Ruconest, a obecnie zalecane (50 IU/kg masy ciała) otrzymywała połowa pacjentów (8/16).

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1



W badaniu *Farkas 2017*, oceniającym ikatybant, mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów napadu wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1) godzinę. Podano również że 75% napadów ustępowało w czasie 1 godziny, a 95% w ciągu 2 godzin. W podobny sposób (mediana wraz z 95% przedziałem ufności) wyniki raportowano w badaniach oceniających preparat Ruconest (*Baker 2017* oraz *Reshef 2019*). W pierwszym z tych badań (*Baker 2017*), mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów pierwszego napadu obrzęku była niższa niż ta obserwowana dla ikatybantu: 0,62 (95% CI: 0,52; 1,00), natomiast w drugim badaniu (*Reshef 2019*) mediana ta wyniosła również 1 godzinę, jak w przypadku ikatybantu, ze zbliżonym przedziałem ufności (1,00; 1,08). Różnice mogły wynikać z różnego wieku ocenianych pacjentów – w publikacji *Baker 2017* uwzględniono głównie młodzież (średnio 16 lat), podczas gdy w próbie *Reshef 2019* uwzględniono młodszych pacjentów, o średnim wieku 8 lat, a więc grupę bardziej zbliżoną do dzieci ocenianych w badaniu *Farkas 2017*, gdzie średnia wieku wynosiła 12 lat. Ponadto, należy również pamiętać o różnicach w definicji zmniejszenia nasilenia objawów pomiędzy analizowanymi badaniami. W przypadku mediany obliczonej przy uwzględnieniu jedynie pierwszego napadu w badaniach dla preparatu Ruconest, mediany TOSR wyniosły odpowiednio 0,58 (95% CI: 0,52; 1,03) w badaniu *Baker 2017* oraz 1,00 (95% CI: 0,58; 2,07) w badaniu *Reshef 2019*. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia wyników prezentowanych w badaniu *Baker 2017* – w przypadku danych dla pierwszego napadu choroby, konieczne było odczytanie danych z wykresu, a wśród chorych uwzględnionych w tej ocenie zastosowano preparat Ruconest w różnych dawkach i połowa otrzymywała obecnie zalecane dawkowanie (50 IU/kg). W badaniu *Reshef 2019* przedstawiono również wynik analizy eksploracyjnej, w której kryteria ustępowania objawów oparto na ocenie badaczy w 6-stopniowej skali; wyniki tej oceny były zbliżone do oceny głównej (przez pacjenta, za pomocą skali VAS): 1,00 (95% CI: 0,67; 1,00).

W badaniach oceniających preparat Berinert raportowano dane w odmienny sposób – w próbie *IMPACT1/2* przedstawiono mediany wraz z zakresem. Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku w badaniu *IMPACT1* wynosiła 0,42 godziny (zakres: 0,17-24,00), a więc wartość ta była niższa niż ta obserwowana w przypadku ikatybantu. W fazie wydłużonej tego badania (*IMPACT2*) obserwowana mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów również była niższa niż w próbie dla ikatybantu i wynosiła 0,49 (zakres: 0,24-1,65) godziny. W badaniu *IMPACT2* przedstawiono również wyniki w przeliczeniu na liczbę napadów (a nie liczbę pacjentów) – w takim przypadku mediana TOSR wyniosła 0,48 (zakres: 0,05-17,75), a więc wynik był bardzo zbliżony do tego przeliczonego na pacjentów.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Czas do minimalnych objawów napadu w badaniu *Farkas 2017* był przedstawiany w postaci mediany wraz z przedziałem ufności, i wyniosła dla ikatybantu 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny. Analogiczny punkt końcowy oceniono jedynie w próbach oceniających preparat Ruconest, i wyniki również przedstawiono w postaci median wraz z przedziałami ufności. W badaniu *Baker 2017* mediana czasu do zaobserwowania minimalnych objawów napadu obrzęku wyniosła 1,93 (95% CI: 1,00; 2,35) godziny, natomiast w badaniu *Reshef 2019* wyniosła 2,04 (95% CI: 2,00; 2,10) godziny – w obu badaniach wartości były więc około 2-krotnie wyższe niż ta obserwowana w badaniu z ikatybantem. Wyniki dla oceny pierwszego napadu były zbliżone, odpowiednio 2,17 (95% CI: 1,06; 3,33) oraz 2,08 (95% CI: 1,00; 4,00) dla badań *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*. Dodatkowo, wynik analizy eksploracyjnej przeprowadzonej w próbie *Reshef 2019* (analiza eksploracyjna, ocena przez pacjenta, za pomocą skali VAS) były zbliżone do oceny głównej: 2,10 (95% CI: 2,00; 4,00).

Badania oceniające Berinert nie obejmowały analizy czasu do minimalnych objawów napadu. W próbie *IMPACT1/2* analizowano czas do całkowitego ustąpienia objawów, a więc bardziej restrykcyjnie zdefiniowany niż czas do minimalnych objawów – biorąc pod uwagę fakt, że całkowite ustąpienie objawów może nastąpić dużo później niż uzyskanie ich minimalnego natężenia, porównanie tych punktów nie jest wiarygodne. Wskazują na to wartości obserwowane w analizowanych próbach, gdzie mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów wynosiły kilkanaście godzin: w badaniu *IMPACT1/2* w fazie 1 (*IMPACT1*) mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów wyniosła 8,08 (zakres: 0,83-52,0) godziny, a w fazie OLE (*IMPACT2*) 14,1 (zakres: 1,85-23,3) godziny. W próbie *IMPACT2* podano również wynik w przeliczeniu na liczbę napadów i mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów wyniosła 12,0 (zakres: 0,70-71,7) godzin.

## 7.4 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej zebrano wybrane zdarzenia niepożądane w ogólnych kategoriach, które porównano pomiędzy badaniem oceniającym ikatybant, a próbami oceniającymi preparaty Berinert oraz Ruconest. W badaniu *Baker 2017* dane odnośnie bezpieczeństwa podano dla wszystkich pacjentów, wśród których jedynie 8 (50%) otrzymywało zalecane obecnie w ChPL dawkowanie, co może ograniczać możliwość porównania wyników w odniesieniu do tego badania.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 31 Częstość występowania AEs w badaniach włączonych do porównania ikatybantu z preparatami Berinert oraz Ruconest.

Punkt końcowy	Ikatybant ( <i>Farkas 2017</i> )	Berinert		Ruconest	
		<i>IMPACT1</i>	<i>IMPACT2</i>	<i>Baker 2017</i>	<i>Reshef 2019</i>
Liczba pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa	32	7	9	16	20
Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się podczas leczenia, n (%) <sup>^</sup>	9 (28,1%)	1 (14,3%)	3 (33,3%)	6 (37,5%)	11 (55,0%)
Zdarzenia niepożądane, które mogły być związane z podawanym lekiem, n (%)	1 <sup>^^</sup> (3,1%*)	1 (14,3%)	3 (33,3%)	1 <sup>^^</sup> (6,3%)	2 <sup>^^</sup> (10,0%*)
Ciężkie ( <i>serious</i> ) zdarzenia niepożądane, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0,0%*)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału pacjenta w badaniu, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu podania leku, n (%)	29 (90,6%)	-	-	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w próbach *Farkas 2017* oraz *IMPACT1/2* punkt końcowy dotyczący liczby pacjentów, u których raportowano zdarzenia niepożądane nazwano TEAEs (*treatment emergent adverse events*), czyli zdarzeniami pojawiającymi się w trakcie prowadzenia oceny bezpieczeństwa; w przypadku pozostałych badań, punkt ten przedstawiono jako co najmniej jedno dowolne AEs raportowane u pacjenta;

<sup>^^</sup> w badaniu *Farkas 2017* u jednego z chorych raportowano dwa AEs, które prawdopodobnie mogły być związane z podaniem leku (*considered „possibly related”*), w badaniu *Baker 2017* raportowano u jednego pacjenta jedno AEs związane z leczeniem, natomiast w próbie *Reshef 2019* raportowano 3 zdarzenia potencjalnie związane z leczeniem u 2 chorych.

W badaniu oceniającym ikatybant, zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia stwierdzono u 28,1% pacjentów (w tym u 18,2% dzieci i 7 33,3% młodzieży), co stanowiło większy odsetek w porównaniu do AEs raportowanych podczas leczenia w badaniu *IMPACT1* oceniającym preparat Berinert (14,3%) i nieco mniejszy w *IMPACT2* (33,3%), czyli fazie wydłużonej badania *IMPACT1*. Z kolei w badaniach oceniających Ruconest, odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi był wyższy niż w badaniu oceniającym ikatybant: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 37,5% pacjentów w próbie *Baker 2017* oraz u 55,0% chorych w badaniu *Reshef 2019*.

Należy jednak podkreślić, że w przypadku ikatybantu (*Farkas 2017*), odsetek zdarzeń niepożądanych, które mogły być związane z podawanym lekiem, był najmniejszy w porównaniu z pozostałymi badaniami – wystąpiły one u 3,1% chorych. W badaniu *IMPACT1/2* (oceniającym Berinert) takie AEs odnotowano u 14,3% pacjentów w fazie 1 i u 33,3% w fazie OLE, a w próbach oceniających preparat Ruconest u 6,3% pacjentów pediatrycznych w badaniu *Baker 2017* oraz u 10% w próbie *Reshef 2019*. Należy jednak mieć na uwadze bardzo małe liczby chorych, u których stwierdzano zdarzenia niepożądane mogące być związane z podawanym leczeniem – w większości badań byli to pojedyncze przypadki. W badaniu oceniającym ikatybant nie raportowano żadnych ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych – podobnie, w żadnym z ocenianych badań dla komparatorów nie odnotowano takich zdarzeń. Również

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

w żadnej z ocenianych prób nie odnotowano AEs prowadzących do zakończenia udziału pacjenta w badaniu.

W badaniu *Farkas 2017* reakcje w miejscu podania leku wystąpiły u 90,6% pacjentów. W pozostałych publikacjach autorzy nie przedstawili informacji na temat AEs w miejscu podania, ciężko więc o porównanie częstości występowania takich zdarzeń w odniesieniu do porównywanych interwencji. Warto nadmienić, że ikatybant jest preparatem podawanym podskórnym, co może mieć wpływ na rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych. Warto także zaznaczyć, że wszystkie reakcje w miejscu podania, raportowane w *Farkas 2017*, miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Firazyry z lutego 2019 r (*ChPL Firazyry 2019*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych prowadzonych w celu rejestracji produktu 999 napadów HAE leczono produktem Firazyry w dawce 30 mg podawanym podskórnie przez pracownika służby zdrowia. Pracownik służby zdrowia podawał podskórnie Firazyry 129 zdrowym ochotnikom i 236 pacjentom z HAE.

Niemal u wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni ikatybantem podawanym podskórnie w badaniach klinicznych, wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obejmujące podrażnienie skóry, obrzęk, ból, świąd, rumień, uczucie pieczenia). Reakcje te były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, przemijające i ustępowały bez dodatkowych interwencji.

### Lista działań niepożądanych

Częstość reakcji niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Wszystkie działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu zapisane są kursywą.

Tabela 32 Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu ikatybantu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Bóle głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Rumień Świąd	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia <sup>^</sup>	Gorączka	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia transaminaz	

### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

<sup>^</sup> Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwaki w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia.

## Dzieci i młodzież

Łącznie 32 pacjentów z tej populacji (8 dzieci w wieku od 2 do 11 lat i 24 pacjentów dorastających w wieku od 12 do 17 lat) z HAE włączono do leczenia ikatybantem w badaniach klinicznych. Trzydziestu jeden pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę ikatybantu, a jeden z pacjentów (pacjent dorastający) otrzymał ikatybant na dwa napady (łącznie dwie dawki). Firazyry podano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,4 mg na kg masy ciała i nie więcej niż 30 mg w dawce.

U większości pacjentów tej populacji leczonych ikatybantem podawanym podskórnie wystąpiły reakcje w miejscu podania, takie jak: rumień, obrzęk, pieczenie, ból i świąd skóry. Reakcje te były łagodne lub umiarkowanie ciężkie oraz odpowiadały reakcjom obserwowanym u dorosłych. U dwóch pacjentów z tej populacji wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu podania, które całkowicie ustąpiły w ciągu 6 godzin. Reakcje te to rumień, obrzęk, pieczenie i uczucie ciepła.

Podczas badań klinicznych nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w hormonach płciowych.

## Immunogenność

### *Dorośli*

W rzadkich wypadkach obserwowano przejściową obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi w kontrolowanych badaniach fazy III przy wielokrotnym podawaniu leku u dorosłych. U wszystkich pacjentów utrzymywała się skuteczność leczenia. U jednego pacjenta leczonego produktem Firazyry stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu. Pacjenta poddawano obserwacji przez 5 miesięcy, a w kolejnych próbkach nie wykazano obecności przeciwciał przeciw ikatybantowi. Nie zgłaszano przypadków nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych podczas leczenia produktem Firazyry.

### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania ikatybantu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (FDA) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (FDA 2020, URPL 2020).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Firazyr (występującymi u więcej niż 1/10 pacjentów), są reakcje w miejscu podania (włączając rumień), opuchlizna, pieczenie (ang. *burning*), swędzenie oraz ból w miejscu podania (EMA 2020).

Dodatkowo, w bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA odnaleziono raport z posiedzenia z 5-8 lutego 2018 r., w którym w podsumowaniach i wnioskach dotyczących leku Firazyr zalecono, by w informacjach o produkcie uwzględnić „pokrzywkę”, jako zdarzenie niepożądane o nieznannej częstotliwości. Aktualizacja ta została już wprowadzona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Firazyr (PRAC 2020).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 595 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w czasie stosowania produktu leczniczego Firazyr (stan na: 25.07.2020 r.). Do najczęstszych należały: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 214; 36,0%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 208; 35,0%), urazy, zatrucia i powikłania po

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

zabiegach (n = 132; 22,2%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 118; 19,8%) (*EudraVigilance 2020*).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 31 marca 2020 r.) odnotowano łącznie 2083 chorych, u których stwierdzono pojawienie się zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania leku Firazyr, w tym 1328 (63,8%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 72 (12,2%) zgonów. Wśród najczęściej odnotowywanych AEs raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 838; 40,7%), wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (n = 773; 37,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 472; 22,7%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 318; 15,3%) (*FDA 2020a*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 2336 chorych stosujących ikatybant. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 1048; 44,9%), wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych (n = 819; 35,1%) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n = 509; 21,8%) (*WHO-UMC 2020*).

Ocenę bezpieczeństwa przedstawioną powyżej wykonano z datą odcięcia danych 04.08.2020 r.



## 10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Firazyr (ikatybant) w leczeniu chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II, w wieku od 2 do < 18 lat, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „firazyr OR icatibant”. Wyszukiwanie przeprowadzono 04.08.2020 r. i otrzymano 25 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 17 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Badania w toku oceniające Firazyr (ikatybant).

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01034969	Icatibant Outcome Survey (IOS) Registry	<b>Metodyka:</b> badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa leków Firazyr (ikatybant) oraz Cinryze (inhibitor C1-esterazy) na podstawie rutynowych wyników klinicznych ( <i>routine clinical outcomes</i> ) pacjentów z HAE typu I i II w ramach rutynowej praktyki klinicznej oraz jako źródło danych do badań postmarketingowych	<b>Rozpoczęcie:</b> 10 lipiec 2009 r. <b>Zakończenie:</b> 24 maj 2023 r. <b>Liczba uczestników:</b> 3000 <b>Sponsor:</b> Shire <b>Status rekrutacji pacjentów:</b> w trakcie rekrutacji
NCT04057131	FIRAZYR General Drug Use-Results Survey (Japan)	<b>Metodyka:</b> prospektywne badanie obserwacyjne <b>Cel:</b> zebranie danych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Firazyr (ikatybant) w fazie postmarketingowej wśród pacjentów w populacji japońskiej z HAE	<b>Rozpoczęcie:</b> 9 maj 2019 r. <b>Zakończenie:</b> 23 listopad 2022 r. <b>Liczba uczestników:</b> 75 <b>Sponsor:</b> Shire <b>Status rekrutacji pacjentów:</b> w trakcie rekrutacji

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 11 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 opracowania wtórne (*Longhurst 2017, Pancholy 2019*), które zakwalifikowano jako przeglądy systematyczne. W obu przedstawiono wyniki badania *Farkas 2017* jako próby oceniającej ikatybant w populacji pediatrycznej, tym samym potwierdzając trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie.

Odnaleziono tylko jedno opublikowane badanie kliniczne bez randomizacji oceniające ikatybant w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych – próbę *Farkas 2017*. Zidentyfikowano również dwa doniesienia konferencyjne (*Farkas 2019, Kessel 2019*), prezentujące dodatkowe analizy dla badania *Farkas 2017*.

Dodatkowo, zidentyfikowano również doniesienie konferencyjne *Andresen 2019*, w którym przedstawiono wstępne wyniki próby IOS (ang. *icatibant outcome survey*), prowadzonego obecnie prospektywnego badania obserwacyjnego oceniającego stosowanie ikatybantu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ikatybant z wybranymi komparatorami, a z uwagi na brak badań z komparatorem dla ikatybantu, nie było również możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator. Zidentyfikowano jednak dodatkowe badania oceniające preparaty Berinert oraz Ruconest w populacji dzieci w wieku 2 lat lub więcej, których wyniki można było orientacyjnie zestawić z wynikami próby *Farkas 2017: IMPACT1/2* (publikacja *Schneider 2013*), *Busse 2017, Farkas 2002, Farkas 2013*, oraz *Kreuz 2012* oceniające preparat Berinert, oraz badania *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*, oceniające preparat Ruconest. Ostatecznie, z uwagi na dostępność wyników, w zestawieniu wyników badania *Farkas 2017* oraz badań dla komparatorów wykorzystano wyniki badania *IMPACT1/2*, oraz badań *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*.

Ogółem mała dostępność badań w populacji pediatrycznej ogranicza możliwość szerokiej oceny efektywności klinicznej ikatybantu (podobnie jak w przypadku komparatorów). Dodatkowo sposób przedstawienia wyników (bez rozróżnienia lokalizacji napadu) determinuje konieczność przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego ogółem.

Należy jednak podkreślić, że obrzęk naczyń ruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierociego na terenie UE (*EMA 2003*).

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## Ikatybant (Firazyr) – badanie *Farkas 2017*

Badanie *Farkas 2017* było wieloośrodkową, niezaślepioną jednoramienną próbą fazy III, w której pacjenci pediatryczni (od 2 roku życia do ukończenia 17 lat) otrzymywali pojedynczą dawkę ikatybantu w ciągu 12 godzin od wystąpienia ostrego napadu choroby, w tym również ataku zagrażającego życiu (część młodzieży w trakcie/po pokwitaniu otrzymała ikatybant bez obecności napadu HAE celem szerszej analizy bezpieczeństwa oraz oceny farmakokinetyki). Ogółem, w badaniu uwzględniono 32 pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego typu I lub II (diagnozę potwierdzano w centralnym laboratorium). Włączeni pacjenci otrzymali ikatybant przynajmniej raz w trakcie badania, i lek w ramach leczenia napadu choroby otrzymało 11 dzieci oraz 11 pacjentów kwalifikowanych jako młodzież; dodatkowo 10 chorych kwalifikowanych w grupie młodzieży otrzymało leczenie bez napadu choroby. Skuteczność kliniczną oceniano zatem u 22 pacjentów, u których wystąpił ostry napad obrzęku naczyńioruchowego, a bezpieczeństwo w populacji 32 pacjentów (wszyscy chorzy uwzględnieni w badaniu), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu. Średnia wieku w całej populacji badania wynosiła 12,3 lat, u dzieci było to 8,6 lat, a u młodzieży 14,3 lat. Chorzy płci męskiej stanowili 59,4% populacji badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do zmniejszenia nasilenia objawów w złożonej ocenie objawów przez badacza. W trakcie trwania badania dopuszczono możliwość podawania ikatybantu (sumarycznie maksymalnie 3 dawki) w trakcie kolejnych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego następujących co najmniej tydzień po poprzednim podaniu leku u pacjentów z grupy młodzieży. Wyniki dla tej grupy chorych (określane jako wyniki 2 części badania) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019*. W analizie uwzględniono 9 chorych w średnim wieku 17,4 (SD: 2,45) lat w momencie otrzymania drugiej dawki ikatybantu. U części pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiły napady zagrażające życiu, ale nie przedstawiono osobno wyników dla podgrupy chorych z takim atakami.

Populacja uwzględniona w badaniu była szersza niż wnioskowana, gdyż ocenie poddano ikatybant stosowany w leczeniu ciężkich napadów ogółem, nie tylko tych zagrażających życiu – należy jednak pamiętać, że dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy to choroba rzadka, co ogólnie zmniejsza dostępność danych klinicznych (małe liczebności populacji objętych obserwacją w badaniach).

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## Skuteczność kliniczna

W podstawowym okresie obserwacji w populacji poddanej ocenie skuteczności klinicznej ostry napad obrzęku naczynioruchowego o charakterze skórnym wystąpił u 16 chorych (72,7%), w obrębie jamy brzusznej u 5 pacjentów (22,7%), a u jednego (4,5%) był to napad skórno-brzusznym. Nie wystąpiły napady krtaniowe. W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019*, przedstawiającym wyniki z drugiej części badania u 9 chorych otrzymujących > 1 leczenie ikatybantem, u 8 (88,9%) pacjentów odnotowano napady skórne, brzuszne lub skórno-brzusznym, natomiast u 1 (11,1%) chorego odnotowano 2 napady krtaniowe. Autorzy badania nie wyróżnili osobnych wyników względem umiejscowienia napadu.

### Złożona ocena objawów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego

Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów w populacji łącznej wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1) godzinę, bez różnic między populacją dzieci i młodzieży – mediana w każdej z grup 1,0 (95% CI: 1,0; 2,0) godzina.

Mediana czasu do minimalnych objawów wyniosła 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny w łącznej populacji i była podobna w grupie dzieci – 1,9 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny, jak i młodzieży – 1,0 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny.

Dodatkowo ponad 70% pacjentów doświadczyło zmniejszenia nasilenia objawów w ciągu 1,1 godziny, a ponad 90% w ciągu 2 godzin od podania ikatybantu. Po godzinie od podania leku ok. 50% pacjentów doświadczało jedynie minimalnych objawów, a po 2 godzinach odsetek ten wzrósł do 80%.

Wyjściowy wynik złożonej oceny objawów wyniósł 0,568 (SD: 0,342) punktu. Poprawę odnotowano już w ciągu godziny od podania ikatybantu (-0,295 [SD: 0,340]), a wynik oceny stopniowo poprawiał się do 6. godziny po podaniu leku, gdy osiągnął 0,057 (SD: 0,114).

W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019* analizowano 9 chorych. U 8 stwierdzono napady skórne, brzuszne lub oba te rodzaje, natomiast u 1 pacjenta odnotowano 2 napady obrzęku krtani. Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 2,3) godzinę w przypadku drugiego podania leku (n = 9) oraz 1,1 (95% CI: 1,0; 3,0) godziny w przypadku trzeciego podania (n = 8). Z kolei mediana czasu do minimalnych objawów wyniosła 1,2 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny po drugim podaniu leku (n = 7) oraz 2,2 (95% CI: 1,0; nie osiągnięto) po 3 podaniu leku (n = 7, dane dla 2 chorych cenzorowano).

#### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### Ocena bólu u pacjentów w wieku $\geq 4$ lat

W skali FPS-R czas do zmniejszenia nasilenia objawów bólowych wyniósł 1,0 (95% CI: 0,8; 1,0) godzinę, a czasu do minimalnych objawów 3,4 (95% CI: 1,8; 5,3) godziny. Ogółem wartość wyjściowa oceny bólu wyniosła 5,4 (SD: 3,13). Poprawę odnotowano już po pierwszej godzinie od zastosowania ikatybantu (-3,0 [SD: 2,68]). Ból stopniowo zmniejszał się do czwartej godziny po podaniu leku, gdy jego nasilenie w skali FPS-R osiągnęło 0,8 (SD: 1,64). W kolejnych pomiarach nasilenie bólu utrzymywało się w zakresie 0,9-1,4 w skali FPS-R. Wyniki były podobne w podgrupach dzieci oraz młodzieży (definiowanych na podstawie wyniku skali Tannera).

W doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019* mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów bólu według skali FPS-R (ocena dla 8 chorych) wyniosła 1,1 (95% CI: 1,0; 2,1) godziny po podaniu drugiej dawki leku, oraz 1,0 (95% CI: 1,0; 1,2) godzinę po podaniu 3 dawki.

### Ocena bólu u pacjentów w wieku $< 4$ lat

Wśród dzieci do oceny objawów bólu użyto skali FLACC. Ocenę wykonano u 2 pacjentów. U jednego z nich wyjściowo oceniono ból na 0 i wykluczono go z analizy czasu do zmniejszenia nasilenia objawów bólu. Dla drugiego z pacjentów w wieku  $< 4$  lata czas do zmniejszenia nasilenia objawów bólu i czas do minimalnych objawów bólu wyniosły 1 godzinę.

### Czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej

Żaden z pacjentów włączonych do analizy skuteczności ikatybantu nie wymagał terapii ratunkowej w ciągu 48 godzin od podania ikatybantu. Terapii ratunkowej wymagał jeden pacjent z grupy młodzieży z populacji bezpieczeństwa, u którego ostry napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wystąpił 6 godzin po podaniu ikatybantu (który zastosowano bez wystąpienia napadu) – otrzymał on osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy. Napad ten zaklasyfikowano jako zdarzenie niepożądane o umiarkowanym nasileniu.

## Bezpieczeństwo

Ogółem w badaniu *Farkas 2017* odnotowano 32 zdarzenia niepożądane w okresie trwania leczenia, które wystąpiły łącznie u 9 (28,1%) spośród 32 pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa. Do najczęstszych należały zdarzenia: żołądkowo jelitowe – 9 zdarzeń u 3 (9,4%) pacjentów i związane z układem nerwowym – 4 zdarzenia u 3 (9,4%) pacjentów. Wszystkie zdarzenia niepożądane obserwo-

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

wane w czasie leczenia miały charakter łagodny do umiarkowanego – nie odnotowano zdarzeń o poważnym nasileniu (*severe*), a także ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Żadne z TEAE nie prowadziło do przerwania udziału w badaniu bądź zgonu. Reakcje w miejscu podania leku były częste – wystąpiły łącznie u 90,6% populacji bezpieczeństwa. Do najczęstszych należały: rumień (u 84,4% pacjentów) i obrzęk (u 68,8% chorych). U 2 (6,3%) pacjentów po podaniu ikatybantu wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu podania leku – u obu wystąpił rumień, odnotowano również pojedyncze przypadki ciężkiego obrzęku, ciężkiego uczucia pieczenia i ciężkiego uczucia ciepła.

Autorzy badania *Farkas 2017* przedstawili również wyniki analizy bezpieczeństwa osobno dla podgrup dzieci oraz młodzieży, wyróżnionych względem kryteriów Tannera. Zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 2 (18,2%) dzieci, zdarzeń tych było ogółem dziewięć. W żadnej z opisanych kategorii liczba zdarzeń nie przekroczyła dwóch. Większy odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem stwierdzono u młodzieży – u 7 (33,3%) pacjentów wystąpiły łącznie 23 zdarzenia. Najczęstsze były zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (których nie odnotowano w populacji dzieci) – było ich dziewięć, wystąpiły u 3 (14,3%) pacjentów. Liczba zdarzeń niepożądanych w pozostałych kategoriach nie przekraczała dwóch. Reakcje w miejscu podania ikatybantu były częste w obu grupach wyróżnionych względem kryteriów Tannera (dzieci oraz młodzież) – wystąpiły u 81,8% dzieci i 95,2% młodzieży. W obu populacjach najczęstsze były rumień (u 81,8% dzieci i 85,7% u młodzieży) oraz obrzęk (u 63,6% dzieci i 71,4% młodzieży). U dzieci nie wystąpiła żadna ciężka reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku. Ciężkie reakcje w miejscu podania leku odnotowano u 2 pacjentów z grupy młodzieży (w tym ciężki rumień u obydwu z nich).

### **Ikatybant (Firazyr) – badanie IOS (doniesienie *Andresen 2019*)**

---

W doniesieniu konferencyjnym *Andresen 2019* przedstawiono wstępne wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ikatybantu w populacji pediatrycznej, w ramach prospektywnego badania obserwacyjnego monitorującego stosowanie ikatybantu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – IOS (ang. *icatibant outcome survey*, NCT01034969). Przedstawione wyniki dotyczyły populacji pediatrycznej z 6 krajów, z okresu obserwacji od lipca 2009 roku do lutego 2018 roku. W ocenie uwzględniono dane dla 23 chorych, którzy w momencie uwzględnienia w rejestrze mieli < 18 lat - spośród nich, w okresie obserwacji ikatybant otrzymało 8 pacjentów. Mediana wieku w tej kohorcie wynosiła 17 (zakres 8,7-17,9) lat, a 62,5% stanowili pacjenci płci żeńskiej. U wszystkich chorych uwzględnionych w opisywanej kohorcie występował HAE typu I. W doniesieniu konferencyjnym nie przedsta-

#### **Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

wiono charakterystyki leczonych napadów, nie podano również informacji odnośnie napadów zagrażających życiu - ocena dotyczyła więc ogólnie jakichkolwiek napadów.

Mediana czasu pomiędzy pojawieniem się objawów napadu a zastosowaniem ikatybantu (n = 6 chorych, 32 napady) wynosiła 2 (zakres: 0,5-21,0) godziny. Z kolei mediana czasu do ustępowania objawów napadu dla leczonych chorych (n = 6 chorych, 7 napadów) wyniosła 10 (zakres: 4,5-21,8) godzin. Mediana czasu trwania napadu (n = 6 chorych, 6 napadów) wyniosła 16 (zakres: 5,0; 38,0) godzin.

W badaniu odnotowano ogółem 9 zdarzeń niepożądanych u 3 pacjentów, w tym 5 ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń u 2 pacjentów: ból brzucha i 3 ciąży u 1 pacjentki (ciężce wystąpiły w wieku 17,5 lat, 18,1 lat oraz 18,6 lat) oraz ekstrakcja zęba u 1 pacjenta. Ogółem, odnotowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny do umiarkowanego i żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem.

### **Ikatybant (Firazyr) vs osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) i rekombinowany inhibitor C1-esterazy (Ruconest)**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ikatybant z wybranymi komparatorami, a z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu po stronie ikatybantu – nie było możliwe przeprowadzenie ewentualnego porównania pośredniego przez wspólny komparator. Zidentyfikowano jednak badania oceniające wybrane komparatory w populacji pediatrycznej, i wyniki tych badań zestawiono z wynikami badania *Farkas 2017*.

Odnaleziono 5 publikacji opisujących badania dotyczące preparatu Berinert (*IMPACT1/2* [publikacja *Schneider 2013*], *Busse 2017*, *Farkas 2013*, *Farkas 2002*, *Kreuz 2012*) i 2 publikacje, w których przedstawiono wyniki badań oceniających preparat Ruconest (*Baker 2017*, *Reshef 2019*), jednak ze względu na niezgodność dawkowania interwencji w odniesieniu do ChPL, badania *Busse 2017*, *Farkas 2013*, *Farkas 2002*, *Kreuz 2012* zostały wykluczone z dalszej analizy. Odnalezione publikacje prezentowały wyniki w populacji pediatrycznej – analiza *Reshef 2019* była w założeniu ukierunkowana na taką ocenę, natomiast w przypadku publikacji *Schneider 2013* przedstawiono dodatkową analizę podgrupy pediatrycznej z większego badania, obejmującego pacjentów pediatrycznych i dorosłych (badanie RCT *IMPACT1* oraz jego faza wydłużona *IMPACT2*); podobnie w publikacji *Baker 2017* opisano analizę *post-hoc* w populacji pediatrycznej dla kilku badań dotyczących preparatu Ruconest.

#### **Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wszystkie badania uwzględniały pacjentów poniżej 18 roku życia. W niektórych przeważała młodzież: w próbie *IMPACT1/2* uwzględniono chorych w wieku 6-17 lat, ale mediana wieku wyniosła 16 lat, natomiast w próbie *Baker 2017* – chorych w wieku 14-17 lat (średnia 16,1 lat). Z kolei w badaniu *Reshef 2019* uwzględniono dzieci w wieku 2-13 lat (średnia 8,2 lat). W pozostałych próbach średnia/mediana wieku wynosiła około 12-14 lat. Populacje uwzględnione w badaniach nie były zbyt liczne i obejmowały od 15 i 16 pacjentów odpowiednio w próbach *IMPACT1/2* oraz *Baker 2017*, do 32 chorych w próbie *Farkas 2017*.

Ogółem, w badaniach *Farkas 2017* oraz *IMPACT 1* oceniono skuteczność leczenia pojedynczego napadu obrzęku, natomiast w pozostałych badaniach ocenie poddano leczenie większej liczby napadów: w próbie *IMPACT 2* leczono ogółem 115 napadów, w *Baker 2017* leczono 50 napadów, natomiast w *Reshef 2019* – 73 napady. W próbie *Farkas 2017* oraz w pozostałych badaniach nie wyróżniono osobno wyników dla napadów zagrażających życiu (tzn. obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną), więc nie było możliwości oceny efektywności leczenia tego typu napadów a oceniono jedynie ogólną skuteczność w leczeniu jakichkolwiek ciężkich napadów. Zaznaczyć przy tym należy, że w badaniu *Farkas 2017* nie odnotowano żadnego przypadku napadu krtaniowego, natomiast napad brzuszny odnotowano u 5 (22,7%) chorych, a u jednego (4,5%) był to napad skórno-brzuszny. Podobnie jak w badaniu *Farkas 2017*, w badaniach dla komparatorów nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z napadami zagrażającymi życiu (obejmujące gardło, krtań lub jamę brzuszną); ogółem napady brzuszne stwierdzono u 6 (66,7%) chorych z badania *IMPACT 1*, z kolei w badaniu *IMPACT 2* leczono 78 (67,8% wszystkich napadów) napadów brzusznych oraz 6 (5,2%) napadów krtaniowych, w badaniu *Baker 2017* leczono 26 (52,0%) napadów brzusznych oraz 7 (14,0%) napadów twarzowo/gardłowo/krtaniowych, natomiast w próbie *Reshef 2019* leczono 39 (53,4%) napadów brzusznych oraz 5 (6,8%) napadów gardłowo/krtaniowych.

Włączone badania różnie definiowały punkty końcowe uwzględnione w analizie, co utrudnia interpretację zestawianych wyników; w badaniu *Farkas 2017* oceniającym zastosowanie ikatybantu u dzieci ocena polegała na uśrednieniu wyników oceny nasilenia dla poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali. Z kolei w próbach *Baker 2017* oraz *Reshef 2019* wyniki dla tego punktu końcowego określano przy użyciu skali VAS. W próbie *IMPACT1/2* przebieg leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi pacjenta na określone pytania. Zaznaczyć należy, że definicja stosowana w badaniu *Farkas 2017* była najbardziej złożoną w porównaniu do definicji w pozostałych badaniach. Ponadto, niektórych badaniach ustępowanie objawów było oceniane przez pacjentów (*Baker 2017*, *Reshef 2019*), a w innych

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



przez badaczy (*Farkas 2017*). W próbie *IMPACT1/2* zaznaczono jedynie, że poprawę objawów choroby stwierdzano na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu. Również wyniki ocenianych punktów końcowych prezentowano w różny sposób (mediana z zakresem, mediana z 95% CI). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, zestawienie wyników badania doceniającego ikatybant z badaniami oceniającymi pozostałe preparaty może mieć jedynie charakter orientacyjny i nie pozwala na wiarygodne wnioskowanie odnośnie porównania wzajemnej efektywności tych leków.

### Skuteczność kliniczna

W badaniu *Farkas 2017*, oceniającym ikatybant, mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów pierwszego napadu wyniosła 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1) godzinę. W porównaniu do wyników badań oceniających preparat Ruconest, mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów pierwszego napadu obrzęku w badaniu *Baker 2017* była niższa niż ta obserwowana dla ikatybantu: 0,62 (95% CI: 0,52; 1,00), natomiast w drugim badaniu (*Reshef 2019*) mediana ta była bardzo zbliżona do wyniku badania dla ikatybantu: 1,00 (95% CI: 1,00; 1,08) godzina. Różnice mogły wynikać z różnego wieku ocenianych pacjentów – w publikacji *Baker 2017* uwzględniono głównie młodzież (średnio 16 lat), podczas gdy w próbie *Reshef 2019* uwzględniono młodszych pacjentów, o średnim wieku 8 lat, a więc grupę bardziej zbliżoną do dzieci ocenianych w badaniu *Farkas 2017*, gdzie średnia wieku wynosiła 12 lat. Należy pamiętać również, że definicje zmniejszenia nasilenia objawów różniły się pomiędzy analizowanymi badaniami, co również w znacznym stopniu utrudnia bezpośrednie odniesienie do siebie uzyskanych wyników.

Porównanie ikatybantu i preparatu Berinert było utrudnione z uwagi na sposób prezentacji danych – w próbie *IMPACT1/2* przedstawiono mediany wraz z zakresem. Mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku w badaniu *IMPACT1* wynosiła 0,42 godziny (zakres: 0,17-24,00), a więc wartość ta była niższa niż ta obserwowana w przypadku ikatybantu, ale należy podkreślić szeroki zakres obserwowanych wyników oraz fakt, że definicje zmniejszenia nasilenia różniły się nieco pomiędzy analizowanymi badaniami, co utrudnia wnioskowanie o wzajemnej relacji obserwowanych wyników. W fazie wydłużonej tego badania (*IMPACT2*) obserwowana mediana czasu do zmniejszenia nasilenia objawów również była niższa niż w próbie dla ikatybantu i wynosiła 0,49 (zakres: 0,24-1,65) godziny.

Mediana czasu do minimalnych objawów napadu w badaniu *Farkas 2017* była przedstawiana w postaci mediany wraz z przedziałem ufności, i wyniosła dla ikatybantu 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0) godziny. Analo-

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

giczny punkt końcowy oceniono jedynie w próbach oceniających preparat Ruconest: w badaniu *Baker 2017* mediana czasu do zaobserwowania minimalnych objawów pierwszego napadu obrzęku wyniosła 1,93 (95% CI: 1,00; 2,35) godziny, natomiast w badaniu *Reshef 2019* wyniosła 2,04 (95% CI: 2,00; 2,10) godziny – w obu badaniach wartości były więc około 2-krotnie wyższe niż ta obserwowana w badaniu z ikatybantem.

## Bezpieczeństwo

W badaniu oceniającym ikatybant, zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia stwierdzono u 28,1% pacjentów, co stanowiło większy odsetek w porównaniu do AEs raportowanych podczas leczenia w badaniu *IMPACT1* oceniającym preparat Berinert (14,3%) i nieco mniejszy w *IMPACT2* (33,3%), czyli fazie wydłużonej badania *IMPACT1*. Z kolei w badaniach oceniających Ruconest, odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi był wyższy niż w badaniu oceniającym ikatybant: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 37,5% pacjentów w próbie *Baker 2017* oraz u 55,0% chorych w badaniu *Reshef 2019*.

Należy jednak podkreślić, że w przypadku ikatybantu (*Farkas 2017*), odsetek zdarzeń niepożądanych, które mogły być związane z podawanym lekiem, był najmniejszy w porównaniu z pozostałymi badaniami – wystąpiły one u 3,1% chorych. W badaniu *IMPACT1/2* (oceniającym Berinert) takie AEs odnotowano u 14,3% pacjentów w fazie 1 i u 33,3% w fazie OLE, a w próbach oceniających preparat Ruconest u 6,3% pacjentów pediatrycznych w badaniu *Baker 2017* oraz u 10% w próbie *Reshef 2019*. Należy równocześnie mieć na uwadze bardzo małe liczebności chorych, u których stwierdzano zdarzenia niepożądane mogące być związane z podawanym leczeniem – w większości badań były to pojedyncze przypadki. W badaniu oceniającym ikatybant nie raportowano żadnych ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych – podobnie, w żadnym z ocenianych badań dla komparatorów nie odnotowano takich zdarzeń. Również w żadnej z ocenianych prób nie odnotowano AEs prowadzących do zakończenia udziału pacjenta w badaniu.

W badaniu *Farkas 2017* reakcje w miejscu podania leku wystąpiły u 90,6% pacjentów. W pozostałych publikacjach autorzy nie przedstawili informacji na temat AEs w miejscu podania, ciężko więc o porównanie częstości występowania takich zdarzeń w odniesieniu do porównywanych interwencji. Ikatybant jest preparatem podawanym podskórnym, co może mieć wpływ na rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych. Warto zaznaczyć, że wszystkie reakcje w miejscu podania, raportowane w *Farkas 2017*, miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 12 Dyskusja

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, z ang. *Hereditary Angioedema*) to schorzenie zaliczane do chorób rzadkich o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Podłożem choroby jest defekt genu kodującego inhibitor składowej dopełniacza C1-esterazy, który jest odpowiedzialny za rozszerzenie i zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz powstawanie obrzęków tkanki podskórnej i podśluzówkowej. Efektem powyższych mechanizmów jest występowanie u chorych objawów choroby najczęściej manifestującej się w postaci obrzęków kończyn dolnych, dolegliwości ze strony jamy brzusznej oraz obrzęku okolicy twarzy. Należy jednak zwrócić uwagę, że napad choroby może przebiegać gwałtowniej zajmując górne drogi oddechowe. Ze względu na specyficzną budowę dróg oddechowych u dzieci taki napad bez odpowiedniego leczenia może doprowadzić do uduszenia. Choroba ma charakter przewlekły i istotnie wpływa na jakość życia pacjentów – dodatkowo, w populacji dzieci zaobserwowano zwiększenie niepokoju w przypadku zwiększenia się liczby doświadczanych ataków, co z kolei jest czynnikiem stresującym dla pediatrycznego pacjenta. Szczególnie wysoki poziom stresu odnotowywano w odniesieniu do ataków umiejscowionych w obrębie jamy brzusznej. Z uwagi na niecharakterystyczne objawy rozpoznanie często stawiane jest ze znacznym opóźnieniem, a pacjenci są nieskutecznie leczeni przez początkowy okres choroby. Ponadto, wystąpienie epizodu w obrębie jamy brzusznej może przypominać obraz tzw. „ostrego brzucha”, co może narażać chorych na niepotrzebne leczenie chirurgiczne. Aktualnie na terenie UE dostępne są cztery preparaty – Firazyr, Berinert, Cinryze oraz Ruconest, które są dopuszczone do obrotu we wskazaniu do leczenia ostrych napadów HAE zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, przy czym **Firazyr, Berinert i Ruconest są objęte refundacją w warunkach polskich – wszystkie trzy w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów HAE u dorosłych pacjentów, natomiast dodatkowo Berinert oraz Ruconest są refundowane również w populacji pediatrycznej.** Zaznaczyć należy, że obydwa preparaty refundowane obecnie w populacji dzieci (Berinert oraz Ruconest) podawane są dożylnie i wymagają częstych wizyt w gabinetach lekarskich lub na oddziałach ratunkowych. Co więcej, upośledza to życie pacjentów skazujących ich na dostosowywanie swoich potrzeb życiowych do dostępu do ośrodka zapewniającego leczenie doraźne. Wobec powyższego, niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą pacjentów pediatrycznych są skuteczne technologie lekowe objęte finansowaniem, które mogą być samodzielnie i w prosty sposób w podaniu podskórnym stosowane w warunkach domowych umożliwiając poprawę jakości życia. Ponadto, podkreśla się również potrzebę terapii o korzystnym profilu bezpieczeństwa – pozbawionych ryzyka nadwrażliwości na obce gatunkowo białko oraz ryzyka transmisji wirusowych.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Produkt leczniczy Firazyr (ikatybant) należy do selektywnych, kompetycyjnych antagonistów receptora bradykininy typu 2, którego mechanizm działania polega na zmniejszeniu efektów działania bradykininy, będącej kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych HAE. Preparat podawany jest podskórnie w dawkach zależnych od masy ciała w postaci jednego wstrzyknięcia na jeden napad choroby. Firazyr jest rekomendowany do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE u dzieci przez wiele towarzystw naukowych. Ponadto, autorzy australijskich rekomendacji CHAEN (ang. *Canadian Hereditary Angioedema Network, CHAEN 2019*) podkreślają, że ikatybant jest lekiem preferowanym w ramach I linii leczenia. Ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierocego na terenie UE w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (EMA 2003). Podkreślić należy także, że jest to lek syntetyczny, zatem jego produkcja nie jest uzależniona od dostępności osocza. Pozwala to na zapewnienie ciągłości dostępu do leku, który na rynku polskim obecny jest od 2015 roku.

W celu oceny możliwości poszerzenia listy produktów aptecznych o wskazanie ikatybantu dla pacjentów pediatrycznych, wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych. W ramach przeglądu zidentyfikowano jedno opublikowane badanie oceniające ikatybant w populacji dzieci w wieku 2 lat i starszych – próbę *Farkas 2017*. W badaniu oceniono zastosowanie ikatybantu w leczeniu ogółem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego, więc ocena była szersza niż wskazanie refundacyjne (zastosowanie ikatybantu w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku, czyli obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną) – sposób przedstawienia wyników uniemożliwił ekstrakcję danych dla ataków zagrażających życiu. Należy jednak pamiętać, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest rzadką jednostką chorobową, a dodatkowo problem decyzyjny dotyczy tylko części objętej nią populacji, tj. dzieci i młodzieży. Ponadto podobne ograniczenia dostępności danych klinicznych dotyczą również obecnie refundowanych komparatorów.

Badanie to było jednoramienną próbą kliniczną, nie pozwoliło więc na bezpośrednie porównanie efektywności leczenia ikatybantem z założonymi komparatorami – preparatami Berinert oraz Ruconest. Dlatego przeszukano również analizowane bazy danych w poszukiwaniu prób klinicznych oceniających Berinert lub Ruconest we wnioskowanej populacji. Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tych leków były ograniczone – odnaleziono tylko dwa badania spełniające przyjęte kryteria dla preparatu Ruconest, oraz 5 badań dla preparatu Berinert, z czego tylko część spełniała kryteria zgodności dawkowania z zarejestrowanym. Odnalezione badania nie pozwoliły na formalne przeprowadzenie obliczeń porównania pośredniego, więc ich wyniki zostały jedynie podsumowane opisowo w odniesieniu do badania *Farkas 2017*.

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Ikatybant był skutecznym lekiem w objawowym leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznych pacjentów – lek już po około godzinie od zastosowania powodował początkowe ustępowanie objawów, przy czym po około 2 godzinach, 80% pacjentów miało już tylko minimalne objawy. Podobnie, lek szybko zmniejszał objawy bólu, gdzie mediana do początkowego ustępowania objawów również wyniosła 1 godzinę. Skuteczność leczenia była zbliżona w podgrupach dzieci oraz młodzieży, wyróżnionych na podstawie kryteriów Tannera. Pacjenci poddani terapii ikatybantem na ogół nie potrzebowali dodatkowego leczenia ratunkowego. Profil bezpieczeństwa ocenianego leku był dobry, a najczęściej obserwowano zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częste (wystąpiły u ponad 90% chorych), ale generalnie miały charakter łagodny i przejściowy – reakcje w miejscu iniekcji o poważnym nasileniu odnotowano jedynie u 2 pacjentów z grupy młodzieży.

Jak wspomniano powyżej, nie udało się porównać liczbowo (bezpośrednio lub pośrednio) wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu, preparatu Berinert, oraz preparatu Ruconest. Wyniki poszczególnych badań zostały więc zestawione w sposób opisowy. Odnaleziono łącznie 5 badań dla preparatu Berinert, ale dalsza analiza wykazała w przypadku 3 prób zastosowanie dawkowania niezgodnego z obecnie zalecanym w ChPL, dlatego ostatecznie po stronie preparatu Berinert zestawiono wyniki badań *IMPACT1/2*. Ogółem, mediany czasu do zmniejszenia nasilenia objawów choroby były nieco krótsze w przypadku preparatu Berinert oraz w badaniu dla preparatu Ruconest, w którym uwzględniono głównie młodzież (badanie *Baker 2017*, średni wiek 16 lat) w porównaniu z ikatybantem (odpowiednio około 0,42-0,49 godziny oraz 0,62 godziny w porównaniu do 1 godziny dla ikatybantu). W drugim badaniu dla preparatu Ruconest, *Reshef 2019*, mediana ta wyniosła 1 godzinę, podobnie jak w przypadku ikatybantu, co mogło wynikać z faktu, że w próbie tej uwzględniono młodszych pacjentów, których średni wiek był bardziej zbliżony do wieku chorych uwzględnionych w badaniu Farkas 2017 (8 lat w porównaniu do 12 lat). Z drugiej strony, mediana czasu do minimalnego ustąpienia objawów była prawie o połowę niższa u pacjentów otrzymujących ikatybant, w porównaniu do chorych otrzymujących preparat Ruconest: 1,10 vs 1,93-2,04 godzin (dla badań oceniających preparat Berinert nie przedstawiono tego punktu końcowego), co może sugerować, że ikatybant, przy podobnym czasie do początków ustępowania objawów, działa szybciej niż preparat Ruconest, poprawiając czas do zmniejszenia objawów napadu do minimalnych

Bezpieczeństwo stosowanych terapii było ogółem zbliżone, a obserwowane zdarzenia miały charakter łagodny. Zarówno w przypadku ikatybantu, jak i komparatorów nie obserwowano poważnych zdarzeń

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

niepożądanych, zgonów czy zdarzeń niepożądanych skutkujących koniecznością zakończenia udziału pacjenta w badaniu.

Należy mieć na uwadze jednak szereg ograniczeń, które utrudniają interpretację odnotowanych różnic, wśród których najbardziej istotny wydaje się sposób definicji porównywanych punktów końcowych – w żadnym z badań dotyczących komparatorów nie zastosowano definicji, którą wykorzystano w badaniu dotyczącym ikatybantu i w zasadzie poza przypadkiem badań dla Ruconestu, gdzie definicje czasu do zmniejszenia nasilenia objawów napadu oraz czasu do odnotowania minimalnych objawów napadu były identyczne, w badaniach stosowano różne definicje tych punktów końcowych. Ograniczenie może stanowić również wiek ocenianych pacjentów, gdyż w części badań uwzględniono młodsze dzieci (średnia 12 lat w badaniu *Farkas 2017* oraz średnia 8 lat w badaniu *Reshef 2019*), a w innych – głównie młodzież (średnia 16 lat w badaniach *IMPACT1/2* oraz *Baker 2017*). Ocenę skuteczności w każdym z badań prowadzono ogólnie dla zaobserwowanych napadów, bez rozróżnienia ich lokalizacji, więc nie ma osobnych wyników oceny skuteczności ikatybantu w leczeniu napadów w obrębie gardła, krtani lub jamy brzusznej, a więc napadów określanych w kryteriach refundacyjnych jako zagrażające życiu.

W świetle dostępnych badań, ikatybant jest bezpieczną i skuteczną opcją leczenia ostrych napadów obrzęku w populacji pediatrycznej. Lek ma dobry profil bezpieczeństwa, zbliżony do pozostałych preparatów stosowanych w tym wskazaniu (Berinert, Ruconest), natomiast przewagę stanowi sposób podawania (iniekcja podskórna), który jest ogólnie bardziej prosty i mniej dokuczliwy dla pacjenta niż podanie dożylnie. Wiarygodne, liczbowe porównanie skuteczności ikatybantu oraz preparatów Berinert oraz Ruconest jest obecnie niemożliwe z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio te terapie w populacji pediatrycznej, niemniej jednak dostępne dane sugerują podobną skuteczność każdego z tych leków, z początkiem ustępowania większości objawów choroby w ciągu pierwszej godziny od podania. **Ograniczenia związane z dostępnością danych klinicznych wynikają głównie z charakteru opisywanej jednostki chorobowej – jest to schorzenie rzadkie, a więc ocenie w badaniach poddawana jest mała liczebność pacjentów, a dodatkowo problem decyzyjny dotyczy tylko części populacji, tj. dzieci i młodzież – należy jednak mieć na uwadze, że ograniczenia te dotyczą wszystkich leków stosowanych w leczeniu HAE.**

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### 13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno opublikowane w pełnym tekście badanie oceniające ikatybant w populacji pediatrycznej – była to próba obserwacyjna bez grupy kontrolnej *Farkas 2017*. Dodatkowo zidentyfikowano trwające obecnie badanie obserwacyjne IOS (ang. *icatibant outcome survey*), którego wyniki dla populacji pediatrycznej zostały dotychczas opublikowane w ramach doniesienia konferencyjnego *Andresen 2019*; mała dostępność badań w populacji pediatrycznej ogranicza możliwość oceny ikatybantu, niemniej obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób rzadkich (*Orphanet 2019*), a ikatybant uzyskał w 2003 roku status leku sierocego na terenie UE (*EMA 2003*), co przekłada się na ograniczoną dostępność dowodów klinicznych oraz stosunkowo małą liczbę chorych uwzględnionych w analizowanych badaniach, dodatkowo jeszcze biorąc pod uwagę ograniczenia wiekowe;
- W badaniu *Farkas 2017* nie było możliwości osobnej oceny napadów zagrażających życiu (obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną), gdyż wyniki przedstawiono ogółem dla odnotowanych napadów; ogółem w badaniu odnotowano napad skórny u 16 (72,7%) chorych, napad brzuszny u 5 (22,7%) chorych oraz napad obejmujący jednocześnie skórę i jamę brzuszną u 1 (4,5%) pacjenta (nie odnotowano napadów krtaniowych); w doniesieniu konferencyjnym *Kessel 2019*, przedstawiającym wyniki z drugiej części badania u 9 chorych otrzymujących > 1 leczenie ikatybantem, u 8 (88,9%) pacjentów odnotowano napady skórne, brzuszne lub skórne/brzuszne, natomiast u 1 (11,1%) chorego odnotowano 2 napady krtaniowe;
- Brak badań z obecną grupą kontrolną ogranicza możliwość liczbowego porównania skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu z założonymi komparatorami (pośrednio lub bezpośrednio); porównanie efektywności ikatybantu z efektywnością komparatorów (preparatów Berinert oraz Ruconest) przeprowadzono jedynie przez zestawienie wyników dla odpowiednich podgrup leczonych danym lekiem;
- Włączone do porównania badania obejmowały niewielkie populacje chorych, od 7 pacjentów w fazie 1 badania *IMPACT1/2* do 32 w populacji badania *Farkas 2017*. W dwóch badaniach (*IMPACT1/2*, *Baker 2017*) wynikało to częściowo z faktu, że populacja pediatryczna stanowiła jedynie podgrupę populacji ogólnej;
- Kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych badań w prostym porównaniu różniły się między sobą. W szczególności występowały różnice w wieku dzieci rekrutowanych do badań, przez co można było wyróżnić badania oceniające głównie populację dzieci (średnio 8-12 lat,



*Reshef 2019* oraz *Farkas 2017*) oraz badania oceniające populację młodzieży (średnio 16 lat, *IMPACT1/2* oraz *Baker 2017*). Różnice występowały także w kryteriach dotyczących jednostki chorobowej. Do badań *IMPACT1/2* oraz *Baker 2017* w fazie RCT, a także w badaniu *Reshef 2019* włączano pacjentów z objawami występującymi w ciągu 5 godzin przed leczeniem (*IMPACT1/2*)/oceną badacza (*Baker 2017*). W badaniach tych określono ponadto wymagania dotyczące nasilenia objawów (umiarkowane lub ciężkie), a w badaniu *IMPACT1/2* także efekty leczenia (osiągnięcie umiarkowanego nasilenia leczonych objawów);

- Włączone badania różnie definiowały punkty końcowe uwzględnione w analizie, co utrudnia interpretację zestawianych wyników; w badaniu *Farkas 2017* oceniającym zastosowanie ikatybantu u dzieci ocena polegała na uśrednieniu wyników oceny nasilenia dla poszczególnych objawów w 5-stopniowej skali. Z kolei w próbach *Baker 2017* oraz *Reshef 2019* wyniki dla tego punktu końcowego określano przy użyciu skali VAS. W próbie *IMPACT1/2* przebieg leczenia oceniano na podstawie odpowiedzi pacjenta na określone pytania. Zaznaczyć należy, że definicja stosowana w badaniu *Farkas 2017* była najbardziej złożoną w porównaniu do definicji w pozostałych badaniach;
- W niektórych badaniach ustępowanie objawów było oceniane przez pacjentów (*Baker 2017*, *Reshef 2019*), a w innych przez badaczy (*Farkas 2017*). W próbie *IMPACT1/2* zaznaczono jedynie, że poprawę objawów choroby stwierdzano na podstawie odpowiedzi chorych na standardowe pytania zadawane w określonym odstępie czasu;
- Wyniki dla ocenianych punktów końcowych prezentowano w różny sposób, co wpływa na możliwość bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Przykładowo w ocenie czasu do zmniejszenia nasilenia objawów podano: medianę i 95% CI (badanie *Farkas 2017*, *Baker 2017* oraz *Reshef 2019*) oraz medianę i zakres (badanie *IMPACT1/2*), różnice te ograniczały możliwość właściwego porównania ocenianych interwencji;
- W badaniu *Farkas 2017* analizie poddano przyjęcie pojedynczej dawki ikatybantu przy jednym napadzie (w dodatkowym doniesieniu przedstawiono również w ograniczonym zakresie wyniki oceny skuteczności 2 oraz 3 podania leku, w kolejnych napadach); w badaniach dla komparatorów pacjenci mogli przyjmować leki wielokrotnie w ramach leczenia kolejnych napadów, co nieco ogranicza możliwość właściwego porównania skuteczności leczenia.
- W większości odnalezionych badań stosowano interwencje zgodnie z zalecanymi obecnie schematami (lub udało się uzyskać wynik dla grupy otrzymującej zlecane dawkowanie), jednak w czterech badaniach dotyczących preparatu Berinert (*Busse 2017*, *Farkas 2002*, *Farkas 2013*

oraz *Kreuz 2012*) dawkowanie okazało się niezgodne z obecnie zalecanym dawkowaniem, dlatego ostatecznie nie zestawiono ich wyników z wynikami próby *Farkas 2017* – tak więc dane po stronie preparatu Berinert ostatecznie pochodziły z badań *IMPACT1/2*.

- Podobnie jak w badaniu *Farkas 2017*, w badaniach dla komparatorów nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z napadami zagrażającymi życiu (obejmujące gardło, krtań lub jamę brzuszną); ogółem napady brzuszne stwierdzono u 6 (66,7%) chorych z badania *IMPACT 1*, z kolei w badaniu *IMPACT 2* leczono 78 (67,8% wszystkich napadów) napadów brzusznych oraz 6 (5,2%) napadów krtaniowych, w badaniu *Baker 2017* leczono 26 (52,0%) napadów brzusznych oraz 7 (14,0%) napadów twarzowo/gardłowo/krtaniowych, natomiast w próbie *Reshef 2019* leczono 39 (53,4%) napadów brzusznych oraz 5 (6,8%) napadów gardłowo/krtaniowych.

## 14 Wnioski końcowe

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Choroba ta zaliczana jest do grona chorób rzadkich, a jej rozpoznanie wciąż stanowi wyzwanie dla lekarzy i jest często opóźnione z uwagi na nietypowe objawy czy brak wywiadu rodzinnego. W związku z rzadkością występowania dane kliniczne dotyczące efektywności leków stosowanych w tej jednostce chorobowej są mocno ograniczone z powodu małej liczebności populacji dostępnej do włączenia do badań.

Aktualnie w polskich warunkach finansowane są trzy preparaty: Firazyr, Berinert oraz Ruconest w zawężonym względem wskazań rejestracyjnych wskazaniu – w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów HAE. Niemniej jedynie dwa ostatnie objęte są refundacją w leczeniu dzieci i młodzieży (oba preparaty są produktami podawanymi dożylnie), natomiast Firazyr (preparat syntetyczny podawany podskórnie) jest refundowany jedynie w populacji dorosłych. Wciąż niezaspokojoną potrzebą pacjentów pediatrycznych są więc skuteczne technologie lekowe objęte finansowaniem, które mogą być samodzielnie i w sposób łatwy stosowane w warunkach domowych umożliwiając poprawę jakości życia zarówno dzieci i młodzieży, jak i komfort ich opiekunów.

Produkt leczniczy Firazyr (ikatybant) należy do selektywnych, kompetycyjnych antagonistów receptora bradykininy typu 2, prowadząc do zmniejszenia efektów działania bradykininy, będącej kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych HAE. Preparat podawany jest podskórnie w dawkach zależnych od przedziałów masy ciała w postaci jednego wstrzyknięcia na jeden napad choroby. Firazyr jest rekomendowany do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE u dzieci przez wiele towarzystw naukowych. Jak wspomniano, Firazyr jest lekiem syntetycznym, zatem jego produkcja nie jest uzależniona od dostępności osocza, co może wpływać na zapewnienie ciągłości dostępu do leku dla polskich pacjentów z HAE (w przeszłości w polskich warunkach zdarzały się przerwy w dostępności leków osoczopochodnych).

Ikatybant jest skutecznym lekiem w leczeniu ostrych zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji pediatrycznej, o skuteczności zbliżonej do preparatów Berinert oraz Ruconest. Niewątpliwą przewagą tego leku nad wymienionymi komparatorami jest sposób podania (wstrzyknięcie podskórne zamiast wlewu), co może mieć szczególne znaczenie w przypadku konieczności szybkiego podania leku w warunkach domowych u dzieci. Lek jest bezpieczną opcją tera-

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

peutyczną, a obserwowane w badaniu zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny oraz przejściowy i w większości nie były związane ze stosowaniem leku.

Poszerzenie o ikatybant dostępnych produktów w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u dzieci i młodzieży z dziedzicznym obrzękiem umożliwi im dostęp do nowoczesnej i wygodnej w stosowaniu opcji terapeutycznej.

## 15 Załączniki

### 15.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 15.1.1 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 34. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

#### 15.1.2 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (Wells 2015). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 35. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

## 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

## 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

## 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

## 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

**Czynniki zakłócające**

## 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ocena efektów zdrowotnych**

## 1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

## 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

## 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*

**Firazyry (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

**Dobór pacjentów**

- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraczonych z badania
- nie podano

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 36. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**Firazyry (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



### 15.1.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

**Firazyry (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Tabela 37. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	<b>RCTs</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		<b>nie-RCT</b>	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informa-

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		cię o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?  <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu  lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?  <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?  <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów  lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *comorbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

#### 15.1.4 Skala FPS-R

Skala FPS-R (ang. *Faces Pain Scale – Revised*) jest narzędziem pozwalającym ocenić natężenie bólu u dzieci, na podstawie samodzielnego wskazania przez dziecko wizerunku twarzy z zestawu wizerunków wyrażających poszczególne stopnie nasilenia bólu (*Hicks 2001, Farkas 2017*). Uaktualniona wersja skali obejmuje 6 wizerunków twarzy (oryginalna skala FPS zawierała ich 7) wyrażających kolejne stopnie nasilenia bólu, a wybór konkretnej twarzy uzyskuje konkretną wartość punktową w skali od 0-5 lub 0-10 (w przypadku badania *Farkas 2017*, wykorzystano wariant skali 0-10), gdzie 0 oznacza brak bólu, natomiast wyższe wartości wzrastające nasilenie bólu. W wariantcie 10-punktowym, poszczególne wizerunki twarzy otrzymują punktację odpowiednio 0, 2, 4, 6, 8 oraz 10. Z uwagi na fakt, że skala wymaga komunikacji ze strony dziecka, może być stosowana u dzieci w wieku 4 lat lub więcej (*Hicks 2001, Farkas 2017*). Ustalono, że ogólnie klinicznie istotną zmianą wyniku skali FPS-R w wariantcie 10-punktowym jest zmiana o 2 punkty (a więc wybór 1 twarzy), lub zmiana wyniku o 25% (*Tsze 2015*).

#### 15.1.5 Skala FLACC

Skala FLACC (ang. *Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability*) jest narzędziem służącym ocenie nasilenia bólu odczuwanego przez dzieci (poniżej 4 roku życia), w oparciu o obserwacje ich zachowania (*Merkel 1996*). Obserwacje są prowadzone w kategoriach: ekspresja twarzy, ruchy nóg, ogólna aktywność, płacz oraz ogólnie łatwość w uspokojeniu dziecka; nazwa skali pochodzi od ocenianych elementów zachowania dziecka. W ramach każdej kategorii można przypisać 0, 1 lub 2 punkty, gdzie 0 oznacza brak bólu i normalne zachowanie, a 2 oznacza największy niepokój i rozdrażnienie dziecka wywołane odczuwalnym bólem. Ogólny wynik skali mieści się więc w granicach 0-10 punktów: 0 oznacza najmniejsze nasilenie bólu, a 10 – najwyższe (*Merkel 1996*). Nie prowadzono badań mających na celu ustalenie klinicznie istotnej zmiany punktacji, jednak dane empiryczne i porównanie z innymi podobnymi skalami sugeruje, że zmiana o 2 punkty może być istotna klinicznie (*Crellin 2018*).



## 15.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 38. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej uwzględnionych przeglądów.

<i>Longhurst 2017</i>	<i>Pancholy 2019</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
NIE SPEŁNIONE Nie podano informacji o przeszukiwanych bazach	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONE Przeszukiwano bazy danych <i>PubMed</i> oraz <i>Ovid MEDLINE</i> . Nie podano informacji o stosowaniu restrykcji.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doбором próby [pyt. 9]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i> ) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
NIE SPEŁNIONE	NIE SPEŁNIONE
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONE	SPEŁNIONE
Autorzy przedstawili informacje dotyczące źródeł konfliktu interesów	Autorzy poinformowali o braku źródeł finansowania oraz przedstawili informacje dotyczące źródeł konfliktu interesów
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

## 15.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Badania dotyczące ikatybantu

<b>Farkas 2017</b>	Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothhaft W, Schranz J, Bernstein JA, Li HH. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2017; 5(6):1671-1678.e2
<b>Andresen 2019 (doniesienie konferencyjne)</b>	Andresen I, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Grumach AS, Maurer M, Botha J, Zanichelli A. Icatibant Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2019;143(2):AB43. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.129
<b>Farkas 2019 (doniesienie konferencyjne)</b>	Farkas H, Ortega-Lopez M, Reshef A, Kessel A, Caballero T, Vardi M, Hao J, Aberer W. Early treatment with icatibant reduces the time to onset of symptom relief in children and adolescents with hereditary angioedema (HAE). In: Vol 74. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019:210-211.
<b>Kessel 2019 (doniesienie konferencyjne)</b>	Kessel A, Farkas H, Reshef A, Caballero T, Ortega-Lopez M, Vardi M, Hao J, Aberer W. Rapid and sustainable effect of icatibant across recurrent hereditary angioedema attacks in adolescent patients. In: Vol 74. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019:213-214.

### Badania dotyczące preparatu Berinert

<b>Busse 2017</b>	Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I, Bernstein JA, Craig T, Magerl M, Riedl M, Shapiro R, Frank M, Lumry W, Rosch J, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H, Rojavin M. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2017; 5(4):1142-1145
<b>Farkas 2002</b>	Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angioedema in children. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2002; 13(3):153-161
<b>Farkas 2013</b>	Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013; 131(3):909-911
<b>Kreuz 2012</b>	Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. <i>Transfusion</i> 2012; 52(1):100-107
<b>Schneider 2013</b>	Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2013; 24(1):54-60

### Badania dotyczące preparatu Ruconest

<b>Baker 2017</b>	Baker JW, Reshef A, Moldovan D, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks in Adolescents. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2017; 5(4):1091-1097
<b>Reshef 2019</b>	Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiasz M, Moldovan D, Farkas H, Gutova V, Fritz S, Relan A, Giannetti B, Magerl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2019; 30(5):562-568

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 15.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono doświadczenia ośrodka w Danii w leczeniu pediatrycznych pacjentów z HAE, przedstawiono charakterystykę duńskiej kohorty pacjentów, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatów będących przedmiotem niniejszej analizy w leczeniu napadów HAE (w badaniu podano jedynie informację, że pacjenci otrzymywali terapię kwasem traneksamowym oraz preparatem C1-INH, a u jednego chorego zastosowano ikatybant)
- Aberer W, Maurer M, Bouillet L, Zanichelli A, Caballero T, Longhurst HJ, Perrin A, Andresen I, Wiednig M, Grumach A, Bygum A, Blanchard Delauny C, Boccon-Gibod I, Coppere B, Fain O, Goichot B, Gompel A, Guez S, Jeandel PY, Kanny G, Launay D, Maillard H, Martin L, Masseur A, Ollivier Y, Sobel A, Arnolds J, Aygören-Pürsün E, Bas M, Bauer M, Bork K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Papadopoulou-Alataki E, Psarros F, Graif Y, Kivity S, Reshef A, Toubi E, Arcoleo F, Bova M, Cicardi M, Manconi P, Montinaro V, Marone G, Baeza ML, Cabañas R, Guilarte M, Hernandez D, Hernando de Larramendi C, Leonart R, Lobera T, Marques L, Saenz de San Pedro B, Bjoerkander J, Bethune C, Garcez Pereira T, Helbert M. Breakthrough attacks in patients with hereditary angioedema receiving long-term prophylaxis are responsive to icatibant: Findings from the Icatibant Outcome Survey. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13(1)
- Nieodpowiednia populacja - w publikacji przedstawiono ocenę skuteczności ikatybantu w leczeniu napadów HAE u osób otrzymujących lub nie otrzymujących długoterminowej profilaktyki; w próbie uwzględniono pacjentów w różnym wieku (w tym dzieci > 16 r.ż.), jednak nie podano osobnych wyników dla populacji pediatrycznej
- Andrási N, Veszeli N, Holdonner Á, Temesszentandrás G, Kóhalmi KV, Varga L, Farkas H. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency. *Int Immunopharmacol* 2020; 80
- Nieodpowiednia populacja - badanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rekombinowanego preparatu C1-INH w samodzielnym leczeniu napadów HAE - nie przedstawiono informacji o wieku uwzględnionych pacjentów (badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej)
- Aygoren-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, Klingebiel T, Kreuz W. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany - the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1):21
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono doświadczenia ośrodka we Frankfurcie w leczeniu pacjentów z HAE (w tym osobno wyniki dla populacji dzieci) otrzymujących preparat C1-INH, jednak oceniono jedynie parametry farmakokinetyczne; ocena farmakokinetyki nie była przedmiotem niniejszej analizy, ponadto w uwzględnionym badaniu dotyczącym ikatybantu parametrów farmakokinetycznych nie oceniano, więc dodatkowo brak jest możliwości porównania takich parametrów pomiędzy ikatybantem a komparatorem
- Aygoren-Pürsün E, Soteres DF, Nieto-Martinez SA, Christensen J, Jacobson KW, Moldovan D, Van Leerberghe A, Tang Y, Lu P, Vardi M, et al. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatric allergy and immunology* 2019
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające preparat Cinryze, nie uwzględniany w niniejszej analizie
- Baker JW, Bernstein JA, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Efficacy of recombinant human C1 esterase inhibitor across anatomic locations in acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(5):359-364
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu przedstawiono połączone wyniki 2 badań RCT dotyczących preparatu Ruconest - w analizie uwzględniono mieszaną populacją dzieci oraz dorosłych (uwzględniono osoby w wieku 12 lat lub więcej) i nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji pediatrycznej

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Bas M. Clinical efficacy of icatibant in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(8):707-717
- Belbezier A, Boccon-Gibod I, Thanh AD, Fain O, Bouillet L. Efficacy of C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: Analysis in a French cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121(4):506-508
- Bergamaschini L, Cicardi M, Tucci A, Gardinali M, Frangi D, Valle C, Agostoni A. C1 INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. *Allergy* 1983; 38(2):81-84
- Bernstein JA, Machnig T, Keinecke HO, Whelan GJ, Craig TJ. The effect of weight on the efficacy and safety of C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of acute hereditary angioedema. *Clin Ther* 2014; 36(4):518-525
- Bernstein JA, Relan A, Harper JR, Riedl M. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118(4):452-455
- Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, Obtulowicz K, Reshef A, Moldovan D, Shirov T, et al. Hereditary angioedema: validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy and asthma proceedings* 2011; 32(1):36-42
- Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz DS, Obtulowicz K, Reshef A, Moldovan D, Shirov T, et al. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2010; 105(2):149-154
- Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(5):427-431
- Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol* 2012; 168(3):303-307
- Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161(5):714-718
- Bork K, Craig TJ, Bernstein JA, Feuersenger H, Machnig T, Staubach P. Efficacy of C1 esterase inhibitor concentrate in treatment of cutaneous attacks of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(3):218-224
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT (FAST-3) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w porównaniu z placebo u dorosłych chorych (18 lat i więcej)
- Nieodpowiednia populacja - badanie przedstawiające dane z rejestru COBRA, zbierającego informacje odnośnie terapii preparatem Berinert pacjentów z HAE - nie przedstawiono dokładnych informacji o zakresie wieku uwzględnionych pacjentów, ale przedstawione średnie wskazują na udział dorosłych chorych (średni wiek 34 lata); nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji pediatrycznej
- Nieodpowiednia interwencja - autorzy oceniają częściowo oczyszczony koncentrat inhibitora C1, jednak ze względu na rok publikacji (1983) można wnioskować, że nie jest to jedna z interwencji poszukiwanych w niniejszym raporcie; uwzględniono i opisano 3 przypadki dzieci otrzymujących oceniany preparat
- Nieodpowiednia populacja - dodatkowa analiza do badania *IMPACT2*, w której oceniano wpływ masy ciała na efektywność preparatu Berinert, opisano mieszaną populację dzieci i dorosłych, bez wyróżnienia wyników dla podgrupy dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu przedstawiono połączone wyniki 2 badań RCT dotyczących preparatu Ruconest, analizowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie preparatem Ruconest - w analizie uwzględniono mieszaną populację dzieci oraz dorosłych (uwzględniono osoby w wieku 13-69 lat)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna walidacja głównego punktu końcowego badania *IMPACT1* (czas do ustąpienia objawów napadu choroby) na podstawie danych z tego badania (zestawienie z różnie zdefiniowanym czasem do ustąpienia objawów); analizę wykonano dla całej populacji dzieci i dorosłych, bez wyróżnienia wyników w podgrupie pacjentów pediatrycznych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna analiza farmakokinetyczna do badania *IMPACT1*, mająca ustalić parametry farmakokinetyczne dla preparatu Berinert w populacji ogólnej; analizę wykonano dla całej populacji dzieci i dorosłych, bez wyróżnienia wyników w podgrupie pacjentów pediatrycznych
- Nieodpowiednia populacja - dodatkowa ocena jakości życia w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *IMPACT2*; wyniki przedstawiono dla mieszanej populacji dzieci oraz dorosłych (wiek 12-59 lat)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu u dorosłych chorych (18 lat i więcej)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Berinert u dorosłych chorych (18 lat i więcej)
- Nieodpowiednia populacja - szczegółowa ocena podgrupy chorych z napadami obrzęku skórno błonowego w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu *IMPACT2*; wyniki przedstawiono dla mieszanej populacji dzieci oraz dorosłych (wiek 10-53 lat)

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(6):1497-1503
- Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163(10):1229-1235
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Treatment with C1 inhibitor concentrate in abdominal pain attacks of patients with hereditary angioedema. *Transfusion* 2005; 45(11):1774-1784
- Bork K, Ressel N. Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci* 2003; 29(3):235-238
- Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Allergy* 2008; 63(6):751-757
- Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, Gompel A, Kanny G, Fabien V, Fain O. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis* 2017; 5(1):29-36
- Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, Rojavin M. Safety of C1-Esterase Inhibitor in Acute and Prophylactic Therapy of Hereditary Angioedema: Findings from the Ongoing International Berinert Patient Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(2):213-219
- Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009; 19(2):147-151
- Bygum A, Caballero T, Grumach AS, Longhurst HJ, Bouillet L, Aberer W, Zanichelli A, Botha J, Andresen I, Maurer M. Elderly versus younger patients with hereditary angioedema type I/II: patient characteristics and safety analysis from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy* 2019; 9:37
- Bygum A. Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(4):436-441
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu u dorosłych chorych (18 lat i więcej)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Berinert u dorosłych chorych (na 123 chorych, tylko jedna osoba miała mniej niż 19 lat)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji opisano zastosowanie preparatu Berinert w leczeniu napadów brzusznych HAE; wśród badanych osób uwzględniono populację dzieci poniżej 15 roku życia i przedstawiono dla nich osobno charakterystykę wyjściową, jednak nie przedstawiono szczegółowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Berinert w tej populacji; podano jedynie, że dzieci (n = 12) nieleczone preparatem doświadczyły 868 napadów, natomiast dzieci leczone - 432 napadów; nie przedstawiono punktów końcowych które mogły zostać zestawione z wynikami dla ikatybantu
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Berinert w populacji chorych bez wyróżnienia osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Berinert w populacji mieszanej (dzieci oraz dorosłych) bez wyróżnienia osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w mieszanej populacji chorych (dzieci i dorośli), bez wyróżnienia osobnych wyników dla podgrupy dzieci (publikacja do badania *icatibant outcome survey*, IOS)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające bezpieczeństwo preparatu Berinert w populacji mieszanej (dzieci oraz dorosłych); przedstawiono dane dotyczące dawkowania w podgrupie dzieci, ale nie raportowano wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla tej podgrupy
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Berinert w populacji dorosłych (ocena samodzielnego podawania preparatu przez pacjenta)
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania ikatybantu w dwóch podgrupach chorych: starszych (65 lat lub więcej) oraz młodszych (< 65 lat), ale nie przedstawiono wyników dla populacji dzieci (publikacja do badania *icatibant outcome survey*, IOS)
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu przedstawiono przekrojowe wyniki leczenia duńskiej kohorty pacjentów z HAE, dzieci i dorosłych bez wyróżnienia osobnych wyników dla dzieci; chorzy otrzymywali różne schematy leczenia

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Caballero T, Aberer W, Longhurst HJ, Maurer M, Zanichelli A, Perrin A, Bouillet L, Andresen I, Arcoleo F, Bova M, Cicardi M, Cillari E, Montinaro V, Marone G, Blanchard Delaunay C, Boccon-Gibod I, Coppere B, Dzviga C, Fain O, Goichot B, Gompel A, Guez S, Jeandel PY, Kanny G, Launay D, Maillard H, Martin L, Masseau A, Ollivier Y, Magerl M, Baeza ML, Cabañas R, Guilarte M, Hernández D, Hernando de Larramendi C, Leonart R, Lobera T, Marqués L, Bangs C, Buckland M, Grigoriadou S, Helbert M. The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(7):1214-1222
- Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V, Aberer W, Grumach AS, Bygum A, Blanchard Delaunay C, Boccon-Gibod I, Bouillet L, Coppere B, Du Thanh A, Dzviga C, Fain O, Goichot B, Gompel A, Guez S, Jeandel P, Kanny G, Launay D, Maillard H, Martin L, Masseau A, Ollivier Y, Sobel A, Aygören-Pürsün E, Bas M, Bauer M, Bork K, Greve J, Magerl M, Maurer M, Strassen U, Papadopoulou-Alataki E, Psarros F, Graif Y, Kivity S, Reshef A, Toubi E, Arcoleo F, Bova M, Cicardi M, Manconi P, Marone G, Montinaro V, Triggiani M, Zanichelli A, Baeza ML, Caballero T, Cabañas R, Gala Ortiz G, Guilarte M, Hernandez D, Hernando de Larramendi C, Leonart R, Lobera T, Marques L, Saenz de San Pedro B, Björkander J, Bethune C, Garcez T, Longhurst HJ. Triggers and prodromal symptoms of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016; 26(6):383-386
- Caballero T, Zanichelli A, Aberer W, Maurer M, Longhurst HJ, Bouillet L, Andresen I, Aberer W, Wiednig M, Grumach A, Bygum A, Blanchard Delaunay C, Boccon-Gibod I, Bouillet L, Coppere B, Fain O, Goichot B, Gompel A, Guez S, Jeandel PY, Kanny G, Launay D, Maillard H, Martin L, Masseau A, Ollivier Y, Sobel A, Arnolds J, Aygören-Pürsün E, Baş M, Bauer M, Bork K, Martinez-Saguer I, Maurer M, Papadopoulou-Alataki E, Psarros F, Graif Y, Kivity S, Reshef A, Toubi E, Arcoleo F, Bova M, Cicardi M, Manconi P, Marone G, Montinaro V, Zanichelli A, Baeza ML, Caballero T, Cabañas R, Guilarte M, Hernandez D, De Larramendi CH, Leonart R, Lobera T, Marques L, De San Pedro BS, Björkander J, Bethune C, Garcez Pereira T, Helbert M, Longhurst HJ. Effectiveness of icatibant for treatment of hereditary angioedema attacks is not affected by body weight: Findings from the Icatibant Outcome Survey, a cohort observational study NCT01034969 NCT. *Clin Transl Allergy* 2018; 8(1)
- Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, Porebski G, Hack CE, Verdonk R, Nuijens J, Levi M. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007; 47(6):1028-1032
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (*icatibant outcome survey*, IOS), w którym zestawiono różnice w wybranych charakterystykach i skuteczności terapii pomiędzy wybranymi krajami europejskimi; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (*icatibant outcome survey*, IOS), dotyczące objawów przepowiadających napad HAE u pacjentów otrzymujących ikatybant; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (publikacja do badania *icatibant outcome survey*, IOS), dotyczące oceny skuteczności leczenia w zależności od masy ciała pacjentów; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci (podano jedynie charakterystykę wskaźnika BMI w podgrupie dzieci)
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność preparatu rekombinowanego C1-INH w leczeniu ostrych napadów HAE u dorosłych pacjentów

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskiene B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anne S, Bjorkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hebert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernandez Romero DS, Zanichelli A, Arcoletto F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363(6):532-541
- Coovadia KM, Chothia M-Y, Baker SG, Peter JG, Potter PC. Hereditary angio-oedema in the western Cape province, South Africa. *S Afr Med J* 2018; 108(4):283-290
- Craig T, Shapiro R, Vegh A, Baker JW, Bernstein JA, Busse P, Magerl M, Martinez-Saguer I, Riedl MA, Lumry W, Williams-Herman D, Edelman J, Feuersenger H, Machnig T, Rojavin M. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)* 2017; 8(1):13-19
- Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke H-O, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2011; 66(12):1604-1611
- Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Levy R, Janss G, Jacobson KW, Packer F, Bernstein JA, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(4):354-361
- Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4):801-808
- Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111(3):211-215
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia wyniki badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w porównaniu z placebo (FAST-1) oraz z kwasem traneksamowym (FAST-2) u dorosłych chorych (18 lat i więcej)
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu przedstawiono przekrojowe wyniki leczenia kohorty dorosłych pacjentów z HAE z powroci Przyłękowej Zachodniej RPA; chorzy otrzymywali różne schematy leczenia
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano długoterminową profilaktykę preparatem Berinert w populacji mieszanej dzieci i dorosłych, bez wyróżnienia osobnych wyników dla populacji dzieci
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w publikacji przedstawiono wyniki badania *IMPACT2*, wraz ze szcztątkową informacją o wynikach w populacji pediatrycznej – wyniki dla tej populacji zostały przedstawione w bardziej aktualnej publikacji *Schneider 2013*, ukierunkowanej na ocenę populacji pediatrycznej badań *IMPACT1/2*
- Nieodpowiednia populacja - dodatkowa analiza post-hoc (ocena odpowiedzi na szybkie kolejne administracje preparatu Berinert) do badania *IMPACT2*, w którym oceniano efektywność preparatu Berinert wśród chorych uczestniczących wcześniej w badaniu RCT *IMPACT1* (faza dodatkowa); opisano mieszaną populację dzieci i dorosłych, bez wyróżnienia wyników dla podgrupy dzieci
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia wyniki badania RCT *IMPACT1*, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Berinert z placebo w populacji mieszanej (dzieci oraz dorosłych), bez wyróżnienia wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia wyniki analizy post-hoc do badania *IMPACT1* oraz jego fazy wydłużonej *IMPACT2*, w której oceniano wpływ czasu do zastosowania preparatu Berinert na jego skuteczność; analizę wykonano w populacji mieszanej (dzieci oraz dorosłych), bez wyróżnienia wyników dla populacji dzieci

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



- Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Schneider L, Packer F, Yang WH, Keinecke HO, Kiessling PC. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J Clin Immunol* 2010; 30(6):823-829
- De Rojas DHF, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, Bouillet L, Zanichelli A, Caballero T. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167(1):21-28
- Demir S, Olgaç M, Ünal D, Coşkun R, Gelincik A, Çolakoğlu B, Büyükköztürk S. Opinions of Turkish hereditary angioedema patients regarding the use of C1 inhibitor concentrate in the treatment of acute attacks. *Asim Allerji Immunoloji* 2019; 17(1):47-52
- Dempster J. Practicalities of a reduced volume formulation of a C1-INH concentrate for the treatment of hereditary angioedema: Real-life experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(1)
- Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Böröcz Z, Temesszentandrás G, Jakab L, Karádi I. Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3):851-852.e2
- Farkas H, Kóhalmi K V, Visy B, Veszeli N, Varga L. Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(7):2379-2383
- Farkas H, Csuka D, Veszeli N, Zotter Z, Szabo E, Varga L. Home treatment of attacks with conestat alfa in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(3):255-259
- Farkas H, Jakab L, Temesszentandrasi G, Visy B, Harmat G, Fust G, Szeplaki G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4):941-947
- Farkas H, Kohalmi KV, Veszeli N, Zotter Z, Varnai K, Varga L. Nieodpowiednia populacja - dodatkowa analiza (ocena zdarzeń napadów obrzęku krtani) do badania IMPACT2, w którym oceniano efektywność preparatu Berinert wśród chorych uczestniczących wcześniej w badaniu RCT IMPACT1 (faza dodatkowa); opisano mieszaną populację dzieci i dorosłych, bez wyróżnienia wyników dla podgrupy dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego (*icatibant outcome survey*, IOS) dotyczącego ikatybantu, w którym przedstawiono ocenę wpływu sposobu podania leku (samodzielnie przez pacjenta lub przez pracowników służby zdrowia) na wynik jego skuteczności; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające obecną praktykę leczenia oraz satysfakcję pacjentów ze stosowania preparatów C1-INH w Turcji; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - publikacja opisuje badanie kliniczne mające na celu porównanie starej formuły preparatu Berinert z nową, o zwiększonej koncentracji w populacji pacjentów z HAE - nie wyróżniano podgrupy dzieci (wiek uwzględnionych chorych wskazuje na populację mieszaną dzieci i dorosłych)
- Nieodpowiednia populacja - opracowanie w formie listu do redakcji, w którym przedstawiono charakterystykę pacjentów oraz skuteczność leczenia ikatybantem podawanym samodzielnie w domu - wszyscy opisani pacjenci byli dorośli
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia ocenę długoterminowej obserwacji stosowania osoczo-pochodnych inhibitorów C1 u dzieci oraz młodzieży (głównie kliniczną charakterystykę pacjentów oraz ogólnie bezpieczeństwo stosowanego leczenia); nie przedstawiono szczegółowych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa poszukiwanych interwencji w leczeniu ostrych napadów obrzęku (w opisie uwzględniono również chorych otrzymujących krótko i długoterminową profilaktykę) – w szczególności, ocenę bezpieczeństwa ograniczono jedynie do stwierdzenia, że pacjenci nie mieli miejscowych lub ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych po administracji osoczo-pochodnego inhibitora C1, oraz że nie zaobserwowano transmisji wirusowej czy przeciwciał przeciwko stosowanemu inhibitorowi C1.
- Nieodpowiednia populacja - w publikacji opisano dwa przypadki dorosłych chorych na HAE, otrzymujących preparat Ruconest w warunkach domowych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono doświadczenie autorów w leczeniu chorych z HAE w ciągu 10 lat; opisano populację obejmującą dzieci oraz dorosłych, jednak w przypadku populacji pediatrycznej nie przedstawiono wyników dotyczących leczenia ostrych napadów obrzęku preparatem Berinert, które mogłyby zostać zestawione z wyniki badania *Farkas 2017*, opisującego skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające ryzyko wystą-

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(2):164-170
- Farkas H, Varga L, Moldovan D, Obtulowicz K, Shirov T, Machnig T, Feuersenger H, Edelman J, Williams-Herman D, Rojavin M. Assessment of inhibitory antibodies in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1 inhibitor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(5):508-513
- Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfuhrer Z, Temeszantandras G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karadi I. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy* 2012; 67(12):1586-1593
- Federici C, Perego F, Borsoi L, Crosta V, Zanichelli A, Gidaro A, Tarricone R, Cicardi M. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: A prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open* 2018; 8(7)
- Fragan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simões JA, Palma SMU, Constantino-Silva RN, Grumach AS. Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: The strength of recognition (51 cases). *Braz J Med Biol Res* 2018; 51(12)
- Grant JA, White MV, Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, Lumry WR. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(4):348-353
- Grumach AS, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Bygum A, Zanichelli A, Botha J, Andresen I, Maurer M. Pediatricians diagnosed few patients with childhood-presented hereditary angioedema: Icatibant Outcome Survey findings. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(3):1078-1080
- Hernández Fernandez de Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, Bouillet L, Zanichelli A, Caballero T. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167(1):21-28
- Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, Nomoto Y. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study. *Allergol Int* 2019
- Javaud N, Floccard B, Gontier F, Lapostolle F, Boccon-Gibod I, Martin L, Amarger S, Boumedienne A, Boubaya M, Asfar P, Coppere B, Ollivier Y, Bouillet L, Adnet F, Fain O. Bradykinin-mediated angioedema: Factors associated with admission to an intensive care unit, a multicenter study. *Eur J Emerg Med* 2016; 23(3):219-223
- Javaud N, Gompel A, Bouillet L, Boccon-Gibod I, Cantin D, Smaiti N, Carpentier F, Boubaya M, Launay D, Adnet F, Fain O. Factors associated with hospital admission in hereditary angioedema attacks: a multicenter prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114(6):499-503
- pienia zakrzepicy u dorosłych chorych z HAE leczonych preparatem Berinert
- Nieodpowiednia populacja - badanie miało na celu ocenę ryzyka pojawienia się przeciwciał neutralizujących podczas terapii preparatem Berinert; ocenę przeprowadzono w mieszanej populacji chorych (dzieci oraz dorośli) bez wyróżnienia wyników dla podgrupy dzieci
- Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia ocenę skuteczności krótkoterminowej profilaktyki napadów obrzęków przy pomocy danazolu, kwasu traneksamowego oraz preparatu Berinert; nie prowadzono oceny skuteczności w leczeniu ostrych napadów choroby
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia ocenę kosztów-efektywności oraz skuteczności stosowania różnych preparatów u włoskich chorych z HAE - nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie przekrojowe oceniające obecną praktykę w leczeniu pacjentów z HAE w Brazylii, nie przedstawiono wyników oceny poszukiwanych preparatów w populacji dzieci
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające preparat Cinryze, nie uwzględniany w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia wyniki dużego badania obserwacyjnego dla ikatybantu (*icatibant outcome survey*, IOS) - oceniano, w jaki sposób specjalizacja lekarza stawiającego diagnozę HAE może wpływać na wydłużenie czasu do zdiagnozowania choroby u dzieci; nie przedstawiono wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa ikatybantu stosowanego w leczeniu napadów obrzęku
- Nieodpowiednia populacja - badanie porównuje leczenie ikatybantem w samodzielnym podaniu z leczeniem tym lekiem administrowanym przez specjalistę - w badaniu uwzględniono mieszaną populację dzieci oraz dorosłych, nie wyróżniając osobno wyników dla populacji pediatrycznej
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ikatybantu w populacji japońskich dorosłych chorych
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające czynniki związane z ryzykiem hospitalizacji w związku z ostrym napadem obrzęku u dorosłych pacjentów
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające czynniki związane z ryzykiem hospitalizacji w związku z ostrym napadem obrzęku, nie przedstawiono wyników w populacji dzieci

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

- Jose J, Lehman EB, Craig T. Evaluating satisfaction of patients with hereditary angioedema with their past and present treatments: Implications for future therapies. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(1):74-80
- Judge MR, Watson KM, Greaves MW. C1 esterase inhibitor concentrate in the management of hereditary angio-oedema. *J DERMATOL TREAT* 1993; 4(2):95-97
- Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; 38(6):540-549
- Kusuma A, Relan A, Knulst AC, Moldovan D, Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Hack CE. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. *Am J Med* 2012; 125(9):937.e17-24
- Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4):904-908
- Li HH, Moldovan D, Bernstein JA, Reshef A, Porebski G, Stobiecki M, Baker J, Levy R, Relan A, Riedl M. Recombinant Human-C1 Inhibitor Is Effective and Safe for Repeat Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(3):417-423
- Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Zanichelli A, Maurer M, Bygum A, Delaunay CB, Boccon-Gibod I, Fain O, Gompel A, Guez S, Jeandel PY, Kanny G, Launay D, Maillard H, Martin L, Masseau A, Ollivier Y, Baş M, Bork K, Psarros F, Graif Y, Toubi E, Bova M, Arcoleo F, Marone G, Montinaro V, Baeza ML, Guilarte M, De Rojas DHF, De Larramendi CH, Leonart R, Marqués L, Bjoerkander J, Helbert M, Longhurst H. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(5):399-406
- Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Maurer M, Fabien V, Zanichelli A, Bygum A, Boccon-Gibod I, Coppere B, Fain O, Jeandel PY, Kanny G, Launay D, Martin L, Masseau A, Ollivier Y, Graif Y, Bova M, Montinaro V, Marone G, Guilarte M, Marques L. The Icatibant Outcome Survey: Treatment of laryngeal angioedema attacks. *Eur J Emerg Med* 2016; 23(3):224-227
- Longhurst HJ, Dempster J, Lorenzo L, Buckland M, Grigoriadou S, Symons C, Bethune C, Fabien V, Bangs C, Garcez T. Real-world outcomes in hereditary angioedema: First experience from the Icatibant Outcome Survey in the United Kingdom. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14(1)
- Nieodpowiednia populacja - badanie ankietowe pacjentów z HAE (średnia wieku 50 lat) dotyczące zadowolenia ze stosowanych preparatów, nie przedstawiono wyników dla ocenianych leków w podgrupie dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu C1-INH w populacji dorosłych chorych
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT, w którym porównano leczenie C1-INH z placebo w populacji mieszanej (obejmującej dzieci oraz dorosłych), nie przedstawiono osobnych wyników dla dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w publikacji przedstawiono dodatkową analizę w populacji mieszanej (dzieci i dorosłych) chorych z badań oceniających preparat Ruconest, w której oceniano szczegółowo przypadki obrzęków obwodowych; nie przedstawiono osobno wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu przedstawiono wyniki oceny skuteczności preparatu C1-INH przy samodzielnym stosowaniu przez pacjenta - nie wyróżniono wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - dodatkowa faza wydłużona do badania RCT porównującego preparat Ruconest z placebo, w mieszanej populacji chorych (dzieci 13 lat i starsze i dorośli), nie przedstawiono osobnych wyników w populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (icatibant outcome survey, IOS) - ocenę charakterystyki napadów wymagających ponownej iniekcji ikatybantu; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (icatibant outcome survey, IOS) - ocenę skuteczności ikatybantu w leczeniu napadów krztaniowych; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (icatibant outcome survey, IOS) - ocenę skuteczności ikatybantu w leczeniu chorych z UK w porównaniu do chorych z innych krajów; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Longhurst HJ, Zanichelli A, Caballero T, Bouillet L, Aberer W, Maurer M, Fain O, Fabien V, Andresen I. Comparing acquired angioedema with hereditary angioedema (Types I/II): Findings from the icatibant outcome survey. *Clin Exp Immunol* 2017; 188(1):148-153
- Lumry W, Soteres D, Gower R, Jacobson KW, Li HH, Chen H, Schranz J. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26(7):674-680
- Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, Riedl M, Li H, Craig T, Bloom BJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2011; 107(6):529-537
- Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy and asthma proceedings* 2014; 35(5):371-376
- Malbran E, Menendez A, Malbran A. Treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Argentina. *Medicina (argentina)* 2017; 77(4):279-282
- Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Stoll H, Rossmann T, Feussner A, Kalina U, Kreuz W. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion* 2014; 54(6):1552-1561
- Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, von Hentig N, Klingebiel T, Kreuz W. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion* 2010; 50(2):354-360
- Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, Kaplan A, Longhurst H, Zanichelli A. Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment. *PLoS ONE* 2013; 8(2)
- Maurer M, Bork K, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Botha J, Andresen I, Magerl M. Management of patients with hereditary angioedema in Germany: comparison with other countries in the Icatibant Outcome Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(1):163-169
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (*icatibant outcome survey*, IOS) - ocenę skuteczności ikatybantu w leczeniu chorych z dziedziczną postacią HAE w porównaniu do leczenia chorych z nabytą postacią HAE; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające preparat Cinryze, nie uwzględniany w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ikatybantu w porównaniu z placebo (próba FAST-3) u dorosłych chorych (18 lat i więcej)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające preparat Cinryze, nie uwzględniany w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia populacja - w publikacji opisano przegląd danych z argentyńskiego rejestru chorych na HAE, ale nie przedstawiono oceny poszukiwanych interwencji stosowanych u dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT typu cross-over, w którym porównano preparaty C1-INH podawane podskórnie oraz dożylnie, u dorosłych pacjentów z HAE
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono wyniki oceny parametrów farmakokinetycznych preparatu Berinert w populacji pediatrycznej; ocena farmakokinetyki nie była przedmiotem niniejszej analizy, ponadto w uwzględnionym badaniu dotyczącym ikatybantu parametrów farmakokinetycznych nie oceniano, więc dodatkowo brak jest możliwości porównania takich parametrów pomiędzy ikatybantem a preparatem Berinert
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (*icatibant outcome survey*, IOS) - ocenę wpływu czasu podania ikatybantu w przebiegu napadu obrzęku na jego skuteczność; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybantu (*icatibant outcome survey*, IOS) - porównanie wyników dla pacjentów z Niemiec z wynikami pacjentów z innych krajów; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M, Triggiani M, Montinaro V, Cillari E, Realdi G, Cancian M, Visscher S, Zanichelli A, Relan A, Cicardi M. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(6):929-935
- Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Hereditary angioedema (HAE) in children (Warsaw register). *Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy u dzieci (rejestr Warszawski) 2010*; 15(2):106-112
- Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Management of hereditary angioedema (HAE) - Analysis of 39 patients. *Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego - Opis 39 pacjentów 2007*; 12(4):200-209
- Obtulowicz K, Gluszek P, Radwan J, Szczeklik A. [New possibilities of treating acute angioedema caused by C1-inhibitor deficiency]. *Pol Tyg Lek* 1989; 44(27):646-648
- Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency - Cracow register. *Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora - Rejestr krakowski 2005*; 22(1):23-28
- Petraroli A, Squeglia V, Di Paola N, Barbarino A, Bova M, Spano R, Marone G, Triggiani M. Home Therapy with Plasma-Derived C1 Inhibitor: A Strategy to Improve Clinical Outcomes and Costs in Hereditary Angioedema. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166(4):259-266
- Prematta MJ, Bewtra AK, Levy RJ, Wasserman RL, Jacobson KW, Machnig T, Craig TJ. Per-attack reporting of prodromal symptoms concurrent with C1-inhibitor treatment of hereditary angioedema attacks. *Adv Ther* 2012; 29(10):913-922
- Reshef A, Moldovan D, Obtulowicz K, Leibovich I, Mihaly E, Visscher S, Relan A. Recombinant human C1 inhibitor for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks: a pilot study. *Allergy* 2013; 68(1):118-124
- Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A, Lumry W, Moldovan D, Farkas H, Levy R, Baker J, Hardiman Y, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2014; 112(2):163-169.e1
- Nieodpowiednia populacja - faza dodatkowa do badania oceniającego preparat Ruconest, w której wzięli udział dzieci oraz dorośli - nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci (wyniki tej próby dla populacji pediatrycznej uwzględniono w publikacji *Baker 2017*, włączonej do raportu)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki warszawskiego rejestru chorych na HAE, przedstawiono informacje dotyczące 15 dzieci; jedno dziecko otrzymywało preparat Berinert w ramach leczenia napadu obrzęku, ale nie przedstawiono szczegółowych wyników odnośnie skuteczności tego preparatu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki warszawskiego rejestru chorych na HAE, przedstawiono informacje dotyczące 39 osób (w tym 15 dzieci); nie przedstawiono szczegółów odnośnie skuteczności leczenia ostrych napadów obrzęku u dzieci preparatami ocenianymi w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia opis 12 przypadków chorych z HAE (w tym 2 dzieci) w populacji polskiej, otrzymujących preparat C1-INH (z uwagi na rok publikacji, nie jest pewne czy była to jedna z poszukiwanych interwencji); nie podano szczegółowych wyników w populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia omówienie pacjentów uwzględnionych w krakowskim rejestrze chorych na HAE; omówiono charakterystykę pacjentów i podano informacje o skuteczności preparatu Berinert w leczeniu ostrych napadów choroby, ale nie podano osobnych wyników w populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu przedstawiono wyniki oceny samodzielnego podania preparatu Berinert w grupie 17 chorych na HAE; wśród tych pacjentów znajdowało się 3 dzieci, ale nie przedstawiono osobnych wyników oceny dla tych pacjentów
- Nieodpowiednia populacja - dodatkowa analiza do badania *IMPACT2*, mająca na celu scharakteryzowanie objawów poprzedzających napad obrzęku; analizę wykonano w populacji mieszanej, bez wyróżnienia wyników dla dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające profilaktykę prowadzoną przy użyciu preparatu Ruconest w populacji dorosłych chorych
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dotyczące preparatu Ruconest prowadzone w mieszanej (dzieci i dorośli) populacji, bez wyróżnienia wyników dla populacji dzieci (wyniki tej próby dla populacji pediatrycznej uwzględniono w publikacji *Baker 2017*, włączonej do raportu)

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, Craig T, Frank MM, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H, Rojavin M, Offenberger J, Levy R, Hurewitz D, Li HH, Shapiro R, Bernstein J, Craig T, Davis A, Rosch J, Fox J, Janss G, Baker J, Packer F, Vegh A, Frank M, Sher E, Busse P, Wedner JH, Riedl M, Lumry W, Amrol D, Gower R, Silber G, Portnoy J, Paris K, Darter A, Mumneh N, Petrov A, Schneider L, Martinez-Saguer I, Staubach-Renz P, Maurer M, Bas M, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Wuillemin W. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(5):963-971
- Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, Baker J, Yang WH, Giannetti BM, Reshef A, Andrejevic S, Lockey RF, Hakl R, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2017; (no pagination)
- Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nano-filtered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: An open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108(1):49-53
- Riedl MA, Levy RJ, Suez D, Lockey RF, Baker JW, Relan A, Zuraw BL. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: A North American open-label study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110(4):295-299
- Riedl MA, Li HH, Cicardi M, Harper JR, Relan A. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditary angioedema attacks with upper airway involvement. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38(6):462-466
- Rosado-Quinones AM, Zaragoza-Urdaz R. Hereditary Angioedema: An Updated Experience with Patients with Angioedema in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2019; 38(4):248-254
- Squeglia V, Barbarino A, Bova M, Gravante C, Petraroli A, Spadaro G, Triggiani M, Genovese A, Marone G. High attack frequency in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency is a major determinant in switching to home therapy: a real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1):133
- Toubi E, Kivity S, Graif Y, Reshef A, Botha J, Andresen I. Icatibant Outcome Survey in Patients with Hereditary Angioedema: Experience in Israel Compared with Other Countries. *Isr Med Assoc J* 2018; 20(4):227-232
- van den Elzen MT, van Os-Medendorp H, Rockmann-Helmbach H, van Hoffen E, Lebens AF, van Doorn H, Klemans RJ, Buijzeel-Koomen CA, Hack CE, Kaufman L, Relan A, Knulst AC. Allergenicity and safety of recombinant human C1 esterase inhibitor in patients with allergy to rabbit or cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(2):476-481.e1
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia wyniki oceny bezpieczeństwa preparatu Berinert na podstawie rejestru danych, dla mieszanej populacji dzieci oraz dorosłych; nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie bezpieczeństwa leku w populacji dzieci
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT typu cross-over dotyczące preparatu Ruconest przeprowadzone w populacji osób dorosłych i dzieci; autorzy zaplanowali ocenę w podgrupach wyróżnionych względem wieku, ale z uwagi na zbyt małą liczbę pacjentów w wieku < 18 lat (po jednym w każdej z grup leczenia), nie udało się wykonać wiarygodnej oceny i wyników ostatecznie nie przedstawiono
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające preparat Cinryze, nie uwzględniany w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia populacja - faza dodatkowa do badania oceniającego preparat Ruconest, w której wzięli udział dzieci oraz dorośli - nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie prezentuje wyniki oceny skuteczności preparatu Ruconest w leczeniu napadów zlokalizowanych w obszarze górnych dróg oddechowych; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia doświadczenia w leczeniu pacjentów z HAE w ośrodku w Puerto Rico, opisano grupę pacjentów obejmującą dzieci oraz dorosłych i nie przedstawiono wyników dla preparatów uwzględnianych w niniejszej analizie w populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu porównano efektywność preparatów stosowanych w leczeniu napadów HAE (ikatybant, preparatu Berinert oraz preparatu Cinryze) pomiędzy grupami pacjentów samodzielnie administrujących leki oraz otrzymujących leczenie w ośrodkach pomocy medycznej; nie przedstawiono osobnych wyników w populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z badania obserwacyjnego dotyczącego ikatybant (*icatibant outcome survey*, IOS) - porównanie wyników dla pacjentów z Izraela z wynikami pacjentów z innych krajów; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniało immunogenność preparatu Ruconest w populacji dorosłych chorych z alergią na mleko krów lub królików

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



- Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Craig TJ, Kiesling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(1):62-68.
- Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med* 1996; 334(25):1630-1634
- Zanichelli A, Mansi M, Azin GM, Wu MA, Periti G, Casazza G, Vacchini R, Suffritti C, Cicardi M. Efficacy of on-demand treatment in reducing morbidity in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2015; 70(12):1553-1558
- Zanichelli A, Maurer M, Aberer W, Caballero T, Longhurst HJ, Bouillet L, Fabien V, Andresen I, Grumach A, Bygum A, Blanchard Delaunay C, Boccon-Gibod I, Coppere B, Du Thanh A, Dzvinga C, Fain O, Goichot B, Gompel A, Guez S, Jeandel P, Kanny G, Launay D, Maillard H, Martin L, Masseau A, Ollivier Y, Sobel A, Aygören-Pürsün E, Bas M, Bauer A, Bork K, Greve J, Magerl M, Martinez Sager I, Strassen U, Papadopoulou-Alataki E, Psarros F, Graif Y, Kivity S, Reshef A, Toubi E, Arcoletto F, Bova M, Cicardi M, Manconi P, Marone G, Montinaro V, Triggiani M, Baeza L, Cabañas R, Gala Ortiz G, Guilarte M, Hernandez D, Hernando de Larramendi C, Leonart R, Lobera T, Marques L, Saenz de San Pedro B, Björkander J, Bethune C, Garcez T. Long-term safety of icatibant treatment of patients with angioedema in real-world clinical practice. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2017; 72(6):994-998
- Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011; 66(2):192-196
- Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(4):821-827.e14
- Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363(6):513-522
- Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* 2012; 125(9):938.e1-7
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w publikacji przedstawiono wyniki badania *IMPACT2*, wraz ze szcztątkową informacją o wynikach w populacji pediatrycznej – wyniki dla tej populacji zostały przedstawione w bardziej aktualnej publikacji *Schneider 2013*, ukierunkowanej na ocenę populacji pediatrycznej badań *IMPACT1/2*
- Nieodpowiednia populacja - badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu C1-INH u osób z HAE, nie przedstawiono informacji o ocenianej populacji, przy czym nie wyszczególniono wyników w populacji pediatrycznej (ani nie określono całej populacji jako pediatryczna)
- Nieodpowiednia populacja - badanie przedstawia wyniki oceny skuteczności preparatów stosowanych w leczeniu napadów obrzęku w populacji włoskich pacjentów; nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji pediatrycznej
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu zaprezentowano dane z rejestru dotyczącego ikatybantu - ocenę bezpieczeństwa ikatybantu; w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji dzieci
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające wpływ standardów postępowania na kontrolę objawów obrzęku w populacji chorych (dzieci i dorosłych), bez wyróżnienia wyników w populacji pediatrycznej
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu przedstawiono połączone wyniki 2 badań RCT dotyczących preparatu Ruconest - w analizie uwzględniono mieszaną populacją dzieci oraz dorosłych i nie przedstawiono osobnych wyników dla dzieci (w analizowanej kohorcie obu badań łącznie wzięło udział 3 pacjentów w wieku < 18 lat)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające preparat Cetor, nie uwzględniany w niniejszej analizie
- Nieodpowiednia interwencja - badanie oceniające preparat Cetor, nie uwzględniany w niniejszej analizie

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



## 15.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Longhurst 2017** Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:245
- Pancholy 2019** Pancholy N, Craig T. Hereditary angioedema in children: A review and update. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(6):863-868

## 15.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Bailey CE, Carr MM. Pediatric hereditary angioedema: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 27(6):499-503
- Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: A review (CME). *Transfusion* 2014; 54(11):2989-2996
- Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency. *J Emerg Med* 2016; 50(4):567-580e1
- Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30(2):89-98
- Cole SW, Lundquist LM. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Pharmacother* 2013; 47(1):49-55
- Deeks ED. Icatibant. *Drugs* 2010; 70(1):73-81
- Ebo DG, Verweij MM, De Knop KJ, Hagendorens MM, Britts CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Hereditary angioedema in childhood: an approach to management. *Paediatr Drugs* 2010; 12(4):257-268
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące różne preparaty stosowane w leczeniu napadów HAE, artykuł ma na celu poszerzenie wiedzy specjalistów otolaryngologów w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych z HAE; autorzy nie przedstawili jednak informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd terapii stosowanych w leczeniu napadów obrzęku i autorzy opisali proces wyszukiwania jako "wyczerpujący (jednak bez szczegółów) - opisano badania dotyczące ikatybantu, ale prowadzone jedynie w populacji dorosłych chorych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu napadów obrzęku - opisano badania dotyczące ikatybantu, ale prowadzone jedynie w populacji dorosłych chorych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu napadów obrzęku - opisano badania dotyczące ikatybantu, ale prowadzone jedynie w populacji dorosłych chorych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie opisujące ikatybant (parametry farmakokinetyczne, skuteczność, bezpieczeństwo), autorzy przedstawili szeroki opis produktu leczniczego ikatybant w oparciu o publikacje wyszukane w bazach Medline i Embase; w ramach opisu przedstawiono jedynie badania prowadzone w populacji dorosłych chorych
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje przegląd terapii stosowanych w leczeniu HAE w populacji pediatrycznej, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny, ikatybant zaprezentowany jest jako lek wprowadzany do terapii pacjentów pediatrycznych (prowadzone badanie bez opublikowanych wyników), brak danych o aktualnym stosowaniu u dzieci

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

- Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 120(3):e713-e722
- Floccard B, Hautin E, Bouillet L, Coppere B, Allaouchiche B. An evidence-based review of the potential role of icatibant in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema type I and II. *Core Evid* 2012; 7:105-114
- Gras J. Icatibant for hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45(12):855-864
- Kalra N, Craig T. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2(7):743-750
- Longhurst HJ. Management of acute attacks of hereditary angioedema: potential role of icatibant. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:795-802
- Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: A systematic review of approved drugs and those under research. *Drugs Context* 2019; 8
- Sardana N, Craig TJ. Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. *Pediatrics* 2011; 128(6):1173-1180
- Wahn V, Aberer W, Eberl W, Fasshauer M, Kuhne T, Kurnik K, Magerl M, Meyer-Olson D, Martinez-Saguer I, Spath P, Staudach-Renz P, Kreuz W. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents--a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012; 171(9):1339-1348
- Wu EY, Frank MM. Management of hereditary angioedema in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014; 27(4):165-169
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje przegląd terapii stosowanych w leczeniu HAE w populacji pediatrycznej, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny, ikatybant jest tylko wspomniany jako nowy produkt, będący w trakcie badań w populacji pediatrycznej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - artykuł posiada znamiona przeglądu systematycznego, jednak w przedstawionych publikacjach oceniających ikatybant raportowano wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dorosłych pacjentów; autorzy informują o badaniu w trakcie trwania, dotyczącym stosowania ikatybantu w populacji pediatrycznej
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące ikatybant (parametry farmakokinetyczne, skuteczność, bezpieczeństwo), autorzy nie przedstawili żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (ponadto, w ramach opisu przedstawiono jedynie badania prowadzone w populacji dorosłych chorych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące ikatybant (parametry farmakokinetyczne, skuteczność, bezpieczeństwo), autorzy nie przedstawili żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (ponadto, w ramach opisu przedstawiono jedynie badania prowadzone w populacji dorosłych chorych)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące ikatybant (parametry farmakokinetyczne, skuteczność, bezpieczeństwo), autorzy nie przedstawili żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (ponadto, w ramach opisu przedstawiono jedynie badania prowadzone w populacji dorosłych chorych)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu napadów obrzęku - opisano badania dotyczące ikatybantu, ale prowadzone jedynie w populacji dorosłych chorych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu napadów obrzęku - opisano badania dotyczące ikatybantu, ale prowadzone jedynie w populacji dorosłych chorych
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje przegląd terapii stosowanych w leczeniu HAE w populacji pediatrycznej, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować ją jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu napadów obrzęku - opisano badania dotyczące ikatybantu, ale prowadzone jedynie w populacji dorosłych chorych (wspomniano, że badanie w populacji pediatrycznej jest prowadzone, ale jeszcze nie opublikowano jego wyników)

## Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS, Olivieri K, Zhi YX, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. Clin Exp Allergy 2013; 43(4):395-405

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu napadów obrzęku - opisano badania dotyczące ikatybantu, ale prowadzone jedynie w populacji dorosłych chorych

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 15.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 3 sierpnia 2020 roku.

Tabela 39. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	icatibant[all]	1374
2	firazyr[tw]	11
3	human[tiab]	2500665
4	"plasma derived"[all]	3577
5	concentrate[all]	2268760
6	recombinant[all]	746782
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	4917463
8	"c1 inhibitor"[all]	2626
9	C1 esterase inhibitor[all]	2414
10	"C1-INH"[tw]	1079
11	C1INH[tw]	1158
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	3668
13	#7 AND #12	1627
14	rhC1INH[tw]	45
15	conestat alpha[all] OR conestat alfa[all]	31
16	ruconest[tw]	22
17	pdC1INH[tw]	30
18	berinert[tw]	72
19	Hereditary Angioedema[all]	2775
20	hereditary angioneurotic edema[all]	1437
21	#19 OR #20	2791
22	#1 OR #2 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	2889
23	#21 AND #22	811

Tabela 40. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('icatibant'/exp OR 'icatibant') AND [embase]/lim	3068
2	firazyr:de,ab,ti AND [embase]/lim	47

### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
3	human:ab,ti AND [embase]/lim	2549109
4	'plasma derived' AND [embase]/lim	5511
5	concentrate AND [embase]/lim	48562
6	recombinant AND [embase]/lim	406957
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	2856136
8	('c1 inhibitor'/exp OR 'c1 inhibitor') AND [embase]/lim	5728
9	('c1 esterase inhibitor'/exp OR 'c1 esterase inhibitor') AND [embase]/lim	4989
10	'c1-inh':de,ab,ti AND [embase]/lim	1930
11	c1inh:de,ab,ti AND [embase]/lim	589
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	6416
13	#7 AND #12	2131
14	'rhc1inh':de,ab,ti AND [embase]/lim	71
15	('conestat alpha' OR 'conestat alfa') AND [embase]/lim	39
16	ruconest:de,ab,ti AND [embase]/lim	38
17	pdc1inh:de,ab,ti AND [embase]/lim	23
18	berinert:de,ab,ti AND [embase]/lim	279
19	('hereditary angioedema'/exp OR 'hereditary angioedema') AND [embase]/lim	19797
20	('hereditary angioneurotic edema'/exp OR 'hereditary angioneurotic edema') AND [embase]/lim	19675
21	#19 OR #20	19817
22	#1 OR #2 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4978
23	#21 AND #22	2051

Tabela 41. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	icatibant	98
2	firazyr	11
3	human	574444
4	"plasma derived"	432
5	concentrate	5482
6	recombinant	19504
7	#3 OR #4 OR #5 OR #6	585510
8	"C1 inhibitor"	233
9	C1 esterase inhibitor	148

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	"C1-INH"	161
11	C1INH	187
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	335
13	#7 AND #12	248
14	"conestat alpha" OR "conestat alfa"	5
15	rhC1INH	36
16	ruconest	8
17	pdC1INH	5
18	berinert	30
19	hereditary angioedema	354
20	hereditary angioneurotic edema	177
21	#19 OR #20	358
22	#1 OR #2 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	336
23	#21 AND #22	221

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 15.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 15.8.1 Badania oceniające ikatybant (Firazyr)

Tabela 42. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Farkas 2017*.

Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie III fazy bez randomizacji, bez zaślepienia
Zaślepienie	Brak
Skala NICE	7/8
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Okres obserwacji	Okres obserwacji wynosił minimum 8 dni
Oszacowanie wielkości próby	Próbę zaplanowano tak, by włączyć do badania 30 pacjentów: 10 dzieci przedpokwitaniowych oraz 20 pokwitaniowych lub popokwitaniowych. Stadium dojrzałości płciowej u każdego z chorych oceniano według skali Tannera. Do podgrupy dzieci włączano chorych, których stan dojrzałości płciowej znajduje się w I fazie rozwoju, zaś do podgrupy młodzieży włączano znajdujących się w II-V fazie rozwoju. Ze względu na rzadkość występowania HAE, w szczególności w populacji pediatrycznej, zaplanowaną wielkość próby uznano za dopuszczalną.
Analiza statystyczna	Punkty typu „czas do zdarzenia” (TOSR, TTMS) oceniano metodą Kaplan-Meiera. Wszystkie analizy statystyczne (poza oceną farmakokinetyki leku) wykonywano przy użyciu programu statystycznego SAS ( <i>SAS statistical software</i> ).
Punkty końcowe	<p><b>Główny punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, ang. <i>time to onset of symptom relief</i>) (w ocenie badacza)</li> </ul> <p><b>Pozostałe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do minimalnych objawów (TTMS, ang. <i>time to minimum symptoms</i>)</li> <li>• wartości wyniku oceny objawów oraz ich zmiany od wartości przed leczeniem (w ocenie badacza)</li> <li>• czas do początku ustępowania objawów (ang. <i>time to initial symptom relief</i>)</li> <li>• ocena poszczególnych objawów</li> <li>• czas do zmniejszenia nasilenia objawów, czas do minimalnych objawów oraz zmiana od wartości wyjściowej w ocenie bólu przy użyciu narzędzia FPS-R (ang. <i>Faces Pain Scale – Revised</i>) u dzieci w wieku <math>\geq 4</math> lat</li> <li>• czas do zmniejszenia nasilenia objawów, czas do minimalnych objawów i zmiana od wartości wyjściowej w ocenie bólu przy użyciu narzędzia FLACC (ang. <i>Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability</i>) u dzieci w wieku <math>&lt; 4</math> lat</li> <li>• czas do pierwszego zastosowania terapii ratunkowej</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
Ikatybant:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pojedyncze wstrzyknięcie podskórnie w okolicy brzucha w dawce od 0,4 mg/kg masy ciała, do maksymalnie 30 mg (dawka zatwierdzona obecnie dla osób dorosłych); interwencję podawano bez zaślepienia, w ciągu 12 godzin od wystąpienia obrzęku; pacjenci byli obserwowani przez co najmniej 6 do 8 godzin po podaniu leczenia oraz monitorowani telefonicznie po 24 i 48 godzinach po podaniu leczenia</li> <li>▪ badania kontrolne zaplanowano w 8 i 90 dniu po przyjęciu leczenia</li> </ul>

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Farkas 2017*; NCT01386658, EudraCT: 2011-003825-81, doniesienia konferencyjne *Farkas 2019* oraz *Kessel 2019*

- pojedyncze wstrzyknięcie ikatybantu poza tymi zdefiniowanymi w protokole oraz inne środki dodatkowe (np. leki przeciwbólowe, inhibitor esterazy C1 (C1-INH) pochodzący z osocza) były dozwolone w ramach leczenia ratunkowego, według uznania badaczy
- dozwolono przyjmowanie terapii innych niż atenuowane androgeny
- terapię osłabiającą obrzęki naczynioruchowe, jak np. C1-INH pochodzący z osocza lub świeżo mrożone osocze (z wyjątkiem inhibitorów fibrynolizy) były zabronione w trakcie wystąpienia obrzęku naczynioruchowego leczonego ikatybantem, chyba że ich zastosowanie było konieczne w ramach leczenia ratunkowego

#### Populacja

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 2 do &lt; 18 lat w momencie włączenia do badania oraz w czasie leczenia ikatybantem</li> <li>udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub II, bez ograniczeń w odniesieniu do miejsca występowania napadów</li> <li>potwierdzenie HAE poprzez zbadanie poziomu inhibitora C1 esterazy we krwi, wykonane w ocenie centralnej (poziom inhibitora C1 niższy niż dolna granica normy (DGN), lub poziom w normie/podwyższony oraz poziom funkcjonalny (ang. <i>functional level</i>) wynosi &lt;50% normy)</li> <li>podpisana, przez rodzica lub opiekuna, świadoma zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie innego typu obrzęku naczynioruchowego</li> <li>udział w innej próbie klinicznej, w której prowadzone jest leczenie dowolnym innym produktem leczniczym, w okresie 30 dni przed włączeniem do badania lub w trakcie badania</li> <li>jakiegokolwiek zaburzenia lub choroby, które mogą wpłynąć na leczenie, przebieg całego badania lub interpretację wyników</li> <li>wrodzone lub nabyte wady serca</li> <li>stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) w okresie 7 dni przed leczeniem ikatybantem</li> <li>przyjmowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub androgenów w okresie 90 dni przed leczeniem ikatybantem</li> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> <li>stan fizyczny pacjenta, który zakłóca określenie statusu dojrzewania</li> </ul>

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Średnia BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia wieku w momencie leczenia (SD) [lata]
<b>Ikatybant:</b> dzieci, n = 11 młodzież, n = 21 ogółem, N = 32	dzieci: 8,6 (3,0) młodzież: 14,3 (1,2) ogółem: 12,3 (3,5)	dzieci: 6 (54,5%) młodzież: 13 (61,9%) ogółem: 19 (59,4%)	dzieci: 11 (100%) młodzież: 20 (95,2%) ogółem: 31 (96,9%)	dzieci: 19,5 (4,33) młodzież: 22,4 (3,97) ogółem: 21,4 (4,26)	dzieci: 8,6 (3,0) młodzież: 14,3 (1,7) ogółem: 12,3 (3,5)

Wyjściowe różnice między grupami

Badanie było jednoramienne – brak grup, w których można oceniać różnice

Przeptyw chorych

Autorzy nie przedstawili przepływu chorych

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności, N = 22:

Mediana TOSR [godziny]: 1,0 (95% CI: 1,0; 1,1)

Mediana TTMS [godziny] 1,1 (95% CI: 1,0; 2,0)

Średnie wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej złożonej oceny objawów przez badacza w całej analizowanej populacji (SD):

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



Publikacja główna: *Farkas 2017*; NCT01386658, EudraCT: 2011-003825-81, doniesienia konferencyjne *Farkas 2019* oraz *Kessel 2019*

- przed leczeniem: 0,568 (0,342)
- 1 godz. po podaniu ikatybantu: 0,273 (0,217); średnia zmiana od wyniku początkowego: -0,295 (0,340)
- 2 godz. po podaniu ikatybantu: 0,273 (0,217); średnia zmiana od wyniku początkowego: -0,415 (0,307)
- 4 godz. po podaniu ikatybantu: 0,114 (0,139); średnia zmiana od wyniku początkowego: -0,415 (0,307)
- 6 godz. po podaniu ikatybantu: 0,057 (0,114); średnia zmiana od wyniku początkowego: -0,511 (0,355)
- 8 godz. po podaniu ikatybantu: 0,125 (0,000); średnia zmiana od wyniku początkowego: -0,188 (0,088)

#### Ocena bólu w skali FPS-R (wiek $\geq$ 4 lata)

Mediana TOSR, N = 15: 1,0 (95%CI: 0,8; 1,0)

Mediana TTMS, N = 16: 3,4 (95%CI: 1,8; 5,3)

Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej oceny nasilenia bólu w skali FPS-R w całej analizowanej populacji (SD):

- przed leczeniem, N = 18: 5,4 (3,13)
- 1 godz. po podaniu ikatybantu, N = 18: 2,4 (2,33); średnia zmiana od wyniku początkowego: -3,0 (2,68)
- 2 godz. po podaniu ikatybantu, N = 16: 1,6 (2,22); średnia zmiana od wyniku początkowego: -3,5 (3,31)
- 4 godz. po podaniu ikatybantu, N = 20: 0,8 (1,64); średnia zmiana od wyniku początkowego: -4,6 (3,13)
- 6 godz. po podaniu ikatybantu, N = 20: 0,9 (2,38); średnia zmiana od wyniku początkowego: -4,4 (3,3)
- 8 godz. po podaniu ikatybantu, N = 13: 1,4 (2,87); średnia zmiana od wyniku początkowego: -4,4 (3,07)
- 24 godz. po podaniu ikatybantu, N = 18: 1,1 (2,08); średnia zmiana od wyniku początkowego: -3,8 (3,34)
- 48 godz. po podaniu ikatybantu, N = 15: 0,9 (2,12); średnia zmiana od wyniku początkowego: -3,9 (3,80)

#### Analiza bezpieczeństwa, N = 32

- dowolne AE, n = 9 (28,1%); 32
- zaburzenia żołądka i jelit, n = 3 (9,4%); 9
- zaburzenia układu nerwowego, n = 3 (9,4%); 4
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n = 2 (6,3%); 2
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n = 2 (6,3%); 2
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n = 2 (6,3%); 3

#### Najczęstsze zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, n (%)

- dowolne AE: 29 (90,6%)
- rumień: 27 (84,4%)
- obrzęk: 22 (68,8%)
- uczucie pieczenia (*burning sensation*): 10 (31,3%)
- uczucie ciepła (*warm sensation*): 10 (31,3%)
- ból skóry (*skin pain*): 7 (21,9%)
- świąd: 4 (12,5%)

#### SAEs, n (%)

- dowolne SAE: 2 (6,3%)
- rumień: 2 (6,3%)
- obrzęk: 1 (3,1%)
- uczucie pieczenia: 1 (3,1%)
- uczucie ciepła: 1 (3,1%)

#### Uwagi

- ze względu na rzadkość HAE, zwłaszcza wśród osób poniżej 18 roku życia, populacja badania była niewielka
- w oparciu o stałą skuteczność pojedynczej dawki podskórnej ikatybantu 30 mg w badaniach III fazy wśród dorosłych z C1-INH-HAE, uznano dawkę 0,4 mg/kg za odpowiednią w ocenie skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki leku wśród pacjentów pediatrycznych
- żaden z pacjentów włączonych do analizy skuteczności ikatybantu nie wymagał terapii ratunkowej w ciągu 48 dni od podania ikatybantu. Terapii ratunkowej wymagał jeden pacjent z grupy młodzieży z populacji bezpieczeństwa, u którego

#### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

---

Publikacja główna: *Farkas 2017*; NCT01386658, EudraCT: 2011-003825-81, doniesienia konferencyjne *Farkas 2019* oraz *Kessel 2019*

ostry napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wystąpił 6 godzin po podaniu ikatybantu bez wystąpienia napadu – otrzymał on inhibitor C1-esterazy

---

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## 15.8.2 Badania oceniające osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert)

Tabela 43. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Busse 2017.

Publikacja główna: Busse 2017, NCT01108848					
Metodyka					
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne				
Zaślepienie	Nie dotyczy				
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIIT IVA			
Liczba ośrodków	37 (USA, Niemcy, Dania, Szwajcaria)	Sponsor CSL Behring			
Okres obserwacji	Rejestr prowadzony od 2010 r. do 2014 r.				
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	W analizowanych próbach klinicznych wzięło udział łącznie 18 pacjentów w wieku < 12 lat oraz 21 chorych w wieku od 12 do <17 lat. Wielkość populacji wynikała z rzadkości występowania HAE, w szczególności w populacji pediatrycznej.				
Punkty końcowe	<b>Główny punkt końcowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>				
Interwencja i komparatory					
Osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert); nie przedstawiono dokładnego dawkowania (zakres stosowanych dawek wynosił od 5,6 do 35,7 IU/kg)					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci przyjmujący inhibitor C1-esterazy (Berinert)</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otrzymywanie innej niż Berinert interwencji w ramach innej próby klinicznej</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)	Średnia BMI (SD; zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]	Podanie leku Berinert tylko w leczeniu doraźnym, n (%)
Berinert, dzieci <12 lat N = 18	8,8 (SD: 1,8)	męska: 7 (38,9%)* żeńska: 11 (61,1%)	biała: 16 (88,9%) czarna/Afroamerykanie: 2 (11,1%) Hiszpanie: 0 (0,0%)	19,9 (SD: 4,9)	15 (83,3%)
Berinert, młodzież od 12 do < 17 lat N = 21	14,1 (SD: 1,6)	męska: 11 (52,4%)* żeńska: 10 (47,6%)	biała: 20 (95,2%) czarna/Afroamerykanie: 0 (0,0%) Hiszpanie: 1 (4,8%)	22,9 (SD: 4,4)	16 (76,2%)
Wyjściowe różnice między grupami	Badanie było jednoramienne – brak grup, w których można oceniać różnice				
Przeptyw chorych	Autorzy nie przedstawili przeptywu chorych				

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Busse 2017*, NCT01108848

#### Wyniki

##### Analiza bezpieczeństwa, [liczba zdarzeń]

- dowolne AE:
  - dzieci: n = 3/18 (16,7%)\*
  - młodzież: n = 7/21 (33,3%)\*
- AEs związane z leczeniem (*drug-related*), n = 0 (0,0%)
- ciężkie (*serious*) AEs, n = 0 (0,0%)

#### Uwagi

- najmłodszy pacjent uwzględniony w rejestrze miał 5 lat
- z uwagi na zastosowanie interwencji niezgodnej z zalecaną w ChPL, wyniki tego badania nie zostały zestawione z badaniem dla ikatybantu

\* - obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 44. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Farkas 2013*.

Publikacja główna: *Farkas 2013*

#### Metodyka

Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia	
Zaślepienie	Brak	
Skala NICE	5/8	Klasyfikacja AOTMIIT IVB
Liczba ośrodków	1 (Węgry)	Sponsor Grant OTKA-NKTH 100886
Okres obserwacji	Badanie obejmowało pacjentów zdiagnozowanych w latach 1992-2010. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7 lat (zakres: 1-16 lat; IQR: 4-11 lat).	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Do badania włączono 50 pacjentów z HAE, jednak leczenie otrzymało 27 chorych. Autorzy przedstawili charakterystykę obu grup, jednak nie wykonano ich porównania w celu oceny skuteczności badanej interwencji. Nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy. Wszystkie analizy wykonano przyjmując dwustronny przedział ufności $p < 0,05$ .	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas od podania pdC1-INH do zmniejszenia nasilenia objawów</li> <li>• czas do całkowitego ustąpienia objawów</li> </ul>	

#### Interwencja i komparatory

Osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (**Berinert**) dożylnie, najczęściej w dawce 500 U (do 2010 roku; później w dawce 20 mg/kg mc.) podawany przez specjalistę w domu lub w klinice, w celu leczenia napadów HAE

#### Populacja

##### Kryteria włączenia

- wiek < 18 lat
- udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) w wywiadzie rodzinnym oraz w postaci charakterystycznych objawów klinicznych
- dodatkowe potwierdzenie HAE za pomocą badań uzupełniających
- chorzy zdiagnozowani w jednym ośrodku na Węgrzech w latach 1992-2010

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Farkas 2013*

Kryteria wykluczenia	Nie podano kryteriów wykluczenia				
Charakterystyka populacji	Średnia wieku przy pierwszym podaniu pdC1-INH (mediana; zakres; IQR) [lata]	Mediana wieku w momencie diagnozy HAE (zakres) [lata]	Płeć, n (%)	Częstość napadów rocznie ( <i>per annum</i> ) (zakres) [lata]	Typ HAE, n (%)
<b>Berinert (N = 27)</b>	12,4 (mediana: 12; zakres: 6-18; IQR: 9-16)	6 (4-11)	męska: 13 (48,1%*) żeńska: 14 (51,9%*)	2,23 (zakres: 0,8-6,2)	I: 24 (88,9%*) II: 3 (11,1%*)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Brak grup, w których można oceniać różnice				
<b>Przeptyw chorych</b>	Włączono 50 chorych, w tym u 27 (54%) otrzymało C1-INH. Pozostałych 23 (43%) chorych nie otrzymało leczenia				

### Wyniki

#### Analiza skuteczności, N = 27

Czas od podania pdC1-INH do zmniejszenia nasilenia objawów wynosił od 15 do 60 minut w przypadku prawie wszystkich napadów.

Czas do całkowitego ustąpienia objawów różnił się w zależności od miejsca wystąpienia obrzęku. Najdłuższy wynik wynosił 48 godzin.

#### Analiza bezpieczeństwa, N = 27

- AEs związane z leczeniem (*treatment-related*), n = 0 (0,0%)

### Uwagi

- autorzy zaznaczyli, że do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali badaną interwencję (N=27) oraz takich, którzy ostatecznie nie wymagali leczenia (N=23), wyniki przedstawiono tylko dla grupy przyjmującej leczenie. Ze względu na przedmiot badania, w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki dla grupy otrzymującej lek
- chorych obserwowano nie dłużej niż do momentu ukończenia 18 roku życia
- dane dla tej samej populacji przedstawiono również w publikacji *Farkas 2002*, tylko z nieco wcześniejszego okresu, nakładającego się z tym raportowanym w *Farkas 2013* (lata 1987-2000)
- z uwagi na zastosowanie interwencji niezgodnej z zalecaną w ChPL, wyniki tego badania nie zostały zestawione z badaniem dla ikatybantu

\* - obliczono na podstawie dostępnych badań

Tabela 45. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kreuz 2012*.

Publikacja główna: *Kreuz 2012*

Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez grupy kontrolnej i zaślepienia
<b>Zaślepienie</b>	Nie dotyczy
<b>Skala NICE</b>	4/8
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Niemcy)
	<b>Klasyfikacja AOTMiT IVA</b>
	<b>Sponsor granty CSL Behring</b>

Firazyf (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Kreuz 2012*

<b>Okres obserwacji</b>	W momencie pobierania danych, mediana okresu stosowania leczenia u pacjentów wynosiła 3,0 lata (zakres: 1,1-6,7 lat)
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej; wyniki przedstawiano w sposób opisowy. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ .
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana czasu od podania interwencji do początku trwałego ustępowania objawów</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

#### Interwencja i komparatory

**Osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert)** dożylnie w rekomendowanej dawce 500 lub 1000 jednostek w zależności od wagi pacjenta oraz wywiadu klinicznego, w leczeniu doraźnym; w razie wystąpienia obrzęku zagrażającemu życiu, po konsultacji ze specjalistą stosowano kolejną dawkę.

Wyróżniono dwa schematy samodzielnego podawania leku:

- w momencie wystąpienia obrzęku lub innych typowych objawów ostrego napadu, po wcześniejszej konsultacji lekarskiej (terapia *on-demand*)
- w momencie wystąpienia wczesnych objawów napadu (takich jak ból, nudności, typowe podrażnienie skóry, kruczenie, z ang. *croakiness*), przed wystąpieniem obrzęku (terapia IRT)

#### Populacja

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzony funkcjonalny niedobór inhibitora C1-esterazy (C1-INH)</li> <li>▪ co najmniej jeden ciężki napad HAE w ciągu miesiąca</li> <li>▪ gotowość do nauki podawania interwencji samodzielnie lub przez rodzica</li> <li>▪ odpowiedni dostęp dożylny</li> <li>▪ umiejętność rozpoznania wczesnych objawów rozwijającego się napadu lub obrzęku w przypadku postępującego napadu</li> <li>▪ gotowość do konsultacji z badaczami przed samodzielną iniekcją leku w domu</li> <li>▪ prawidłowe przechowywanie leku, zapewniające jego dostępność</li> <li>▪ zakończone sukcesem samodzielne podanie przez pacjenta lub rodzica badanej interwencji w klinice pod nadzorem badacza</li> </ul>
---------------------------	--

<b>Kryteria wykluczenia</b>	Nie podano kryteriów wykluczenia
-----------------------------	----------------------------------

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Schemat podawania leku, n (%)	Mediana wieku pacjentów stosujących leczenie doraźne (zakres) [lata]
<b>Berinert (N = 20)</b>	14,0 (7,0-17,7)	<i>on-demand</i> : 15 (75,0%*) IRT: 5 (25,0%*)	13,2 (7,0-17,7)

<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Brak grup, w których można oceniać różnice
---	--

<b>Przepływ chorych</b>	W ośrodku zidentyfikowano 113 dzieci; 27 (23,9%) dzieci otrzymało C1-INH w ramach terapii domowej, spośród nich do badania włączono 20 (74,1%) chorych
-------------------------	--

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności:

Firazyf (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Kreuz 2012*

Ogółem, mediana czasu od podania interwencji do początku trwałego ustępowania objawów wynosiła 40 minut w przypadku podawania samodzielnego oraz 60 minut przy podawaniu leczenia przez specjalistę (n = 20)

W przypadku schematu *on-demand*, mediana czasu od podania interwencji do początku trwałego ustępowania objawów wynosiła 30 minut w przypadku podawania samodzielnego oraz 53 minuty przy podawaniu leczenia przez specjalistę (n = 15)

W przypadku schematu IRT, mediana czasu od podania interwencji do początku trwałego ustępowania objawów wynosiła 40 minut w przypadku podawania samodzielnego oraz 120 minut przy podawaniu leczenia przez specjalistę (n = 5)

**Analiza bezpieczeństwa.**

U żadnego z pacjentów nie raportowano zdarzeń niepożądanych, w tym reakcji w miejscu podania.

**Uwagi**

- z uwagi na zastosowanie interwencji niezgodnej z zalecaną w ChPL, wyniki tego badania nie zostały zestawione z badaniem dla ikatybantu

\* - obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 46. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *IMPACT1/2*.Publikacja główna: *Schneider 2013***Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Badanie prospektywne, analiza <i>post-hoc</i>	
<b>Zaślepienie</b>	Nie dotyczy (badanie <i>IMPACT1</i> było podwójnie zaślepienie, natomiast w <i>IMPACT2</i> nie zastosowano zaślepienia)	
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMIT IVC</b>
<b>Liczba ośrodków</b>	Nie dotyczy (oba analizowane badania były wieloośrodkowe)	<b>Sponsor</b> brak.
<b>Okres obserwacji</b>	Nie dotyczy	

**Analiza statystyczna i**

**oszacowanie wielkości próby** Nie dotyczy; autorzy nie raportowali szczegółów dotyczących zastosowanych metod statystycznych

- Punkty końcowe**
- Pierwszorzędowe punkty końcowe:**
- czas od rozpoczęcia leczenia do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, ang. *time to onset of symptom relief*) (w ocenie badacza)
  - czas od rozpoczęcia leczenia do ustąpienia objawów (ang. *time to complete relief of all symptoms*)
- Dodatkowy punkt końcowy:**
- bezpieczeństwo

**Interwencja i komparatory****Osoczo pochodny inhibitor C1-esterazy (Berinert) :**

- w badaniu *IMPACT1* 10 lub 20 jednostek/kg masy ciała dożylnie w ciągu 5 h od wystąpienia napadu HAE
- w badaniu *IMPACT2* pojedyncza dawka 20 jednostek/kg masy ciała dożylnie w leczeniu doraźnym; w przypadku nie ustępowania obrzęku, możliwe było podanie dodatkowej dawki

**Populacja**

- Kryteria włączenia**
- wiek < 18 lat
  - do badania *IMPACT1* rekrutowano pacjentów w wieku  $\geq 6$  lat z potwierdzonym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub II oraz udokumentowanymi wcześniejszymi napadami HAE w okolicy brzucha lub twarzy

## Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Schneider 2013*

<b>Kryteria wykluczenia</b>	▪ wszyscy pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu <i>IMPACT1</i> , mogli zostać włączeni do badania <i>IMPACT2</i>
	▪ nadwrażliwość na osoczopochodny koncentrat inhibitora C1-esterazy (pdC1-INH, Berinert)
	▪ rozpoznanie nabytego obrzęku naczynioruchowego (AAE) z powodu niedoboru C1-INH
	▪ rozpoznanie innych typów obrzęków naczynioruchowych, niezwiązanych z niedoborem C1-INH
	▪ otrzymanie koncentratu pdC1-INH w ciągu 24 h przed udziałem w badaniu
	▪ podanie świeżo mrożonego osocza (FFP, ang. <i>fresh frozen plasma</i> ) lub natywnego osocza (ang. <i>native plasma</i> ) w ciągu 7 dni przed podaniem badanej interwencji

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (zakres) [lata]	Płeć, n (%)*	Rasa, n (%)*	Średnia masa ciała, (zakres) [kg]	Średnia wartość BMI, zakres [kg/m <sup>2</sup> ]
Berinert (N = 15)	15,1 (10-<18)	męska: 6 (40,0%) żeńską: 9 (60,0%)	biała: 13 (86,7%) czarna: 1 (6,7%) inna ( <i>other</i> ): 1 (6,7%)	zakres: 34,6-88,0	zakres: 18,4-33,1

**Wyjściowe różnice między grupami**

Brak grup, w których można oceniać różnice

Przeptyw chorych	Populacja pediatryczna obu ocenianych badań, n (%)*	Populacja pediatryczna badania <i>IMPACT1</i> , n (%)*	Populacja pediatryczna badania <i>IMPACT2</i> , n (%)*	Chorzy uczestniczący w obu badaniach, n (%)*	Utraceni z badania, n (%)*
Berinert	15 (100%)	7 (46,7%)	9 (60,0%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)

**Wyniki****Analiza skuteczności**

- mediana TOSR [godziny]:
  - w badaniu *IMPACT1* dla pierwszych odnotowanych napadów (n = 7) [godziny]: 0,42 (zakres: 0,17-24,0)
  - w badaniu *IMPACT2* dla pierwszych odnotowanych napadów (n = 9) [godziny]: 0,49 (zakres: 0,24-1,65)
  - w badaniu *IMPACT2* dla wszystkich raportowanych napadów [godziny]: 0,48 (zakres: 0,05-17,75)
- średnia TOSR w badaniu *IMPACT1* 1,08 (SD: 1,82) godziny
- średnia TOSR w badaniu *IMPACT2*: 0,48 (SD: 0,17) godziny
- mediana czasu do ustąpienia objawów [godziny]:
  - w badaniu *IMPACT1* dla pierwszych odnotowanych napadów (n = 7) [godziny]: 8,08 (zakres: 0,83-52,0)
  - w badaniu *IMPACT2* dla pierwszych odnotowanych napadów (n = 9) [godziny]: 14,1 (zakres: 1,85-23,3)
  - w badaniu *IMPACT2* dla wszystkich raportowanych napadów [godziny]: 12,0 (zakres: 0,70-71,7)
- średnia czasu do ustąpienia objawów w badaniu *IMPACT1*: 16,44 (SD: 21,33) godziny
- średnia czasu do ustąpienia objawów w badaniu *IMPACT2*: 13,14 (SD: 6,77) godziny

**Analiza bezpieczeństwa, N = 15 [liczba zdarzeń]**

- dowolne AE, n = 4 (26,7%)\*
- AEs prawdopodobnie związane z leczeniem (*at least possibly related AEs*), n = 4 (26,7%)\*
- ciężkie (*serious*) AEs: n = 0 (0,0%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n = 0 (0,0%)

**Uwagi**

- Publikacja przedstawia dodatkową analizę (wyniki w podgrupie pediatrycznej) z badania *IMPACT1* (próba RCT) oraz jego

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



---

**Publikacja główna: *Schneider 2013***

fazy wydłużonej bez zaślepienia OLE (*IMPACT2*)

- dwóch pacjentów zostało utraconych z analizy, jednak ich dostępne dane zostały włączone do analizy

\* - obliczono na podstawie dostępnych danych

**Firazyr (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

### 15.8.3 Badania oceniające konestat alfa (Ruconest)

Tabela 47. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Baker 2017*.

Publikacja główna: <i>Baker 2017</i>	
Metodyka	
Rodzaj badania	Analiza <i>post-hoc</i> dwóch badań RCT ( <i>pooled RCT</i> )
Zaślepienie	Nie dotyczy (w przypadku obu analizowanych badań RCT zastosowane było podwójne zaślepienie)
Skala NICE	5/8
	Klasyfikacja AOTMIT IVC
Liczba ośrodków	Nie dotyczy
	Sponsor Pharming Technologies BV
Okres obserwacji	Nie dotyczy
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>W analizowanych próbach klinicznych wzięło udział łącznie 16 pacjentów w wieku 14-17 lat. Wielkość populacji wynikała z rzadkości występowania HAE, w szczególności w populacji pediatrycznej.</p> <p>Punkty typu „czas do zdarzenia” (TOSR, TTMS) oceniano metodą Kaplan-Meiera. Ze względu na to, że mała liczba pacjentów doświadczyła więcej niż 5 napadów HAE, wnioskowanie statystyczne zastosowano u wszystkich pacjentów tylko w przypadku pierwszych pięciu napadów.</p>
Punkty końcowe	<p><b>Główne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana czasu do początku trwałego ustępowania objawów (ang. <i>median time to the beginning of sustained symptom relief</i>), oceniana według skali VAS</li> <li>mediana czasu do zmniejszenia objawów do minimum (ang. <i>median time to minimal symptoms</i>), oceniana według skali VAS</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<b>Rekombinowany inhibitor C1-esterazy, konestat alfa (Ruconest):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>w populacji amerykańskiej; w badaniu RCT: pojedyncze podanie dożylnie w dawce 50 lub 100 jednostek/kg masy ciała, lub sól fizjologiczną jako kontrola (6 ml/min); interwencję podawano w podwójnym zaślepieniu. W badaniu OLE: 50 jednostek/kg masy ciała (6 ml/min) w ciągu 1 godziny od wystąpienia obrzęku; w przypadku nie ustąpienia obrzęku, kolejna dawka 50 jednostek/kg masy ciała (6 ml/min) w ciągu 4 godzin od pierwszej dawki, według uznania badacza</li> <li>w populacji europejskiej, w badaniu RCT: pojedyncze podanie dożylnie w dawce 100 jednostek/kg masy ciała, lub sól fizjologiczną jako kontrola (6 ml/min); interwencję podawano w podwójnym zaślepieniu. W badaniu OLE: 2100 jednostek/kg masy ciała (6 ml/min) w ciągu 5 godzin od wystąpienia obrzęku; w przypadku nie ustąpienia obrzęku, kolejna dawka 2100 lub 4200 jednostek/kg masy ciała (6 ml/min) w ciągu 4 godzin od pierwszej dawki, według uznania badacza</li> </ul>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu RCT i OLE prowadzonym w Ameryce Północnej: wiek <math>\geq 12</math> lat</li> <li>w badaniu RCT i OLE prowadzonym w Europie: wiek <math>\geq 16</math> lat</li> <li>udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)</li> <li>potwierdzenie poziomu inhibitora C1 esterazy we krwi <math>&lt; 50\%</math> normy</li> <li>wystąpienie objawów napadu HAE w ciągu 5 godzin od przeprowadzenia oceny, z ogólnym wskaźnikiem nasilenia (<i>overall severity score</i>) <math>\geq 50</math> mm według skali VAS (ang. <i>visual analog scale</i>) w ciągu godziny od wystąpienia napadu</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie nabytego obrzęku naczynioruchowego (AAE)</li> <li>udokumentowana alergia na króliki</li> </ul>

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Baker 2017*

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD; zakres) [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)	Średnia BMI (SD; zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]
Beriner (N = 16)	16,1 (SD: 1,1; zakres: 14-17)	męska: 8 (50%) żeńska: 8 (50%)	biała: 15 (93,8%) czarna: 1 (6,2%)	22,6 (SD: 2,9; zakres: 18,5-27,4)
Wyjściowe różnice między grupami	Brak grup, w których można oceniać różnice			
Przeptyw chorych	Autorzy nie przedstawili przepływu chorych			

## Wyniki

Analiza skuteczności, [liczba napadów]

Mediana czasu do początku trwałego ustępowania objawów [minuty]:

- dawka 2100 jednostek/kg: 120,0 (95% CI: 34,0; 130,0), w leczeniu 23 napadów
- dawka 50 jednostek/kg: 37,0 (95% CI: 31,0; 60,0), w leczeniu 25 napadów
- dawka 100 jednostek/kg: 64,0 (95% CI niemożliwy do obliczenia), w leczeniu 1 napadu

Mediana czasu do zmniejszenia objawów do minimum [minuty]:

- dawka 2100 jednostek/kg: 240,0 (95% CI: 240,0; 730,0), w leczeniu 23 napadów
- dawka 50 jednostek/kg: 116,0 (95% CI: 60,0; 141,0), w leczeniu 25 napadów
- dawka 100 jednostek/kg: 124,0 (95% CI niemożliwy do obliczenia), w leczeniu 1 napadu

Analiza bezpieczeństwa, N = 16

- dowolne AE, n = 6 (37,5%)
- AEs związane z leczeniem (*drug-related*), n = 1 (6,3%)
- ciężkie (*serious*) AEs, n = 0 (0,0%)
- AEs prowadzące do przerwania badania, n = 0 (0,0%)

## Uwagi

- ze względu na rzadkość HAE, zwłaszcza wśród osób poniżej 18 roku życia, populacja badania była niewielka
- w publikacji przedstawiono wyniki dodatkowej analizy w podgrupie chorych pediatrycznych z dwóch badań RCT, prowadzonych w bardziej ogólnej populacji obejmującej dzieci i dorosłych

Tabela 48. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Reshef 2019*.Publikacja główna: *Reshef 2019*, NCT01359969

## Metodyka

Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie prospektywne II fazy, bez zaślepienia ( <i>open-label</i> )		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT IID	
Liczba ośrodków	18	Sponsor Pharming Technologies B.V.	
Okres obserwacji	Chorych obserwowano przez co najmniej 4 godziny od podania interwencji. Dodatkowo, przeprowadzono kontrolę telefoniczną w ciągu 24 (± 4) godzin od wypisu oraz wizytę kontrolną w 28. i 90. dniu		

Firazy (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

Publikacja główna: *Reshef 2019*, NCT01359969

**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby** Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby – pacjenci byli rekrutowani do badania aż do osiągnięcia populacji  $N \geq 20$  chorych z raportowanym co najmniej jednym napadem HAE. Punkty typu „czas do zdarzenia” (TOSR, TTMS) oceniano metodą Kaplan-Meiera. Pacjentów, którzy nie osiągnęli wyniku zainteresowania (*outcome of interest*), cenzurowano przy ostatniej dostępnej ocenie.

**Punkty końcowe**

**Pierwszorzędowy punkt końcowy:**

- czas do zmniejszenia nasilenia objawów (TOSR, ang. *time to onset of symptom relief*) (w ocenie badacza)

**Drugorzędowy punkt końcowy:**

- czas do zmniejszenia objawów do minimum (TTMS, ang. *time to minimum symptoms*)

**Dodatkowy punkt końcowy:**

- bezpieczeństwo

### Interwencja i komparatory

**Rekombinowany inhibitor C1-esterazy, konestat alfa (Ruconest)** 50 jednostek/kg m. c. u (maksymalna dawka 4200 jednostek/kg m. c.) w podaniu dożylnym w ciągu 5 minut; w razie potrzeby możliwe podanie kolejnej dawki interwencji, jednak nie więcej niż dwie dawki w ciągu 24 godzin

### Populacja

**Kryteria włączenia**

- wiek 2 - 13 lat
- udokumentowane rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) (poziom inhibitora C1 < 50% normy)
- wystąpienie napadu w ciągu 5 godzin od zgłoszenia się pacjenta do podania interwencji
- odnotowanie obrzęku w co najmniej jednej lokalizacji anatomicznej
- wystąpienie co najmniej umiarkowanego napadu HAE w ocenie badacza ( $\geq 3$  punktów, w zakresie 0-5), bez oznak spontanicznej regresji obrzęku

**Kryteria wykluczenia**

- rozpoznanie nabytego obrzęku naczynioruchowego (AAE)
- alergia na króliki
- potwierdzone wcześniejsze leczenie 10 napadów HAE badaną interwencją

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD; zakres) [lata]	Płeć, n (%)	Rasa, n (%)	Średnia masa ciała, (SD; zakres) [kg]
<b>Ruconest (N = 20)</b>	8,2 (SD: 2,9; zakres: 5,0-14,0)	męska: 11 (55,0%) żeńska: 9 (45,0%*)	biała: 19 (95,0%) czarna: 1 (5,0%)	34,8 (SD: 20,6; zakres: 16,0-93,1)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Brak grup, w których można oceniać różnice			
Przeływ chorych	Poddani skryningowi, n (%)	Populacja ITT, n (%)	Zakończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody
Ruconest	57 (100%)	20 (100%)	15 (75,0%)	5 (25,0%)

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

Mediana TOSR dla wszystkich raportowanych napadów (N = 20) [minuty]: 60,0 (95%CI: 60,0; 65,0)

Mediana TOSR dla pierwszych odnotowanych napadów (N = 19) [minuty]: 60,0 (95%CI: 35,0; 124,0)

Mediana TTMS dla wszystkich raportowanych napadów (N = 20) [minuty] 122,5 (95%CI: 120,0; 126,0)

**Firazyry (ikatybant)**

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Publikacja główna: *Reshef 2019*, NCT01359969

Mediana TTMS TOSR dla pierwszych odnotowanych napadów (N = 20) [minuty]: 125,0 (95%CI: 60,0; 240,0)

**Analiza bezpieczeństwa, N = 20 [liczba zdarzeń]**

- dowolne AE, n = 11 (55,0%)
- ciężkie (*severe*) AEs, n = 2 (10,0%)
- ciężkie (*serious*) AEs związane z leczeniem, n = 0 (0,0%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia, n = 0 (0,0%)

**Uwagi**

- jeden pacjent otrzymał leczenie 1,2 i 4 napadu przed zakończeniem przeprowadzania oceny VAS dla czasu do ustąpienia objawów, co uniemożliwiło przeprowadzenie oceny czasu TOSR dla pierwszego odnotowanego u pacjenta napadu

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	22
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	23
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	24
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądu bez metaanalizy.....	29
Tabela 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej ikatybant. ....	29
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>Farkas 2017</i> .....	35
Tabela 8 Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Farkas 2017</i> .....	37
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	37
Tabela 10 Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>Farkas 2017</i> .....	40
Tabela 11 Definicja punktów końcowych badania <i>Farkas 2017</i> .....	41
Tabela 12. Wyniki analizy złożonej oceny objawów przez badacza w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	42
Tabela 13. Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej złożonej oceny objawów przez badacza w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	43
Tabela 14. Wyniki analizy złożonej oceny objawów przez badacza w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	45
Tabela 15 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej złożonej oceny objawów przez badacza w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	45
Tabela 16 Wyniki analizy oceny nasilenia bólu w skali FPS-R w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	46
Tabela 17 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej oceny nasilenia bólu w skali FPS-R w całej analizowanej populacji badania; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	46
Tabela 18 Wyniki analizy oceny nasilenia bólu w skali FPS-R w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	47
Tabela 19 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej oceny nasilenia bólu w skali FPS-R u dzieci; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	48
Tabela 20 Wartości wyjściowe oraz zmiany od wartości wyjściowej oceny nasilenia bólu w skali FPS-R u młodzieży; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	49
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia w całej populacji bezpieczeństwa; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	50

### Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia u dzieci i młodzieży z populacji bezpieczeństwa; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> .....	52
Tabela 23. Reakcje w miejscu podania leku w całej populacji bezpieczeństwa; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> . ..	52
Tabela 24. Reakcje w miejscu podania leku w populacjach dzieci i młodzieży; ikatybant; badanie <i>Farkas 2017</i> ....	53
Tabela 25 Porównanie metodyki badań włączonych do zestawienia danych dla ocenianych preparatów. ....	57
Tabela 26 Kryteria selekcji pacjentów w badaniach włączonych do zestawienia danych dla ocenianych preparatów. ....	60
Tabela 27 Porównanie charakterystyki populacji włączonej do ocenianych badań (odpowiadające sobie grupy leczenia) zestawianych dla ocenianych preparatów. ....	65
Tabela 28 Dawkowanie porównywanych preparatów w podaniu doraźnym i dalsza obserwacja po podaniu leczenia. ....	66
Tabela 29. Definicje czasu do zmniejszenia nasilenia napadów obrzęku oraz czasu do minimalnych objawów napadu w zestawianych badaniach. ....	69
Tabela 30. Zestawienie wyników oceny TOSR oraz TTMS w badaniach uwzględnionych w analizie. ....	71
Tabela 31 Częstość występowania AEs w badaniach włączonych do porównania ikatybantu z preparatami Berinert oraz Ruconest.....	75
Tabela 32 Reakcje niepożądane zgłaszane po zastosowaniu ikatybantu. ....	77
Tabela 33. Badania w toku oceniające Firazyr (ikatybant). ....	81
Tabela 34. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	101
Tabela 35. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	102
Tabela 36. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	104
Tabela 37. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).....	107
Tabela 38. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej uwzględnionych przeglądów.....	113
Tabela 39. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	132
Tabela 40. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	132
Tabela 41. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	133
Tabela 42. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Farkas 2017</i> . ....	135
Tabela 43. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Busse 2017</i> .....	139
Tabela 44. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Farkas 2013</i> . ....	140
Tabela 45. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kreuz 2012</i> . ....	141
Tabela 46. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>IMPACT1/2</i> .....	143
Tabela 47. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Baker 2017</i> .....	146

#### Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



---

Tabela 48. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Reshef 2019</i> . .....	147
---	-----

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	33
--	----

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

## Piśmiennictwo

- Andresen 2019** Andresen I, Longhurst H, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Grumach AS, Maurer M, Botha J, Zanichelli A. Icatibant Treatment of Acute Attacks in Pediatric Patients With Hereditary Angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2):AB43. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.129
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Firazyr 2020** ██████████ i wsp. Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- Baker 2017** Baker JW, Reshef A, Moldovan D, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks in Adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4):1091-1097
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Busse 2017** Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I, Bernstein JA, Craig T, Magerl M, Riedl M, Shapiro R, Frank M, Lumry W, Rosch J, Edelman J, Williams-Herman D, Feuersenger H, Rojavin M. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4):1142-1145
- CHAEN 2019** Canadian Hereditary Angioedema Network. Guidelines 2019.  
Dostępne online pod adresem: <https://chaen-rcah.ca/guidelines/>.  
Data ostatecznego dostępu: 25 maja 2020 roku.
- ChPL Firazyr 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr z lutego 2019 roku, dostraczona przez wnioskodawcę
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Crellin 2018** Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N, Huque H, Babl FE. The Psychometric Properties of the FLACC Scale Used to Assess Procedural Pain. *The Journal of Pain*. 2018;19(8):862-872. doi:10.1016/j.jpain.2018.02.013
- EMA 2003** European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Icatibant acetate for treatment of angioedema. EMA/COMP/86/2003 Rev.2.
- EMA 2020** European Medicines Agency. Firazyr (ikatybant). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firazyr>  
Data ostatecznego dostępu: 04.08.2020 r.
- EudraVigilance 2020** European database of suspected adverse drug reaction report.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>  
Data ostatecznego dostępu: 04.08.2020 r.
- Farkas 2002** Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(3):153-161
- Farkas 2013** Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3):909-911
- Farkas 2017** Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothaft W, Schranz J, Bernstein JA, Li HH. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angio-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

oedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1671-1678.e2

- Farkas 2017a** Farkas H, Aygoeren-Puersuen E, Martinez-Saguer I, Kessel A, Andresen I, Schranz J, Hao J, Botha J, Vardi M. Safety of diverse treatment modalities in pediatric patients with hereditary angioedema. In: Vol 72. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2017:591-592.
- Farkas 2019** Farkas H, Ortega-Lopez M, Reshef A, Kessel A, Caballero T, Vardi M, Hao J, Aberer W. Early treatment with icatibant reduces the time to onset of symptom relief in children and adolescents with hereditary angioedema (HAE). In: Vol 74. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019:210-211.
- FDA 2020** Food and Drug Administration. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/>  
Data ostatniego dostępu: 04.08.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).  
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 04.08.2020 r.
- Hicks 2001** Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173-183. doi:10.1016/S0304-3959(01)00314-1
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kessel 2019** Kessel A, Farkas H, Reshef A, Caballero T, Ortega-Lopez M, Vardi M, Hao J, Aberer W. Rapid and sustainable effect of icatibant across recurrent hereditary angioedema attacks in adolescent patients. In: Vol 74. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2019:213-214.
- Kreuz 2012** Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012; 52(1):100-107
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Longhurst 2017** Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:245
- Merkel 1996** Merkel S, Voepel-Lewis T, Shayevitz J, Malviya S. The FLACC: A Behavioral Scale for Scoring Post-operative Pain in Young Children. *Pediatric nursing*. 1996;23:293-297.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCT 0138665** Strona [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/) dostępna pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386658>  
Data ostatniego dostępu: 13 lipca 2020

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Orphanet 2019** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2019.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.03.2020 r.
- Pancholy 2019** Pancholy N, Craig T. Hereditary angioedema in children: A review and update. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31(6):863-868
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights#minutes-section>  
Data ostatniego dostępu: 04.08.2020 r
- Reshef 2019** Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiasz M, Moldovan D, Farkas H, Gutova V, Fritz S, Relan A, Giannetti B, Magerl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30(5):562-568
- Schneider 2013** Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(1):54-60
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Tsze 2015** Tsze DS, Hirschfeld G, von Baeyer CL, Bulloch B, Dayan PS. Clinically significant differences in acute pain measured on self-report pain scales in children. *Acad Emerg Med*. 2015;22(4):415-422. doi:10.1111/acem.12620
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>  
Data ostatniego dostępu: 04.08.2020 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- WHO-UMC 2020** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 04.08.2020 r.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1