





**Analiza efektywności klinicznej
deferazyroksu (Exjade®) u dzieci
i młodzieży z nadmiernym obciążeniem
żelazem w wyniku częstych transfuzji
krwi w przebiegu różnych anemii**

© Copyright by [REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA W 2009 ROKU	10
2. LISTA OSÓB OBECNIE ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA W 2012 ROKU.....	11
3. INDEKS SKRÓTÓW.....	12
4. STRESZCZENIE	16
5. METODYKA	20
5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	20
5.2. Pytanie kliniczne	22
5.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	22
5.4. Metody identyfikacji badań.....	24
5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	24
5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	25
5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	28
5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	29
5.6. Ocena jakości danych	30
5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	30
5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	32
5.7. Analiza ilościowa	32
5.7.1. Parametry efektywności klinicznej	32
5.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	32
5.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	33
6. WYNIK WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI WŁĄCZONYCH DO ANALIZY GŁÓWNEJ	34
7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFERAZYROKSU Z DEFEROKSAMINĄ W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁYM OBCIĄŻENIEM ŻELAZEM W PRZEBIEGU TALASEMII BETA.	36
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	36
7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	37
7.2.1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	37
7.3. Charakterystyka interwencji	39
7.4. Skuteczność kliniczna (52-tygodniowy okres obserwacji).....	40
7.4.1. Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)	41
7.4.2. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)	42
7.5. Bezpieczeństwo (52-tygodniowy okres obserwacji).....	43
7.5.1. Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	43
7.5.2. Działania niepożądane (w tym dojrzałość płciowa oraz zgony)	43
7.6. Faza <i>extension</i> (5-letni okres obserwacji) [3, 4].....	43
7.6.1. Skuteczność kliniczna (5-letni okres obserwacji)	44
7.6.1.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)	44

7.6.2. Bezpieczeństwo (5-letni okres obserwacji) [3]	45
7.6.2.1. Dojrzałość fizyczna (wzrost i waga) i płciowa	45
7.6.2.2. Rezygnacja z udziału w badaniu	46
8. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFERAZYROKSU Z DEFEROKSAMINĄ W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁYM OBCIĄŻENIEM ŻELAZEM W PRZEBIEGU ANEMII SIERPOWATOKRWINKOWEJ	48
8.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	48
8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	49
8.3. Charakterystyka interwencji	51
8.4. Skuteczność kliniczna (52-tygodniowy okres obserwacji).....	51
8.4.1. Stężenie żelaza w wątrobie	52
8.4.2. Poziom ferrytyny w surowicy krwi.....	52
8.4.3. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i>	53
8.5. Bezpieczeństwo (52-tygodniowy okres obserwacji).....	53
8.5.1. Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej.....	53
8.6. Faza <i>extension</i> – do 5 lat okreu obserwacji.....	54
8.6.1. Skuteczność kliniczna (do 5 lat)	56
8.6.1.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)	56
8.6.2. Bezpieczeństwo (do 5 lat)	56
8.6.2.1. Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej.....	57
9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFERAZYROKSU W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁYM OBCIĄŻENIEM ŻELAZEM NA PODSTAWIE BADAŃ INNYCH NIŻ RANDOMIZOWANE PRÓBY KLINICZNE	58
9.1. <i>ESCALATOR</i>	58
9.1.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	58
9.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	58
9.1.3. Charakterystyka interwencji.....	61
9.1.4. Skuteczność kliniczna (52-tygodniowy okres obserwacji)	62
9.1.4.1. Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)	64
9.1.4.2. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi.....	64
9.1.4.3. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i> i <i>persistence</i>	65
9.1.4.4. <i>Satisfaction</i> i <i>convenience</i>	66
9.1.4.5. <i>Attendance</i> , <i>performance</i> i czas stracony na leczenie	66
9.1.5. Bezpieczeństwo (52-tygodniowy okres obserwacji)	67
9.1.5.1. Poważne i pozostałe działania niepożądane.....	67
9.1.5.2. Ocena histologiczna wątroby w skali <i>Ishaka</i>	68
9.1.5.3. Ocena funkcji serca	68
9.1.5.4. Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej.....	68
9.1.6. Faza <i>extension</i> (3-letni okres obserwacji)	68
9.1.6.1. Skuteczność kliniczna (do 3 lat)	69
9.1.6.2. Bezpieczeństwo (do 3 lat)	72

9.2. EPIC, NCT 00235391	75
9.2.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	75
9.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	76
9.2.2. Charakterystyka interwencji.....	79
9.2.3. Skuteczność kliniczna	80
9.2.3.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)	81
9.2.4. Bezpieczeństwo	82
9.2.4.1. Rezygnacje z leczenia	82
9.2.4.2. Działania niepożądane i zgony	84
9.3. Galanello 2006	85
9.3.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	85
9.3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	85
9.3.3. Charakterystyka interwencji.....	87
9.3.4. Skuteczność kliniczna	88
9.3.4.1. Krótki okres obserwacji (24 i 48 tygodni).....	88
9.3.4.2. Faza <i>extension</i> (5-letni okres obserwacji)	89
9.3.5. Bezpieczeństwo	90
9.3.5.1. Krótki okres obserwacji (48 tygodni)	91
9.3.5.2. Faza <i>extension</i> (5-letni okres obserwacji)	93
9.4. Aydinok 2012	97
9.4.1. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	97
9.4.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	98
9.4.3. Charakterystyka interwencji.....	99
9.4.4. Skuteczność kliniczna	100
9.4.4.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi.....	100
9.5. Bezpieczeństwo	101
9.5.1. Działania niepożądane	101
9.5.2. Wzrost i dojrzałość płciowa pacjentów pediatrycznych	102
9.6. Jeong 2010	102
10. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	105
10.1. Cel	105
10.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	105
10.3. Wybór uwzględnionych w analizie działań niepożądanych.....	106
10.4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa deferyzroksu na podstawie badań RCT w populacji łącznej: dzieci i dorosłych	110
10.4.1. Cappellini 2006 wraz z fazą <i>extension</i> [7, 8]	110
10.4.1.1. Odchylenia w parametrach laboratoryjnych	111
10.4.1.2. Działania niepożądane ogółem.....	111
10.4.1.3. Poważne działania niepożądane	112
10.4.1.4. Zgony.....	113

10.4.1.5.	Rezygnacja z udziału w badaniu	113
10.4.2.	Vichinsky 2006 wraz z fazą extension [9, 10].....	114
10.4.2.1.	Poważne działania niepożądane	115
10.4.2.2.	Działania niepożądane	116
10.4.2.3.	Rezygnacja z badania ogółem.....	119
10.4.2.4.	Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.....	120
10.4.2.5.	Zgony.....	121
10.4.2.6.	Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych	121
10.4.3.	NCT 00110617 [12, 13]	122
10.4.3.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	122
10.4.3.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	123
10.4.3.3.	Charakterystyka interwencji.....	125
10.4.3.4.	Bezpieczeństwo dla 24-tygodniowego okresu leczenia.....	126
10.4.3.5.	Bezpieczeństwo dla 104-tygodniowego okresu leczenia (2 lata)	130
10.5.	Bezpieczeństwo deferazyroksu na podstawie badań innych niż randomizowane próby kliniczne (badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne).....	134
10.5.1.	EPIC [14], NCT 00235391 [15, 16]	134
10.5.2.	Cappellini 2006a [17]	136
10.5.3.	Piga 2007 [18, 19], Piga 2008 [20]	138
10.5.3.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	138
10.5.3.2.	Charakterystyka interwencji.....	139
10.5.3.3.	Bezpieczeństwo	140
10.5.4.	Opis przypadków (Bauters 2010 [21], Endo 2010 [22] Even-Or 2009 [22], oraz Rheault 2011 [24])	142
11.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW	146
12.	OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE GRADE	151
13.	WNIOSKI.....	154
13.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT.....	154
13.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	157
14.	OGRANICZENIA	159
14.1.	Ograniczenia wyników	159
15.	DYSKUSJA	161
15.1.	Wyszukiwanie.....	161
15.2.	Wybór komparatora	162
15.3.	Wiarygodność zewnętrzna	163
15.4.	Wiarygodność wewnętrzna.....	164
15.5.	Dyskusja z przeglądami	165
15.1.	Dodatkowe dane na temat skuteczności klinicznej DSX.....	167
15.1.1.	Cappellini 2006 [14, 15, 16]	167
15.1.1.1.	Stężenie żelaza w wątrobie [14].....	168

15.1.1.2.	Poziom ferrytyny w surowicy krwi [14].....	170
15.1.2.	Faza <i>extension</i> [15].....	171
15.1.2.1.	Stężenie ferrytyny w surowicy [15].....	171
15.1.2.2.	Satysfakcja z leczenia (<i>satisfaction</i>) i łatwość/wygoda stosowania preparatu (<i>convenience</i>) [16]	172
15.1.2.3.	Czas utracony na leczenie (<i>time lost for normal activities due to treatment</i>) [16]	174
15.1.2.4.	Preferencje pacjentów odnośnie typu leczenia (<i>treatment preferences</i>) [16]	174
15.1.2.5.	Prawdopodobieństwo/gotowość do kontynuacji leczenia (<i>likelihood of continuing treatment/willingness to continue study treatment</i>) [16]	174
15.1.3.	<i>Vichinsky 2006</i> [17, 18, 19, 20].....	175
15.1.3.1.	Stężenie żelaza w wątrobie (52 tyg.) [17].....	175
15.1.3.2.	Poziom ferrytyny w surowicy krwi [17].....	175
15.1.3.3.	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i> [17]	176
15.1.3.4.	Satysfakcja z leczenia (<i>satisfaction</i>) i łatwość/wygoda stosowania preparatu (<i>convenience</i>) [17]	176
15.1.3.5.	Czas stracony na leczenie (<i>time lost for normal activities due to treatment</i>) [17, 20]	178
15.1.3.6.	Preferencje pacjentów odnośnie typu leczenia (<i>treatment preferences</i>) [20]	178
15.1.3.7.	Prawdopodobieństwo/gotowość do kontynuacji leczenia (<i>likelihood of continuing treatment</i>)	179
15.1.3.8.	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF) (5-letni okres obserwacji) [18, 19].....	179
15.1.4.	<i>Piga 2007, Piga 2008</i> [23, 24, 25]	180
15.1.4.1.	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi.....	180
15.1.5.	<i>Jordan 2011</i> [21].....	181
15.1.5.1.	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance</i> i <i>persistence</i>	182
15.1.5.2.	Częstość hospitalizacji związanych z anemią sierpowatokrwinkową .	182
15.1.6.	<i>Alvarez 2009</i> [22].....	183
15.1.6.1.	Poziom ferrytyny w surowicy krwi.....	183
15.1.6.2.	Przestrzeganie zasad terapii (<i>adherence</i>)	183
15.1.6.3.	Zadowolenie z leczenia i preferencje wyboru chelatora	184
15.1.7.	Wnioski z dodatkowych danych na temat skuteczności	184
16.	ZAŁĄCZNIKI	186
16.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	186
16.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	187
16.3.	Diagram wyszukiwania publikacji	190
16.4.	Opis skali <i>Jadad</i>	191
16.4.1.	Ocena wiarygodności badań	192
16.5.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	194
16.5.1.	Badania RCT.....	194
16.5.2.	Badania inne niż RCT	202

16.6. Formularze ekstrakcji danych	216
17. PIŚMIENNICTWO	222
17.1. Metodyka	222
17.2. Badania włączone do analizy głównej	222
17.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	225
17.4. Ograniczenia i dyskusja	226
17.5. Publikacje wyłączone z analizy głównej	228
18. SPIS TABEL	235
19. SPIS WYKRESÓW	241

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA W 2009 ROKU

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Data zakończenia analizy: luty 2009 r.

Dane kontaktowe:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2. LISTA OSÓB OBECNIE ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA W 2012 ROKU

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: maj 2012 r.

Dane kontaktowe:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

3. INDEKS SKRÓTÓW

AEs	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
ANC	bezwzględna liczba białych krwinek (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginowa (ang. <i>asparate aminotransferase</i>)
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DBA	niedokrwistość Diamonda – Blackfana (ang. <i>Diamond-Blackfan anemia</i>)
DSX	deferyzyroks (ang. <i>deferasirox</i>)
DFO	deferoksamina (ang. <i>deferoxamine</i>)
dw	sucha masa (ang. <i>dry weight</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru oporności (<i>human immunodeficiency virus</i>)

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA	Instytut Arcana
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	<i>intention-to-treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IS	istotne statystycznie
Jadad	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LIC	stężenie żelaza w wątrobie (ang. <i>liver iron concentration</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
m-c	Miesiąc
m.c.	masa ciała
MD	różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
NOS	kwestionariusz do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych (ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

p	poziom istotności
PP-1	<i>primary efficacy population</i>
PP-2	<i>secondary efficacy population</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
p.o	doustnie (ang. <i>per os</i>)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
pts	Pacjenci
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
r.ż.	rok życia
SAEs	poważne działania niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF	poziom ferrytyny w surowicy krwi (ang. <i>serum ferritin level</i>)
SOC	<i>System Organ Class</i>
SQUID	magnetyczny susceptometr (ang. <i>Superconducting Quantum Interference Device</i>)
tyg.	Tygodnie
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
vs	<i>Versus</i>
wg	Według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

ww.	wyżej wymienione
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

4. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie deferyzroksu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z nadmiernym obciążeniem organizmu żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii jest równie skuteczne i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z deferozasaminą?

Z uwagi na rzadki charakter choroby celem opracowania była również ogólna ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa deferyzroksu w populacji pacjentów pediatrycznych.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad, natomiast badania obserwacyjne oceniono za pomocą

skali NOS [5]. W przypadku braku adekwatnego narzędzia do oceny wiarygodności badań innych niż randomizowane włączonych do niniejszego przeglądu autorzy opracowanie zdecydowali się na opisowe przedstawienie oceny jakości danych. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.6.8.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej deferyzroksu z deferozasaminą w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu talasemii beta (*Cappellini 2006*) oraz anemii sierpowato krwinkowej (*Vichinsky 2006*)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy: *Cappellini 2006*, *Vichinsky 2006*. W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną deferyzroksu z deferozasaminą w terapii przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu talasemii beta (*Cappellini 2006*) oraz anemii sierpowatokrwinkowej (*Vichinsky 2006*).

Autorzy raportu nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych ww. badań ze względu na odmienne podłoże obciążenia żelazem (talasemia beta vs anemia sierpowatokrwinkowa) oraz z uwagi na brak zbliżonych danych liczbowych w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, iż wyniki dla analizowanej

populacji pediatrycznej stanowiły jedynie subpopulację wyciągniętą z ww. badań (obniżona wiarygodność wyników wynikająca z zaburzenia istoty randomizacji).

Na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej efektywności klinicznej deferyzroksu w porównaniu z deferozasaminą u dzieci z talasemią beta (*Cappellini 2006*) można stwierdzić, iż różnice między ocenianymi grupami dla głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności (LIC oraz SF) były nieznaczne, co może sugerować podobną skuteczność obu leków. Spadek w LIC oraz SF był znacznie większy w grupie DFO w porównaniu do DSX jedynie w przypadku subpopulacji dzieci poniżej 6. roku życia. Powyższy wynik może wynikać z braku równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak

równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferyroksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole.

W badaniu *Vichinsky 2006* sposób przedstawienia wyników dla populacji dziecięcej uniemożliwił dokonanie obliczeń statystycznych, wyniki zostały przedstawione opisowo. Redukcje LIC były podobne w obu grupach terapeutycznych (we wszystkich grupach wiekowych), co może sugerować podobną skuteczność obu leków. Oprócz tego podczas trwania eksperymentu stosunek przyjmowanej do zleconej dawki leku był większy w grupie DSX w porównaniu do DFO. Wynik ten wskazuje na wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej, który w konsekwencji prowadzi do polepszenia jakości życia pacjentów przewlekle obciążonych żelazem, a także do zminimalizowania kosztów hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikających z nieodpowiednio prowadzonej terapii

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w obu badaniach (*Cappellini 2006, Vichinsky 2006*)

Analiza efektywności klinicznej deferyroksu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem na podstawie badań innych niż randomizowane próby kliniczne

Ponad to, w celu przedstawienia pełnej oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa deferyroksu w populacji pediatrycznej do analizy włączono odnalezione badania inne niż randomizowane: *ESCALATOR, NCT 00235391, EPIC, Galanello 2006, Aydinok 2012, Jeong 2010*.

Analiza powyższych badań wykazała, iż LIC oraz SF spada lub utrzymuje się na niezmiennym poziomie (należy pamiętać, iż większość pacjentów włączana do badań przyjmowała wcześniej różne leki chelatujące) podczas leczenia deferyroksaminą. Jedynie w badaniu *Galanello 2006* leczenie DSX nie wiązało się ze spadkiem wartości LIC i SF, ale może to wynikać z relatywnie późnego zwiększenia dawki początkowej wynoszącej 10 mg/kg w omawianym badaniu. Ponadto dawka 10 mg/kg jest najniższą zalecaną dawką leku dla pacjentów poddawanych częstym transfuzjom krwi, co również można uznać za

wykazała, iż terapia DSX nie wiąże się z występowaniem szczególnie poważnych działań niepożądanych. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem deferyroksu zaliczono: ból brzucha, nudności, wymioty, biegunkę oraz wysypkę skórą. Mając zwłaszcza na uwadze stosunkowo niewielki procent pacjentów, którzy zrezygnowali z przyjmowania DSX z powodu działań niepożądanych, można uznać terapię tym lekiem za dobrze tolerowaną. Rozwój seksualny dzieci przebiegał bez odchyień.

W długim okresie obserwacji (5 lat) terapia deferyroksaminą była skuteczna, co potwierdzają spadki wartości LIC i SF po zakończeniu terapii, jak również w fazach *extension* do badań *Cappellini 2006, Vichinsky 2006*. Długotrwała terapia DSX nie wiązała się z występowaniem poważnych działań niepożądanych, ponadto w fazach *extension* nie doszło do wystąpienia nowych, jak również nasilenia już istniejących AEs; świadczy to o dobrym profilu bezpieczeństwa leku.

przyczynę nieznaczego zwiększenia stężenia żelaza w wątrobie po zastosowaniu ocenianej interwencji.

Ponad to w badaniu *ESCALATOR* dokonano oceny takich parametrów jak *compliance*, satysfakcja leczenia (*satisfaction*), wygoda/łatwość stosowania preparatu (*convenience*), szkolna frekwencja (*attendance*) oraz ich osiągnięcia (*performance*) w populacji pacjentów pediatrycznych. Analiza wyników dla tych punktów końcowych wykazała duże korzyści wynikające z formy podawania DSX (większy komfort pacjenta wynikający z doustnego podawania preparatu)

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż deferyroks jest lekiem bezpiecznym. W długich okresach czasu oraz licznych populacjach nie odnotowano działań niepożądanych zmieniających znacznie profil bezpieczeństwa przedstawiony w analizie badań typu RCT.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż deferyroks (DSX) stosowany

doustnie w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi jest lekiem dobrze

tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem jest akceptowalna. Zakres bezpieczeństwa stosowania DSX został określony na podstawie danych dla populacji ogółem (osoby dorosłe i dzieci) charakteryzujących się dużą liczebnością oraz bardzo długim horyzontem czasowym (5 lat).

W oparciu o dane z ChPL u osób otrzymujących terapię deferytryksem bardzo często ($\geq 1/10$) obserwuje się zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. Wśród częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych wymienić należy: bóle głowy, biegunki, zaparcia, wymioty, nudności, bóle brzucha, rozdęcia brzucha, niestrawności, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypki, świąd, białkomocz.

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z badań klinicznych (Cappellini 2006, Vichinsky 2006, NCT 00110617), zawartymi również w ChPL, do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia deferytryksem w populacji ogółem należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u około 26% pacjentów) oraz wysypka skórna (u około 7% pacjentów). Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Wyżej wymienione działania niepożądane są zależne od dawki, głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Exjade® niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę). Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta talasemią leczonych produktem leczniczym Exjade®.

Na podstawie danych z ChPL można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych działań niepożądanych w porównaniu do danych zawartych w badaniach klinicznych nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leku Exjade®.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. Informacje dotyczące obserwowanych działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których częstość występowania określono, jako nieznaną. Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą: pancytopenia, małopłytkowość, reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), niewydolność wątroby, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, łysienie, ostra niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. W okresie po wprowadzeniu ocenianego leku do obrotu zgłaszano ww. przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby.

Dodatkowo, analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych (Cappellini 2006a, Piga 2007, Piga 2008) potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa terapii deferytryksem. Częstość odnotowanych działań niepożądanych można uznać za niską oraz o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Długotrwałe leczenie deferytryksem jest dobrze tolerowane zarówno w populacji dzieci i dorosłych z różnymi typami anemii wymagającymi transfuzji.

Większość analizowanych *case reports* (Endo 2010, Even-Or 2009 oraz Rheault 2011) zwraca szczególną uwagę na potrzebę monitorowania pacjentów pod względem wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem moczowym (np. zespołu Fanconiego). W tym celu istotne jest kontrolowanie wskaźników czynności kanalików nerkowych (np. cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie w surowicy potasu, fosforanu, magnezu czy moczanu, fosfaturię, aminoacydurię). W przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności kanalików i (lub) w razie wystąpienia wskazań klinicznych należy również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Podsumowując, w oparciu o przedstawione powyżej dane można wnioskować, iż terapia deferytryksem jest bezpieczną formą leczenia nie tylko pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 r.ż.), ale również w przypadku pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku chorób wymagających

przewlekłych transfuzji krwi.

WNIOSKI

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, iż deferyzyroks jest terapią równie skuteczną oraz bezpieczną co deferoksamina w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu talasemii beta oraz anemii sierpowatokrwinkowej. Przeprowadzona analiza wykazała także skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa deferyzyroksu w przebiegu innych rodzajów niedokrwistości.

Doustna droga podania leku jest dogodna dla wszystkich pacjentów. Ma to szczególne znaczenie w przypadku dzieci i młodzieży, u których poprzez znacznie lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich poprawią się rezultaty leczenia, dojdzie do ograniczenia tempa narastania powikłań i w konsekwencji wpłynie to na długość i jakość ich życia. W analizie głównej oraz w dodatkowej ocenie skuteczności, wykazano wysoki poziom ww. parametru tj. *compliance*.

Należy mieć na względzie fakt, iż oprócz deferyzyroksu na polskim rynku jedynym dostępnym chelatorem żelaza jest deferoksamina (preparat Desferal®) podawana dzieciom w podskórnym wlewie ciągłym trwającym kilka-kilkanaście godzin. Częsta infuzja medykamentu diametralnie obniża jakość życia chorych. Z uwagi na fakt, iż populację docelową rozważanej technologii stanowią dzieci i młodzież w wieku od 2 roku życia do 18 roku życia, częste i długoterminowe hospitalizacje mogą znacząco wpłynąć na prawidłowy rozwój psychomotoryczny dziecka (ograniczony kontakt z rówieśnikami, zaburzony system edukacji, ograniczony dostęp do edukacji i kultury), organizację dnia codziennego w rodzinie (konieczność opieki nad dzieckiem w szpitalu ogranicza lub całkowicie uniemożliwia aktywność zawodową, opieką nad pozostałymi dziećmi pozostaje obarczony bardziej jeden z rodziców lub krewny). Pobyty dziecka

w szpitalu są dla rodziny również dodatkowym obciążeniem finansowym (np. koszty związane z dojazdami do ośrodków).

A zatem, pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Exjade® stosowanego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów pediatrycznych z talasemią beta oraz innymi rodzajami niedokrwistości umożliwi pacjentom dostęp do aktywnej, bezpiecznej oraz skutecznej formy terapii, która przede wszystkim wpłynie na poprawę jakości ich życia, a w odniesieniu do rodzin zmniejszy wydatki oraz konieczność częstego przebywania z dzieckiem w szpitalu.

Sytuacja ww. grupy pacjentów jest szczególnie trudna ze względu na brak innej doustnej opcji terapeutycznej refundowanej w Polsce. Istotnym jest również fakt, iż akceptacja finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych stanowić będzie faktyczną realizację przyjętych celów i priorytetów zdrowotnych.

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

5. METODYKA

5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

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

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);

- (S – study design) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie.

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

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

3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

6. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;

- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- 8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
- 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [4].

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

5.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie deferyzyroksu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z nadmiernym obciążeniem organizmu żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii jest równie skuteczne i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z deferokasaminą?

Z uwagi na rzadki charakter choroby celem opracowania było również przedstawienie profilu skuteczności i bezpieczeństwa deferyzyroksu w populacji pediatrycznej.

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy [REDACTED]

5.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w schemacie PICOS:

➤ **populacja:** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

➤ **interwencja:** deferyzyroks w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej;

- **komparator:** deferoksamina podawana podskórnie na drodze infuzji;
- **punkty końcowe:** stężenie żelaza w wątrobie (LIC), stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF), ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance*, ocena satysfakcji pacjentów pediatrycznych z leczenia (*satisfaction*) oraz wygoda/łatwość stosowania preparatu (*convenience*), szkolna frekwencja dzieci (*attendance*) oraz ich osiągnięcia (*performance*), dojrzałość fizyczna (wzrost i waga) i płciowa, rezygnacja z badania (w tym z powodu działań niepożądanych), działania niepożądane (ogółem i poważne), nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w surowicy krwi >ULN, poziom ALT 5 x ULN), ocena histologiczna wątroby w skali Ishaka, ocena funkcji serca, zgony.
- **badania:** *head-to-head* typu RCT. W przypadku nie zidentyfikowania porównań typu *head to head* dla zdefiniowanej powyżej populacji, w celu uzyskania pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowano się na włączenie do analizy odnalezionych badań klinicznych bez grupy kontrolnej

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: sposób podawania leku, dawka leku, współistniejące terapie;
- nieadekwatna populacja:
 - niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - populacja pacjentów dorosłych powyżej 18 roku życia;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne.

Do analizy głównej niniejszego raportu włączono publikacje w pełnej wersji tekstowej oraz publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, w których analizowana jest populacja dzieci w wieku od 2 do 17 lat.

Mając na uwadze wytyczne AOTM do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (Roz. 9) włączono:

1. Badania RCT z grupą kontrolną przedstawiające ocenę bezpieczeństwa DSX z DFO w populacji ogółem (tj. dzieci i dorosłych):
 - *Cappellini 2006* [7, 8];
 - *Vichinsky 2006* [9, 10];
 - *NCT 00110617* [12, 13].
2. Inne niż randomizowane próby kliniczne (badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne):
 - *EPIC* [14]
 - *NCT 00235391* [15, 16];
 - *Cappellini 2006a* [17];
 - *Piga 2007, Piga 2008* [18, 20].

3. Opisy przypadków (case reports):

- *Bauters 2010* [21];
- *Even-Or 2009* [22];
- *Rheault 2011* [24].

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

Do dyskusji włączono badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria *Cook'a*, które spełniają kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego (PICOS).

5.4. Metody identyfikacji badań

5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano deferyzroks stosowany u dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
 - DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects);
 - NHS EED (NHS Economic Evaluation Database);
 - Health Technology Assessment (HTA) Database;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono dnia 04-05.04.2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

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

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanego przeglądu systematycznego przedstawiono w dyskusji.

5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości.

Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez PubMed;*
 - *Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);*
 - *EMBASE;*
- serwisy internetowe:
 - *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
 - *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);*
 - *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
 - *CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);*
 - *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)*
- rejestry badań klinicznych:
 - *<http://www.clinicaltrial.gov>.*

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

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

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (██████████.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej ████████.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono dnia 04-05.04.2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 1919 publikacji (*Pubmed*: 452, *Embase*: 1 270, *Cochrane*: 111, *CRD*: 13, *clinicaltrials.gov*: 62 oraz inne: 11), z których wyodrębniono 2 badania RCT (*Cappellini 2006*, *Vichinsky 2006*) oraz 6 badań innych niż randomizowane (*ESCALATOR*, *NCT 00235391*, *EPIC*, *Galanello 2006*, *Aydinok 2012*, *Jeong 2010*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

5.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja terapeutyczna: „deferasirox”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 62 badania, z czego: 37 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 14 badania na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 5 prób klinicznych aktywnych z nie rozpoczętą fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 3 badania o statusie nieznanym (*unknown*), 1 badanie w fazie przed rekrutacyjnej (*not yet recruiting*) oraz 2 próby kliniczne zakończone przed czasem (*terminated*). Cztery nieopublikowane (*NCT00390858*, *NCT00110617*, *NCT00235391*, *NCT00171301*) oraz sześć opublikowanych (*NCT00171210* [2], *NCT00171821* [23], *NCT01090323* [[11], [12], [13]], *NCT00171171* [14], *NCT00067080* [7], *NCT00061750* [1]) prób klinicznych zostało uwzględnionych w niniejszym przeglądzie (analiza główna, dodatkowa analiza bezpieczeństwa). Szczegółowe informacje dotyczące uwzględnionych, nieopublikowanych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym przeglądzie

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
<i>NCT00390858</i>	<i>A 4-year Extension to a Phase II a Multicenter Study Evaluating Long-term Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effects on Liver Iron Concentration of Repeated Doses of 10 mg/kg/Day of Deferasirox in Pediatric Patients With Transfusion Dependent β-thalassemia Major</i>	Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia z talasemią beta, poddawani regularnym transfuzjom	DSX	Nierandomizowane badanie kliniczne fazy II, typu <i>open-label</i>	zakończone

<p>NCT00110617</p>	<p><i>A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox (ICL670) 20 mg/kg/Day Relative to Subcutaneous Deferoxamine in Sickle Cell Disease Patients With Iron Overload From Repeated Blood Transfusions</i></p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 2 lat z anemią sierpowatą poddawani regularnym transfuzjom</p>	<p>DSX vs DFO</p>	<p>Randomizowane badanie fazy II, typu <i>open-label</i></p>	<p>zakończone</p>
<p>NCT00235391</p>	<p><i>A Study to Provide Expanded Access of (Exjade®) Deferasirox to Patients With Congenital Disorders of Red Blood Cells and Chronic Iron Overload From Blood Transfusions Who Cannot Adequately be Treated With Other Locally Approved Iron Chelators</i></p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 2 lat z różnymi anemiami poddawani regularnym transfuzjom</p>	<p>DSX</p>	<p>Nierandomizowane badanie kliniczne fazy III, typu <i>open-label</i></p>	<p>zakończone</p>
<p>NCT00171301</p>	<p><i>1-year Extension to C1CL670A2402 an Open-label, Multi-center Trial of the Efficacy and Safety of Long-term Treatment With Deferasirox (10 to 20 mg/kg/Day) in Beta-thalassemia Patients With Transfusional Hemosiderosis (Study Amended to 2- Year Duration)</i></p>	<p>Pacjenci w wieku ≥ 2 lat z talasemią beta poddawani regularnym transfuzjom</p>	<p>DSX</p>	<p>Nierandomizowane badanie kliniczne fazy IV, typu <i>open-label</i></p>	<p>zakończone</p>

5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);

- przyjęta definicja punktu końcowego;
- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - zmienne ciągłe

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

5.6. Ocena jakości danych

5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad, natomiast badania obserwacyjne oceniono za pomocą skali NOS [5]. W przypadku braku adekwatnego narzędzia do oceny wiarygodności badań innych niż randomizowane włączonych do niniejszego przeglądu autorzy opracowanie zdecydowali się na opisowe przedstawienie oceny jakości danych.

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2008, rozdz. 8)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [4] i zamieszczono w podsumowaniu.

5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii w badaniach obserwacyjnych.

5.7. Analiza ilościowa

5.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

5.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w

których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2008*, rozdz. 9.4.4.4).

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT). W analizie bezpieczeństwa (tj. dla działań niepożądanych) dodatkowo obliczano tylko wartość NNT.

5.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

6. WYNIK WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI WŁĄCZONYCH DO ANALIZY GŁÓWNEJ

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy - *Cappellini 2006 (NCT00061750)* oraz *Vichinsky 2006*. W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną deferazyroksu z deferoksamina w terapii przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu talasemii beta (*Cappellini 2006*) oraz anemii sierpowatokrwinkowej (*Vichinsky 2006*).

Autorzy raportu uznali, iż bezzasadnym jest przeprowadzenie statystycznej agregacji danych ww. dwóch badań ze względu na odmienne podłoże obciążenia organizmu żelazem (talasemia beta vs anemia sierpowatokrwinkowa) oraz brak zbieżnych danych liczbowych w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, należy mieć również na uwadze, iż wyniki dla analizowanej populacji pediatrycznej były jedynie wyciągniętą subpopulacją z ww. badań.

Oprócz tego, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu w populacji pediatrycznej do analizy włączono odnalezione badania inne niż randomizowane: *ESCALATOR, NCT 00235391, EPIC, Galanello 2006, Aydinok 2012, Jeong 2010*.

Informacje na temat populacji pediatrycznej z powyższych badań zostały zaczerpnięte z osobnych publikacji i/lub abstraktów konferencyjnych. Do analizy zostały włączone również fazy *extension*.

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat włączonych do analizy badań.

Tabela 2.
Badanie włączone do analizy głównej (Cappellini 2006, Vichinsky 2006, ESCALATOR, NCT 00235391, EPIC, Galanello 2006, Aydinok 2012, Jeong 2010)

Badanie	Publikacje	Typ badania	Populacja
Badania randomizowane z grupą kontrolną			
<i>Cappellini 2006 (II A)</i>	<i>Cappellini 2006 [1]</i> <i>Cappellini 2007 [2]</i> <i>Cappellini 2011[^] [3]</i> <i>Aydinok 2010[^] [4]</i> <i>Kattamis 2005 [5]</i> <i>Cappellini 2004 [6]</i>	wieloośrodkowy, randomizowany, niezaślepiiony (<i>open-label</i>) eksperyment typu <i>non-inferiority</i>	dzieci i dorośli z talasemią beta
<i>Vichinsky 2006 (II A)</i>	<i>Vichinsky 2006 [7]</i> <i>Vichinsky 2008a [8]</i> <i>Vichinsky 2008b [9]</i> <i>Vichinsky 2005 [10]</i> <i>Vichinsky 2011[^] [11]</i> <i>CICL670A0109E1[^] [12]</i> <i>NCT01090323[^] [13]</i>	wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepiione badanie typu (<i>open-label</i>)	dzieci i dorośli z anemią sierpowatokrwinkową
Badania inne niż randomizowane			
<i>ESCALATOR (IV C)</i>	<i>Taher 2009 [14]</i> <i>Taher 2010 [15]</i> , <i>Taher 2008[^] [16]</i> <i>Taher 2008a[^] [17]</i> <i>CICL670A2402E1[^] [18]</i> <i>NCT00171301[^] [19]</i> <i>Taher 2011 (wtórne)[^] [20]</i>	wieloośrodkowa, prospektywna próba typu <i>open-label</i> bez grupy kontrolnej	dzieci i dorośli z talasemią beta
<i>NCT 00235391 (IV C)</i>	<i>NCT 00235391 [21]</i> <i>CICL670A2203 [22]</i>	prospektywne próby typu <i>open-label</i> bez grupy kontrolnej	dzieci i dorośli z nadmiernym obciążeniem żelazem w przebiegu różnych chorób krwi
<i>EPIC (IV C)</i>	<i>Cappellini 2010 [23]</i> <i>Filosa 2009 [24]</i>		
<i>Galanello 2006 (IV C)</i>	<i>Galanello 2006 [25];</i> <i>Piga 2004 [26];</i> <i>Piga 2008[^] [27];</i> <i>NCT00390858[^] [28];</i> <i>CICL670A0106E1[^] [29]</i>	wieloośrodkowe badanie II fazy, bez randomizacji i bez zaślepienia (typu <i>open-label</i>)	dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta
<i>Aydinok 2012 (IV C)</i>	<i>Aydinok 2012 [30]</i>	obserwacyjne badanie retrospektywne	dzieci w wieku ≤ 5 lat przewlekle obciążonych żelazem
<i>Jeong 2010</i>	<i>Jeong 2010 [31]</i>	abstrakt konferencyjny	dzieci z nadmiernym obciążeniem żelazem w przebiegu różnych chorób krwi

[^]Dotyczy fazy extension

7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFERAZYROKSU Z DEFEROKSAMINĄ W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁYM OBCIĄŻENIEM ŻELAZEM W PRZEBIEGU TALASEMII BETA

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy - *Cappellini 2006 (NCT00061750)*, bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną deferazyroksu z deferoksaminą w terapii przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu talasemii beta. Włączone do analizy badanie jest wieloośrodkowym, randomizowanym, niezaślepionym (*open-label*) eksperymentem typu *non-inferiority*. Zaprezentowane poniżej wyniki dotyczą zarówno rocznego, jak również 5-letniego okresu obserwacji (faza *extension*).

Informacje na temat wyników badania *Cappellini 2006* dla populacji pediatrycznej zostały zaczerpnięte m.in. z abstraktu *Kattamis 2005*.

Szczegóły dotyczące powyższego badania przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Szczegóły dotyczące badania włączonych do analizy porównawczej (*Cappellini 2006*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie	Ocena w skali Jadad
<i>Cappellini 2006 (II A)</i>	<i>Cappellini 2006 [1], Cappellini 2007 [2], Cappellini 2011[^] [3], Aydinok 2010[^] [4], Kattamis 2005 [5], Cappellini 2004 [6]</i>	65 ośrodków w 12 krajach	(+)	(-) <i>open-label</i>	2 punkty

[^]Dotyczy fazy *extension*

Badanie *Cappellini 2006* stanowi wieloośrodkową, randomizowaną (1:1) próbę kliniczną typu *open-label* (brak zaślepienia). Zgodnie z oceną wiarygodności w skali Jadad, omawiane badanie uzyskało 2/5 punktów, a zatem charakteryzuje się niską wiarygodnością wewnętrzną. Powyższa ocena wynika, z faktu, iż w omawianym eksperymencie nie zastosowano maskowania oraz nie przedstawiono zastosowanej metody randomizacji. Istotnym jest fakt, iż pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na wiek (od 2 - 12 lat, od 12 do 18 lat oraz ≥ 18 r.ż.).

Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia tezy *non-inferiority* deferazyroksu w porównaniu do deferoksaminy w przypadku osiągnięcia procentowej poprawy leczenia określonej w oparciu o stężenie żelaza w wątrobie (LIC) po roku leczenia.

Tabela 4.
Kryteria osiągnięcia poprawy lub niepowodzenia leczenia dla głównego punktu końcowego LIC (Cappellini 2006)*

Średnia wartość wyjściowa LIC, mg Fe/g dw	Poprawa leczenia , średnia wartość LIC po roku terapii, mg Fe/g dw	Niepowodzenie leczenia średnia wartość LIC po roku terapii, mg Fe/g dw
od 2 do mniej niż 7	od 1 do mniej niż 7	mniej niż 1 lub co najmniej 7
od 7 do mniej niż 10	od 1 do mniej niż 7	mniej niż 1 lub co najmniej 7
≥ 10	spadek LIC o co najmniej 3	spadek LIC poniżej 3

*Dotyczą kryteriów dla populacji ogółem

Oszacowano, iż udział 234 pacjentów na grupę zapewni, co najmniej 90% moc badania mającego na celu sprawdzenie tezy, że deferazyroks jest lekiem nie mniej skutecznym od deferoksaminy pod względem wpływu na główny punkt końcowy. Margines nie mniejszej skuteczności dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 15%. Uznano, że nie mniejsza skuteczność zostanie wykazana poprzez wyłączenie wspomnianego marginesu o wartości 15% z górnej granicy dwustronnego 95% przedziału ufności dla procentowej poprawy w ocenie LIC.

7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

7.2.1. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Poniższa tabela prezentuje kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Cappellini 2006* włączonego do analizy głównej niniejszego raportu.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (Cappellini 2006) [1]

Kryteria	<i>Cappellini 2006 (II A)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 2 roku życia; ▪ zdiagnozowana talasemia beta z przewlekłym obciążeniem żelazem z powodu transfuzji krwi (LIC ≥ 2 mg Fe/g suchej masy); ▪ otrzymywanie przynajmniej 8 transfuzji krwi rocznie; ▪ stosowanie podwójnej antykoncepcji (w przypadku kobiet o potencjale rozrodczym); ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poziom ALT > 250 U/L w ciągu roku przed włączeniem do badania; ▪ przewlekła postać WZW typu B; ▪ aktywna postać WZW typu C; ▪ pozytywny wynik testu na HIV w wywiadzie; ▪ poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; ▪ wskaźnik białko/kreatynina w moczu > 0,5 mg/mg; ▪ zespół nerczycowy; ▪ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; ▪ wydłużony skorygowany odstęp QT; ▪ infekcja układowa w ciągu 10 dni przed włączeniem do badania; ▪ zaburzenia żołądkowo – jelitowe zmniejszające wchłanianie leków doustnych; ▪ współistniejące schorzenia uniemożliwiające terapię DSX lub DFO; ▪ okulistyczne powikłania po zastosowanej terapii chelatującej w wywiadzie; ▪ niedostateczna odpowiedź na terapię DFO; ▪ niestosowanie się do zalecanej terapii.

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizy porównawczej deferyazyroksu z deferoxaminą dla rocznego okres obserwacji (Cappellini 2006). Należy podkreślić, iż z uwagi na brak wyodrębnionych danych dla populacji pediatrycznej, autorzy raportu przedstawili dane łączne (populacja dzieci i dorosłych).

Tabela 6.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania Cappellini 2006 [1]

Parametr		Cappellini 2006 (II A)	
		DSX	DFO
Liczba pacjentów, N		296	290
Liczba kobiet, n (%)		156 (52,7)	148 (51,0)
Wiek, średnia w latach (SD)		17 (9,47)	17,3 (9,96)
Mediana wieku w latach (zakres)		15 (2 - 49)	15,5 (2 - 53)
Rasa, n (%)	Biała	263 (88,9)	251 (86,6)
	Afroamerykanin	2 (0,7)	1 (0,3)
	Azjata	9 (3,0)	10 (3,4)
	Inna	22 (7,4)	28 (9,7)
Grupa wiekowa, n (%)	< 6 lat	30 (10,1)	28 (9,7)
	≥ 6 lat, < 12 lat	67 (22,6)	68 (23,4)
	≥ 12 lat, < 16 lat	57 (19,3)	49 (16,9)
	≥ 16 lat, < 50 lat	142 (48)	144 (49,7)
	≥ 50 lat, < 65 lat	0 (0)	1 (0,3)
Średnie LIC, mg Fe/g dw (SD)		14,1 (10,0)	13,2 (9,4)
Mediana LIC, mg Fe/g dw (zakres)		11,3 (2,1 - 48,1)	11,0 (2,1 - 55,1)
Średnie stężenie ferrytyny w surowicy, µg/l (SD)		2765 (1897)	2597 (1835)
Mediana stężenia ferrytyny w surowicy, µg/l (zakres)		2212 (321 - 12646)	2091 (453 - 15283)

Między grupami terapeutycznymi nie odnotowano znaczących różnic w zakresie wieku, rozkładu płci, rasy oraz LIC. Niewielkie rozbieżności wystąpiły w zakresie stężenia ferrytyny w surowicy, jednak były one na tyle nieznaczne, iż można uznać analizowane grupy za jednorodnie.

Należy podkreślić, iż zgodnie z predefiniowanymi kryteriami określonym w rozdziale 5.3 docelową populacją pacjentów rozpatrywaną w niniejszym raporcie są pacjenci poniżej 18 roku życia z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych w przebiegu m.in. talasemii beta. Na podstawie powyższej charakterystyki

wyjściowej pacjentów można stwierdzić, iż ponad połowa pacjentów włączonych do badania (51%) to pacjenci pediatryczni (poniżej 16 r.ż.).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów poniżej 16 r.ż. przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów poniżej 16 r.ż. włączonych do badania Cappellini 2006 [5]

Badanie	I	G. wiekowa	N	Liczba dziewczynek	Liczba chłopców	Średnia dzienna dawka w mg/kg
Cappellini 2006 (II A)	DSX	< 6 r.ż.	30	12	18	21,9 (7,61)
	DFO		28	9	19	43,6 (9,11)
	DSX	6-11 r.ż.	67	35	32	21,1 (8,49)
	DFO		68	33	35	42,5 (9,11)
	DSX	12-15 r.ż.	57	35	22	18,0 (9,00)
	DFO		49	30	19	43,5 (9,62)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż rozkład liczbowy pacjentów był zbliżony w porównywanych grupach terapeutycznych. Należy podkreślić, iż pacjenci w grupie komparatora otrzymywali prawie dwukrotnie wyższą dzienną dawkę (podawaną w mg/kg) DFO w porównaniu do DSX. A zatem, mamy do czynienia z brakiem równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole.

7.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu Cappellini 2006 pacjentów po włączeniu do badania poddano skriningowi, podczas którego przeprowadzono hematologiczne i biochemiczne badania krwi, badania serologiczne pod kątem WZW, EKG, badanie echokardiograficzne i 24-godzinne EKG metodą Holtera (u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie), badanie okulistyczne, badanie słuchu oraz pomiar LIC (w większości przypadków poprzez biopsję wątroby); badania te powtarzano, co 3 miesiące w trakcie badania. Następnie pacjentów spełniających kryteria włączenia poddano procesowi randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup: jedna otrzymywała deferazyroks, druga – deferoksaminę. Procesu randomizacji dokonano przy pomocy stratyfikacji ze względu na wiek (grupy: od 2 do 12 lat, od 12 do 18 lat i od 18 lat).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w tabeli.

Tabela 8.
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (Cappellini 2006) [1]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas trwania terapii
Cappellini 2006 (II A)	DSX	Lek stosowany doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 5, 10, 20 lub 30 mg/kg dziennie.	12 miesięcy
	DFO	Powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5 dni w tygodniu). Dawka: 20-60 mg/kg dziennie.*	

* Pacjenci z LIC < 7 mg Fe/g dw leczeni wcześniej DFO mogli stosować dawkę przyjmowaną przed rozpoczęciem badania

Dawki stosowanych leków były ustalane indywidualnie na podstawie algorytmu uwzględniającego wartość LIC (stężenie żelaza w wątrobie). Pacjenci z:

- LIC ≥ 3 mg Fe/g dw otrzymywali 5 mg/kg DSX lub 20-30 mg/kg DFO;
- LIC ≥ 3, ale < 7 mg Fe/g dw otrzymywali 10 mg/kg DSX lub 25-35 mg/kg DFO;
- LIC ≥ 7, ale < 14 mg Fe/g dw otrzymywali 20 mg/kg DSX lub 35-50 mg/kg DFO;
- LIC > 14 mg Fe/g dw otrzymywali 30 mg/kg DSX lub ≥ 50 mg/kg DFO.

Terapia mogła być przerwana w przypadku pojawienia się współistniejących schorzeń lub działań niepożądanych według uznania badacza. Modyfikacje dawek leków były dozwolone ze względów bezpieczeństwa. Transfuzje krwi przeprowadzano w czasie trwania terapii według zapotrzebowania pacjentów (w opinii badacza).

W przypadku pacjentów poniżej 16 roku życia okresowe badania uzupełniano o ocenę wzrostu i rozwoju seksualnego.

7.4. Skuteczność kliniczna (52-tygodniowy okres obserwacji)

We włączonym do analizy badaniu Cappellini 2006 punktami końcowymi ocenianymi w analizie skuteczności były: stężenie żelaza w wątrobie (LIC) oraz stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF). Oceny skuteczności dokonano na początku badania, a następnie po roku trwania terapii. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla populacji pacjentów pediatrycznych, które zaprezentowano z podziałem na 3 grupy wiekowe: 1) dzieci poniżej 6. roku życia, 2) pacjenci w wieku od 6 do 11 rż., 3) osoby od 12 do 15 rż.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Cappellini 2006) [5]

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Cappellini 2006 (II A)	Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)	Średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie po 1 roku trwania terapii	<ul style="list-style-type: none"> Średnia (SD); Różnica średnich końcowych (95% CI)
	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)	Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 1 roku trwania terapii	<ul style="list-style-type: none"> Średnia (SD); Różnica średnich końcowych (95% CI)

Analiza ITT nie została zachowana dla wszystkich analizowanych poniżej punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności.

Wyodrębnienie subpopulacji pediatrycznej dokonane na podstawie wieku pacjentów mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu systematycznego. W konsekwencji może to prowadzić do nierównowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych.

7.4.1. Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)

Autorzy badania Cappellini 2006 w analizie skuteczności oceniali stężenie żelaza w wątrobie po roku stosowania ocenianych interwencji.

Szczegółowe wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 10.
Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po roku terapii (Cappellini 2006) [5]

Badanie	I	G. wiekowa	N	Średnia wartość wyjściowa LIC, mg Fe/g dw (SD)	Średnia wartość LIC po roku terapii, mg Fe/g dw (SD)	MD (95% CI)*
Cappellini 2006 (II A)	DSX	< 6 rż.	30	13,2 (7,4)	12,1 (4,4)	3,3 (1,18; 5,42)
	■		28	12,6 (6,0)	8,8 (3,8)	
	DSX	6-11 rż.	67	15,2 (10,6)	11,1 (7,7)	0,5 (-2,05; 3,05)
	■		68	13,2 (9,4)	10,6 (7,4)	
	DSX	12-15 rż.	57	12,4 (10,5)	9,6 (7,0)	-0,2 (-2,80; 2,40)
	■		49	13,3 (10,4)	9,8 (6,6)	

*Różnica średnich końcowych

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników można zaobserwować, iż w przypadku obu interwencji we wszystkich analizowanych grupach wiekowych odnotowano znaczący spadek LIC po roku terapii względem wartości obserwowanych na początku badania. Różnice między ocenianymi grupami były nieznaczne, co może sugerować podobną skuteczność obu leków. Obliczone różnice

średnich końcowych wykazały, że jedynie w grupie dzieci poniżej 6 roku życia pacjenci uzyskali znamienne większy spadek wartości LIC po roku terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych na korzyść deferoksaminy. Powyższy wynik może wynikać z braku równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak równowagi wynikał z faktu, iż pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole.

7.4.2. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)

W próbie klinicznej *Cappellini 2006* analizowano również stężenie ferrytyny w surowicy po roku stosowania ocenianych interwencji.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po roku terapii (*Cappellini 2006*) [5]

Badanie	I	G. wiekowa	N	Średnia wartość wyjściowa SF, ng/ml (SD)	Średnia wartość SF po roku terapii, ng/ml (SD)	MD (95% CI)
<i>Cappellini 2006 (II A)</i>	DSX	< 6 rż.	30	2479 (843)	2791 (1066)	1017 (535,63; 1498,37)
	■		28	2260 (874)	1774 (769)	
	DSX	6-11 rż.	67	3058 (1834)	2710 (1526)	271 (-222,21; 764,21)
	■		68	2745 (1633)	2439 (1356)	
	DSX	12-15 rż.	57	2813 (1567)	2787 (1494)	292 (-284,65; 868,65)
	■		49	2847 (1507)	2495 (1529)	

Analiza powyższych wyników pokazuje, iż we wszystkich subpopulacjach oprócz dzieci poniżej 6. roku życia stosujących DSX, po roku terapii doszło do spadku SF w porównaniu z wartościami odnotowanymi na początku badania. W przypadku grupy 6 – 11 rż. w obu ramionach terapeutycznych spadek SF był porównywalny, w pozostałych grupach wiekowych spadek w grupie DFO był większy niż w grupie DSX. Obliczone różnice średnich końcowych, pokazały, że tylko dla grupy dzieci poniżej 6 roku życia wykazano istotnie większy wzrost wartości SF po roku terapii, w odniesieniu do wartości wyjściowych na niekorzyść deferazyroksu. Powyższy wynik może wynikać z braku równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak równowagi wynikał z faktu, iż pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole.

7.5. Bezpieczeństwo (52-tygodniowy okres obserwacji)

7.5.1. Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych

Autorzy badania *Cappellini 2006* przedstawili dane dotyczące rezygnacji pacjentów pediatrycznych z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Spośród 154 pacjentów stosujących deferyazyroks, jedynie 5 (3,2%) [5] zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Z powodu braku danych dotyczących analizowanego punktu końcowego w grupie komparatora, niemożliwym było przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

7.5.2. Działania niepożądane (w tym dojrzałość płciowa oraz zgony)

Autorzy badania *Cappellini 2006* analizowali częstość pojawienia się działań niepożądanych. Terapia DSX była w większości przypadków dobrze tolerowana. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem deferyazyroksu zaliczono: ból brzucha, nudności, wymioty, biegunkę oraz wysypkę skórą. Ze względu na brak wyników dla grupy kontrolnej, a także danych liczbowych, niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

W czasie trwania badania nie zaobserwowano związanej z leczeniem neutropenii, agranulocytozy, ani bólu stawów. Rozwój seksualny dzieci przebiegał bez odchyłeń w obu grupach terapeutycznych. W trakcie badania w grupie DSX zaobserwowano 1 zgon z niewyjaśnionej przyczyny.

7.6. Faza *extension* (5-letni okres obserwacji) [3, 4]

Pacjenci, którzy ukończyli pierwszy rok leczenia (*core phase*) mogli przez następne 4 lata kontynuować leczenie w grupie deferyazyroksu (kohorta DSX) lub zmienić leczenie z deferoksaminy na deferyazyroks (kohorta *crossover*: 1 rok leczenia DFO + 4 lata leczenia DSX). Powyższe dane mają na celu ocenę efektywności klinicznej deferyazyroksu w długim horyzoncie czasowym (5 lat). Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu, poniżej zostaną przedstawione jedynie wyniki dla pacjentów pediatrycznych.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do fazy *extension* (*Cappellini 2006*) [3, 4]

Kryteria	<i>Cappellini 2006 (II A)</i> ^
Kryteria włączenia*	<ul style="list-style-type: none">Zakończony udział w badaniu III fazy (<i>Cappellini 2006</i>) nad deferyazyroksiem dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (<i>core phase</i>);U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie podwójnej antykoncepcji);pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia*	<ul style="list-style-type: none">Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (<i>compliance</i>) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie.

*Wyniki opublikowane na stronie <http://clinicaltrials.gov/>; ^Faza *extension*

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów < 16 r.ż. uczestniczących w fazie *extension* badania *Cappellini 2006* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów pediatrycznych tj. < 16 r.ż. włączonych do badania Cappellini 2006 [4]

Badanie	G. wiekowa	Kohorta DSX [N = 153]		Kohorta <i>crossover</i> * [N = 120]	
		n	Średnia dawka DSX w mg/kg/dzień	n	Średnia dawka DSX w mg/kg/dzień
<i>Cappellini 2006 (II A)</i> ^	od 2 do < 6 lat	28	25,2 ± 6,1	19	23,2 ± 4,2
	od 6 do < 12 lat	69	22,7 ± 6,4	56	23,7 ± 5,5
	od 12 do < 16 lat	56	20,0 ± 6,4	45	22,7 ± 5,5

* Kohorta *crossover*: 1 rok leczenia DFO + 4 lata leczenia DSX

^Faza *extension*

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż rozkład liczbowy pacjentów był zbliżony w porównywanych grupach terapeutycznych.

W przypadku 5-letniego okresu obserwacji wyniki dla populacji pacjentów pediatrycznych zostały przedstawiane dla takich punktów końcowych jak: stężenie ferrytyny w surowicy, rezygnacje z badania oraz dojrzałość fizyczna i dojrzałość płciowa.

7.6.1. Skuteczność kliniczna (5-letni okres obserwacji)

Ocena skuteczności leczenia DSX dla 5-letniego okresu obserwacji została przedstawiona jedynie w oparciu o punkt końcowy oceniający stężenie ferrytyny w surowicy.

7.6.1.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)

W fazie *extension* próby klinicznej *Cappellini 2006* analizowano stężenie ferrytyny w surowicy po 5 latach zastosowanej terapii.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Mediana stężenia ferrytyny na początku badania oraz po 5-letnim okresie obserwacji (Cappellini 2006) [4]

Badanie	Interwencja	N	Mediana SF w okresie wyjściowym	Mediana SF po 5-latach terapii	Poziom istotności statystycznej, p
<i>Cappellini 2006 (II A)</i> ^	Kohorta DSX	107	2409 ng/mL	1208 ng/mL	p < 0,001
	Kohorta <i>crossover</i> *	83	1922 ng/mL	1047 ng/mL	p < 0,001

* Kohorta *crossover*: 1 rok leczenia DFO + 4 lata leczenia DSX

^Faza *extension*

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w obu porównywanych grupach obserwowano statystycznie istotne obniżenie się stężenia ferrytyny w surowicy.

7.6.2. Bezpieczeństwo (5-letni okres obserwacji) [3]

7.6.2.1. Dojrzałość fizyczna (wzrost i waga) i płciowa

W fazie *extension* badania *Cappellini 2006* poddano ocenie dojrzałość fizyczną (wzrost i wagę) oraz dojrzałość płciową pacjentów poniżej 16 r.ż. dla analizowanego okresu obserwacji (5 lat).

Pomiary wysokości ww. grupy pacjentów dokonywane były co 3 miesiące po rozpoczęciu terapii deferyzyroksiem z dokładnością $\pm 0,1$ cm przy użyciu stadiometru Lutona. Pomiar masy ciała dzieci oceniano również co 3 miesiące z dokładnością $\pm 0,1$ kg. Dzieci w czasie pomiaru mogły być ubrane w lekką odzież. Dojrzałość płciowa dokonywana była raz na rok przy użyciu badania fizykalnego z wykorzystaniem skali *Tanner'a*. Dojrzałość fizyczna (wzrost i waga) monitorowana była poprzez określenie zmian: w wysokości oraz wskaźnika masy ciała (BMI). Oceniane parametry przedstawione były jako wskaźniki standaryzowane dla wzrostu oraz BMI: *height-standard deviation score* (h-SDS) i *BMI-standard deviation score* (BMI-SDS). SDS - wskaźnik standaryzacji o rozkładzie normalnym ze średnią 0 i odchyleniem standardowym 1 przy uwzględnieniu wieku oraz płci dla populacji normalnej (w tym przypadku populacja pacjentów bez talasemii z Ameryki Północnej).

Dla 273 pacjentów pediatrycznych (kohorta DSX: 153 pacjentów vs kohorta *crossover*: 120 pacjentów) biorących udział w fazie *extension* próby klinicznej *Cappellini 2006* poszczególne krzywe określające wzrost pacjentów wykazywały tendencje wzrostowe, jednak raczej w dolnych granicach percentyla *US Clinical Growth Charts*. Bezwzględna zmiana h-SDS po 5 latach leczenia DSX lub DFO względem wartości wyjściowych dla pacjentów w wieku od 2 do < 6 i od 6 do < 12 lat sugeruje nieznacznie mniejszy wzrost w porównaniu z populacją normalną. Natomiast w przypadku pacjentów w wieku od 12 do < 16 wyniki nie odbiegają od normy. W grupie pacjentów leczonych deferyzyroksiem średnia h-SDS na początku badania równa była wartości -0,96 ($\pm 0,99$), natomiast na końcu badania wyniosła już -1,17 ($\pm 1,03$) (podobne wartości w grupie żeńskiej oraz męskiej).

Ocena parametru BMI-SDS w czasie zastosowanego leczenia deferyzyroksiem była stabilna. Po 5 latach terapii DSX średnia zmiana BMI-SDS (\pm SD) przedstawiona względem wartości wyjściowych u dzieci w wieku od 2 do < 6, od 6 do < 12 i od 12 do < 16 lat wyniosła odpowiednio: -0,42 ($\pm 0,9$); -0,13 ($\pm 0,8$) i -0,05 ($\pm 0,7$). Natomiast wyniki dla ww. punktu końcowego w kohorcie *crossover* dla analizowanych 3 grup wiekowych (od 2 do < 6, od 6 do < 12 i od 12 do < 16 lat) były następujące: 0,28 ($\pm 1,1$); 0,2 ($\pm 0,7$) i -0,07 ($\pm 0,6$). Wartości były podobne u pacjentów płci męskiej i żeńskiej. Pomiedzy porównywanymi grupami (kohorta DSX vs kohorta *crossover*) nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie. Należy jednak zauważyć, iż zwłaszcza w przypadku najmłodszych dzieci po zastosowanym okresie obserwacji przyrost BMI-SDS występuje jedynie w kohorcie *crossover*.

Wyjściowa ocena dojrzałości płciowej pacjentów (dla kobiet: rozwój piersi; dla mężczyzn: objętość jąder oraz dla obu płci: ocena męskich i żeńskich włosów łonowych) w wieku od 12 do

< 16 r.ż. była prawidłowa i zgodna z normami określonymi skalą *Tanner'a*. W przypadku oceny rozwoju piersi odsetek pacjentów w stadium 5 wg skali *Tanner'a* w grupie DSX wzrósł z 8,8% na początku badania do 51,5% po 5 latach leczenia, natomiast w grupie *crossover* z 18,1% do 72,7%.

Na początku badania odsetek chłopców (grupa wiekowa: od 12 do < 16 lat) ze stadium 5 według skali *Tanner'a* 5 dla oceny wielkości jąder był równy 0%. Po analizowanym okresie obserwacji wystąpił znaczący wzrost oceny ww. parametru w obu analizowanych grupach terapeutycznych: 27,2% dla DSX oraz 28,5% w grupie *crossover*. Podobnie, na początku badania żaden z pacjentów płci męskiej w wieku od 12 do < 16 r.ż. nie osiągnął 5 stadium wg *Tanner'a* 5 dla oceny włosów łonowych. Po 5 latach terapii, omawiany punkt końcowy wystąpił u 18,1% z grupy DSX oraz u 28,5% w grupie *crossover*.

7.6.2.2. Rezygnacja z udziału w badaniu

W fazie *extension* badania *Cappellini 2006* zamieszczono informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w eksperymencie podczas 5-letniego okresu obserwacji. Poniżej zamieszczono jedynie wyniki dla populacji pacjentów pediatrycznych tj. poniżej 16 r.ż. Szczegółowe informacje na temat omawianego punktu zamieszczono poniżej.

Tabela 15.
Rezygnacje z badania dla 5-letniego okresu obserwacji (*Cappellini 2006*) [3]

Badanie	Powód rezygnacji z badania, n (%)	Kohorta DSX [N = 153]	Kohorta <i>crossover</i> * [N = 120]
<i>Cappellini 2006 (II A)</i> ^	Ogółem	46 (30,1)	18 (15,0)
	Działania niepożądane	13 (8,5)	6 (5,0)
	Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych	2 (1,3)	2 (1,7)
	Nieprawidłowości wyników testów laboratoryjnych i procedur medycznych	-	-
	Niezadawalający efekt terapeutyczny	4 (2,6)	7 (5,0)
	Naruszenie protokołu	1 (0,7)	-
	Wycofanie zgody na udział w badaniu	6 (3,9)	6 (5,0)
	Utrata z okresu <i>follow-up</i>	-	-
	Problemy administracyjne	-	-
	Zgon	1 (0,7)	-
	Zatrzymanie na końcu <i>core phase</i>	19 (12,4)	-
	Zatrzymanie po 3 latach fazy <i>extension</i>	-	-

* Kohorta *crossover*: 1 rok leczenia DFO + 4 lata leczenia DSX

^Faza *extension*

Na podstawie danych zamieszczonych w eksperymencie *Cappellini 2006-extension* można stwierdzić, iż 5-letni okres obserwacji ukończyło 107 (69,9%) pacjentów pediatrycznych (tj. poniżej 16 r.ż.) z grupy DSX oraz 102 dzieci (85%) z kohorty *crossover*. Najczęstszym powodem rezygnacji w obu analizowanych grupach terapeutycznych było wystąpienie działań niepożądanych oraz wycofanie zgody.

8. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFERAZYROKSU Z DEFEROKSAMINĄ W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁYM OBCIĄŻENIEM ŻELAZEM W PRZEBIEGU ANEMII SIERPOWATOKRWINKOWEJ

8.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy *Vichinsky 2006*. Badanie bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferazyroksu i deferoksaminy w terapii pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej. Włączone do analizy badanie jest randomizowanym, wielośrodkowym eksperymentem, który przeprowadzono dla 1-rocznego okresu leczenia i obserwacji (*Vichinsky 2006*), i które następnie wydłużono na kolejne 4 lata (faza *extension*).

Poniższa tabela zawiera zestawienie włączonego do analizy badania oraz opisujące go publikacje.

Tabela 16.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Vichinsky 2006*)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie	Liczba punktów w skali Jadad
<i>Vichinsky 2006 (II A)</i>	<i>Vichinsky 2006</i> [7] <i>Vichinsky 2008a</i> [8] <i>Vichinsky 2008b</i> [9] <i>Vichinsky 2005</i> [10] <i>Vichinsky 2011*</i> [11] <i>CICL670A0109E1*</i> [12] <i>NCT01090323*</i> [13]	44	(+)	(-) <i>open-label</i>	3

*Faza *extension*

Włączone do analizy badanie *Vichinsky 2006* cechuje średnia wiarygodność, gdyż uzyskało ono 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad. Ocena taka wynika z faktu, iż nie zastosowano zaślepienia pacjentów względem zastosowanego leczenia. Powodem braku maskowania mogła być odmienna forma podawania leku (doustnie vs 8-12 h podskórne iniekcje), która wiązała się z trudnością przeprowadzenia eksperymentu w schemacie *double-dummy* głównie ze względów etycznych.

W badaniu *Vichinsky 2006* przeprowadzono randomizację w proporcji 2:1 do grup terapeutycznych DSX oraz DFO. Losowy przydział chorych do grup zapewniono przy użyciu systemu IVRS. Zastosowana stratyfikacja dotyczyła 4 grup wiekowych (2 do < 6 lat, 6 do < 12 lat, 12 do < 16 lat, powyżej 16 lat). Wielkość bloku wynosiła 6. Wielkość próby obliczono na podstawie liczby pacjentów w grupie deferazyroksu niezbędnej do wykrycia działań niepożądanych o częstości występowania co najmniej 4% z 95% poziomem ufności zgodnie z metodą *Hanley i Lippman-Hand*.

Zarówno w analizie skuteczności jak i bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla *safety population*, tj. 195 pacjentów, którzy zostali poddani terapii, spośród 203 pts poddanych randomizacji. Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej może charakteryzować się mniejszą wiarygodnością ze względu na zachwianie istoty randomizacji.

8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów włączonych do analizy.

Tabela 17.
Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Vichinski 2006 [7]

Kryteria	Vichinsky 2006 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 2 roku życia; • anemia sierpowatokrwinkowa; • nadmiar żelaza w wyniku powtarzanych transfuzji krwi; • regularne transfuzje krwi lub transfuzje sporadyczne, jeśli pacjenci otrzymali \geq 20 jednostek krwinek czerwonych; • poziom ferrytyny w surowicy \geq 1000 μg/l; • LIC \geq 2 mg Fe/g dw w przypadku prostych transfuzji oraz \geq 5 mg Fe/dw w przypadku transfuzji wymiennych; • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Dozwolona była terapia beta-blokerami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, podobnie jak wcześniejsze terapie chelatujące.</p>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy; • białkomocz (współczynnik białko/kreatynina w moczu \geq0,5 mg/mg potwierdzony w trakcie 2 wizyt); • aktywna postać WZW typu B lub C; • blok przedsionkowo-komorowy, II lub III stopnia; • wydłużenie odstępu QT; • terapia digoksyną lub lekami o podobnym działaniu; • okulistyczne powikłania terapii chelatującej.

Szczegółowe charakterystyki dotyczące populacji wyjściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (Vichinsky 2006) [7]

Parametr		Vichinsky 2006		
		DSX	DFO	
Liczba pacjentów, N		132	63	
Liczba kobiet, n (%)		80* (60,6)	35* (55,6)	
Mediana wieku w latach (zakres)		15 (3-54)	16 (3-51)	
Grupy wiekowe, n (%)		<6 lat	4* (3,0)	3* (4,8)
		od 6 do <12 lat	30* (22,7)	15* (23,8)
		od 12 do <16 lat	33* (25,0)	13* (20,6)
		od 16 do <50 lat	63* (47,7)	31* (49,2)
		od 50 do <65 lat	2* (1,5)	1* (1,6)
Rasa	Kaukaska	8* (6,1)	3* (4,8)	
	Czarna	118* (89,4)	61* (93,7)	
	Inna	6* (4,5)	1* (1,6)	
Mediana stężenia ferrytyny w surowicy, ng/ml (zakres)		3460 (1082-12901)	2834 (1015-15578)	
Wcześniejsza terapia DFO lub deferypronem, n(%)		83* (62,9)	38* (60,3)	
Wyjściowa wartość ALT, %		≤2,5 ULN	83,3	92,1
		>2,5 ULN	15,9	7,9
		Brak danych	0,8	0
Transfuzje krwi podczas terapii jednostki krwinek czerwonych, mediana (zakres)		12 (0; 24)	12 (1; 22)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W analizowanym badaniu znaczące różnice pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi dotyczyły liczebności pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych (DSX vs DFO, 132 vs 63). Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych. Jedynie w przypadku poziomu ferrytyny w surowicy krwi wystąpiły nieznaczące różnice pomiędzy ocenianymi grupami, wskazujące na wyższy poziom ww. parametru w grupie deferyazyroksu. 74 pts (DSX: 49 pts, DFO: 25 pts) nie otrzymywało leczenia na wyjściu (*baseline*).

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami określonym w rozdziale 5.3 docelową populacją pacjentów rozpatrywaną w niniejszym raporcie są pacjenci poniżej 18 roku życia z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych w przebiegu m.in. talasemii beta. Analizowana w niniejszym przeglądzie

populacja pediatryczna obejmowała: 67 pts (50,8%) w grupie DSX oraz 31 pts (49,2%) w grupie DFO. Autorzy nie przedstawili szczegółowej charakterystyki wyodrębnionej populacji pacjentów pediatrycznych.

8.3. Charakterystyka interwencji

We włączonym do analizy badaniu *Vichinsky 2006* pacjentów zrandomizowano do dwóch grup terapeutycznych stosujących deferazyroks lub deferoksaminę przez okres 52 tygodni.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w tabeli.

Tabela 19.
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (*Vichinsky 2006*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas trwania terapii
<i>Vichinsky 2006 (II A)</i>	DSX	Lek stosowany doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 5, 10, 20 lub 30 mg/kg dziennie	52 tyg.
	DFO	Powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5 dni w tygodniu). Dawka: 20-60 mg/kg dziennie	

Deferazyroks podawano pacjentom raz dziennie w postaci zawiesiny, pół godziny przed śniadaniem. W zależności od wyjściowych wartości poziomu LIC deferazyroks był stosowany w dawce od 10 do 30 mg/kg. Poziom dawki był redukowany i nie poddawany ponownej ocenie w populacji pacjentów powyżej 15 roku życia, jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększyło się o więcej niż 33% względem wartości wyjściowych (określone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów). W przypadku dzieci poniżej 15. roku życia, dawka była redukowana gdy poziom stężenia kreatyniny w surowicy dodatkowo przekroczył stosowną do wieku pacjenta górną granicę normy.

Deferoksaminę podawano w postaci powolnej, podskórnej infuzji z użyciem pompy infuzyjnej, przez 8-12 h, średnio przez 5 do 7 dni tygodniowo. W celu ułatwienia porównania odmiennych schematów leczenia, deferoksamina była podawana 5 razy w tygodniu.

8.4. Skuteczność kliniczna (52-tygodniowy okres obserwacji)

We włączonym do analizy eksperymencie w analizie skuteczności uwzględniono punkty końcowe takie jak: stężenie żelaza w wątrobie (LIC) oraz poziom ferrytyny w surowicy krwi (SF) oraz ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*). Ocenę stężenia LIC przeprowadzono metodą nieinwazyjną (SQUID) na początku badania po 24 i 52 tygodniach. Ocena poziomu SF była dokonywana w każdym miesiącu trwania terapii.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe analizowane w badaniu *Vichinsky 2006*.

Tabela 20.
Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym badaniu (Vichinsky 2006)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Vichinsky 2006 (11 A)	stężenie żelaza w wątrobie - LIC	średnie stężenie żelaza w wątrobie po 52 tyg. trwania terapii	średnia (SD)
	poziom ferrytyny w surowicy krwi - SF	średni poziom ferrytyny w surowicy krwi po 52 tyg. trwania terapii	średnia (SD)
	compliance	Dla DFO i DSX ocenę stopnia dyscypliny terapeutycznej przeprowadzono odpowiednio poprzez zliczenie zwróconych fiolek i tabletek przy każdej wizycie.	opisowo

8.4.1. Stężenie żelaza w wątrobie

We włączonym do analizy badaniu Vichinsky 2006 jednym z punktów końcowych, który oceniano w analizie skuteczności było stężenie żelaza w wątrobie. Autorzy podają wyniki LIC jedynie dla ogólnej populacji pacjentów (od 2 do <65 r.ż.), w której około 50% stanowiły dzieci. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, iż statystycznie znamiennej redukcja LIC ($p < 0,05$) wystąpiła w grupie pacjentów otrzymujących deferyzroks w dawce 10 – 30 mg/kg, a także w grupie stosującej deferoksaminę w dawce od 35 do < 50 mg/kg.

Największą zmianę LIC odnotowano w przypadku pacjentów otrzymujących transfuzje wymienne, którzy stosowali deferyzroks. Spadek LIC w tej grupie jest prawie 5-krotnie większy w porównaniu z grupą stosującą deferoksaminę ($-6,6 \pm 5,6$ mg Fe/g suchej masy vs $-1,4 \pm 3,9$ mg Fe/g suchej masy), co sugeruje wyższą skuteczność DSX w porównaniu z DFO w populacji pacjentów obciążonych żelazem i poddawanych transfuzjom wymiennym, w trakcie których LIC ≥ 5 mg Fe/g dw.

Autorzy podkreślają, że obniżenie wartości LIC było podobne w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów włączonych do próby (a więc również u dzieci od 2 do < 16 r. ż.).

8.4.2. Poziom ferrytyny w surowicy krwi

W omawianej publikacji jednym z punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności była ocena poziomu ferrytyny w surowicy krwi (SF). Zmiana SF na zakończeniu badania względem wartości wyjściowych była zależna od dawki oraz ogólnie była równoległa do zmiany LIC obserwowanej w badaniu.

Średnia zmiana SF w analizowanej populacji po 52 tygodniach terapii ocenianymi interwencjami była znacząco wyższa w grupie stosującej deferoksaminę w porównaniu z grupą leczoną deferyzrokssem dla ogólnej populacji pacjentów (dorośli i dzieci).

8.4.3. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance*

Autorzy badania *Vichinsky 2006* podają również informacje odnośnie oceny *compliance*, czyli stopnia dyscypliny terapeutycznej u pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych w okresie trwania próby (52 tygodnie).

Podczas trwania eksperymentu stosunek przyjmowanej do zleconej dawki leku był wysoki i większy w grupie DSX w porównaniu do DFO (1,16 vs 0,97). Wynik ten wskazuje na wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej, który w konsekwencji prowadzi do polepszenia jakości życia pacjentów przewlekle obciążonych żelazem, a także do zminimalizowania kosztów hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikających z nieodpowiednio prowadzonej terapii.

8.5. Bezpieczeństwo (52-tygodniowy okres obserwacji)

We włączonym do analizy badaniu *Vichinsky 2006* analiza bezpieczeństwa obejmowała częstość występowania: działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, rezygnacji pacjentów z badania oraz ocenę parametrów laboratoryjnych w okresie obserwacji równym 52 tygodnie. Wszystkie powyższe punkty końcowe były ocenione dla populacji *safety* (195 pts, którzy otrzymywali leczenie), w której znajdowali się zarówno dorośli jak i dzieci. Z uwagi na zawężenie populacji w niniejszym przeglądzie na populację dzieci w wieku do < 18 r.ż., analiza bezpieczeństwa stosowania deferyroksu dla wyodrębnionej populacji pacjentów pediatrycznych objęła jedynie ocenę rozwoju fizycznego i dojrzałości płciowej. Pozostałe wyniki na populację ogólną zostały przedstawione w dodatkowej ocenie efektywności klinicznej.

Ogółem spośród 195 pts rezygnacje z badania odnotowano u 11,4% stosujących DSX oraz u 11,1% otrzymujących DFO podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji.

8.5.1. Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej

W omawianej publikacji uwzględniono wpływ deferyroksu i deferoksaminy na rozwój fizyczny (wzrost) oraz dojrzałość płciową (wg skali *Tannera*) u pacjentów pediatrycznych w wyszczególnionych grupach wiekowych w okresie obserwacji i leczenia równym 52 tygodnie.

Szybkość wzrostu w populacji dzieci we wszystkich grupach wiekowych była podobna w grupie stosującej DSX i DFO. Zmiana szybkości wzrostu u dzieci w wieku <6 lat, od 6 do < 12 lat i od 12 do <16 lat w grupie DSX wynosiła odpowiednio: $7,1 \pm 1,7$, $6,0 \pm 3,2$ oraz $4,6 \pm 4,0$ cm/rok, natomiast w grupie DFO odpowiednio: $6,1 \pm 1,9$, $4,8 \pm 2,5$ oraz $3,4 \pm 3,8$ cm/rok.

Nie odnotowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi pacjentów pediatrycznych w ocenie dojrzałości płciowej wg skali *Tannera*.

8.6. Faza *extension* – do 5 lat okreu obserwacji

Pacjenci, którzy ukończyli pierwszy rok leczenia (*core phase*), oraz u których poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi ≥ 500 ng/ml mogli przez kolejne 4 lata kontynuować leczenie deferyrokssem (DSX) biorąc udział w fazie *extension* badania *Vichinsky 2006*. Pacjenci, którzy w badaniu podstawowym (*Vichinsky 2006*) stosowali DSX i spełnili kryteria włączenia do fazy *extension* kontynuowali leczenie DSX, natomiast pacjenci stosujący poprzednio deferoxaminę (DFO) i kwalifikujący się do fazy *extension* zmienili leczenie na DSX. Przedstawione wyniki mają na celu ocenę efektywności klinicznej deferyroksu w długim horyzoncie czasowym (do 5 lat). Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu, poniżej zostaną przedstawione jedynie wyniki dla pacjentów pediatrycznych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie kryteriów włączenia i wykluczenia z fazy *extension* badania *Vichinsky 2006*.

Tabela 21.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do fazy *extension* (*Vichinsky 2006*)

Kryteria	<i>Vichinsky 2006 (II A)</i> [^]
Kryteria włączenia*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowe badanie podstawowe <i>Vichinsky 2006</i> oceniające deferyroks (<i>core phase</i>); ▪ poziom stężenia ferrytyny ≥ 500 ng/ml; ▪ Zdolność do przestrzegania wszystkich związanych z badaniem procedur, dyscypliny terapeutycznej, testów i badań laboratoryjnych; ▪ U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie efektywnej (podwójnej) metody antykoncepcji, lub przebycie klinicznie udokumentowanej całkowitej histerektomii i/lub owariektomii, podwiązanie jajowodów lub brak menstruacji z powodu bycia w okresie postmenopauzalnym przez co najmniej 12 miesięcy; ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi przekraczający stosowną do wieku górną granicę normy (ULN) w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania; ▪ Pacjenci z ALT=500 U/l w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania; ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; ▪ Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (<i>compliance</i>) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie; ▪ Potwierdzona zaćma lub utrata słuchu wskutek terapii chelatującej żelazem w okresie 4 tygodni przed <i>baseline</i>; ▪ Pacjenci stosujący ocenianą w badaniu interwencję w okresie 4 tygodni przed lub miejscową terapię w okresie 7 dni przed pierwszą wizytą (<i>baseline</i>).

*Informacje opublikowane na stronie <http://clinicaltrials.gov/> oraz <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>
[^]Faza *extension*

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów uczestniczących w fazie *extension* badania *Vichinsky 2006* przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 22.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (*Vichinsky 2006*)

Parametr	<i>Vichinsky 2006 (II A)</i> [^]
----------	---

		DSX
Liczba pacjentów, N		185
Liczba kobiet, n (%)		111 (60,0*)
Średnia wieku w latach (zakres)		19,2 (3-54)
Grupy wiekowe, n (%)	<6 lat	5 (2,7)
	od 6 do <12 lat	42 (22,7)
	od 12 do <16 lat	43 (23,2)
	od 16 do <50 lat	91 (49,2)
	od 50 do <65 lat	4 (2,2)
Rasa	Kaukaska	11 (5,9*)
	Czarna	167 (90,3*)
	Inna	7 (3,8*)
Mediana stężenia ferrytyny w surowicy, ng/ml (zakres)		3329 (405-12901)
Stężenie ferrytyny, n (%)	500-1000 ng/ml	3 (1,6)
	>1000-2500 ng/ml	61 (33,0)
	>2500-4000 ng/ml	48 (25,9)
	>4000 ng/ml	73 (39,5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Faza *extension*

Łącznie do fazy *extension* włączono 90 pts pediatrycznych w wieku do 16 lat. Charakterystyka pacjentów została przedstawiona łącznie dla populacji dzieci i dorosłych do 65 r.ż.

Początkowe dawki deferyzroksu w fazie *extension* były wyznaczane na podstawie zmian stężenia ferrytyny w surowicy krwi w badaniu podstawowym (*core phase*). U pacjentów, u których poziom ferrytyny był ustabilizowany lub miał tendencję wzrostową, początkowa dawka DSX mogła być zwiększona o 5-10 mg/kg/d, natomiast u pacjentów ze spadkową tendencją SF dawka początkowa pozostała niezmienną. Początkowa dawka DSX u pacjentów zrandomizowanych w *core phase* badania *Vichinsky 2006* do grupy DFO była wyznaczona na podstawie następujących wytycznych: początkowa dawka 20 mg/kg/d była wskazana u pacjentów otrzymujących 2-4 U/miesiąc (lub 7-14 ml/kg/miesiąc) koncentratu krwinek czerwonych, chociaż początkowe dawki wynoszące 10 lub 30 mg/kg/d mogły być zastosowane u pacjentów z odpowiednio niższymi lub wyższymi wymaganiami podjęcia transfuzji. Dozwolony był wzrost dawki o 5 lub 10 mg/kg/d na podstawie zmian SF i parametrów dotyczących bezpieczeństwa terapii w 3 miesięcznych interwałach.

Podczas trwania badania średnie dawki DSX otrzymywane przez wszystkich pacjentów wynosiły $19,4 \pm 6,3$ mg/kg/d, natomiast mediana trwania leczenia wynosiła 36,9 miesięcy.

8.6.1. Skuteczność kliniczna (do 5 lat)

We włączonej do przeglądu fazie *extension* badania *Vichinsky 2006* punktem końcowym ocenianym w analizie skuteczności w populacji pacjentów pediatrycznych przewlekle obciążonych żelazem było jedynie stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF). Chociaż autorzy eksperymentu w fazie *extension* nie oceniają parametru LIC, podsumowują, że utrzymywanie się w normie całkowitych poziomów ALT i AST poprzez cały okres trwania badania sugeruje brak wpływu zastosowanej terapii na funkcje wątroby. Definicje analizowanych punktów końcowych znajdują się w podrozdziale 7.4.

8.6.1.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)

Autorzy fazy *extension* próby klinicznej *Vichinsky 2006* przeprowadzili ocenę stężenia ferrytyny w surowicy krwi w okresie do 5 lat względem wartości wyjściowych.

U pacjentów kontynuujących leczenie DSX w fazie *extension* omawianego badania (do 5 lat) stężenie ferrytyny w surowicy krwi stopniowo się obniżało (największe spadki SF przy dawkach średnich powyżej 20 mg/kg/d). Dla pacjentów ogółem (185 pts) zmiana mediany SF wynosiła -198 ng/ml (95% CI: -357; 267), natomiast dla pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 4 lata (67 pts) obliczona zmiana mediany SF wynosiła -591 ng/ml (95% CI: -1411; -280) i była istotna statystycznie ($p = 0,027$).

Autorzy stwierdzili, że względny spadek stężenia ferrytyny w surowicy krwi był większy u pacjentów dorosłych w porównaniu z populacją pediatryczną. Jednak należy mieć na uwadze, iż u pacjentów w wieku od 2 do <16 lat początkowa dawka DSX była mniejsza niż u pacjentów dorosłych (średnia dawka w miesiącach 0-3 wynosiła $15,6 \pm 6,4$ mg/kg/d vs $16,4 \pm 6,7$ mg/kg/d). W celu uzyskania obniżenia względnej mediany poziomów SF po rozpoczęciu terapii u pacjentów pediatrycznych (z wyższymi średnimi rocznymi przyjmowania żelaza w porównaniu do pacjentów dorosłych) wymagane było zwiększenie średniej dawki DSX do ≥ 25 mg/kg/d.

Wyniki te wskazują na pozytywny efekt stosowania deferyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem mierzonego zmianą stężenia SF.

8.6.2. Bezpieczeństwo (do 5 lat)

W fazie *extension* badania *Vichinsky 2006* analiza bezpieczeństwa deferyroksu stosowanego w ogólnej populacji pacjentów obejmowała ocenę następujących punktów końcowych: działania niepożądane (AEs), poważne działania niepożądane (SAEs), zgony, rezygnacje pacjentów z badania oraz dojrzałość fizyczna i płciowa pacjentów w długim okresie obserwacji (do 5 lat). Z 185 pts uczestniczących w fazie *extension* 62 pts ukończyło 4 dodatkowe lata terapii DSX (123 pts zrezygnowało z badania: w tym 14 pts z powodu AEs i 3 pts z powodu zgonu).

Uwzględniając populację pacjentów pediatrycznych (90 pts), która jest zgodna z predefiniowanymi kryteriami określonymi w rozdziale 5.3, przedstawiony poniżej profil

bezpieczeństwa analizowanej terapii (DSX) uwzględniał jedynie ocenę dojrzałości fizycznej i płciowej dzieci w analizowanym okresie obserwacji.

8.6.2.1. Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej

Krzywe wzrostu dla każdego pacjenta były wyrysowane na podstawie *the Centers for Disease Control and Prevention growth charts* (US). W populacji pacjentów pediatrycznych uczestniczących w fazie *extension* badania *Vichinsky 2006* stwierdzono stabilny wzrost parametrów wagi i wysokości u 90 pts pediatrycznych w wieku od 2 do < 16 lat. U każdego z pacjentów wykazano ciągły wzrost wszystkich pacjentów w wieku od 2 do < 16 lat stosujących terapię deferyzoksem, zgodny z prawidłowym trendem wykresów wzrostu (US). U większości pacjentów odnotowano wzrost w zakresie 5-95 centyli.

Rozwój płciowy pacjentów (oceniany na podstawie skali Tannera rozwoju piersi, jąder, męskich i żeńskich włosów łonowych) przebiegał prawidłowo u pacjentów w grupie nastolatków.

9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DEFERAZYROKSU W LECZENIU PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z PRZEWLEKŁYM OBCIĄŻENIEM ŻELAZEM NA PODSTAWIE BADAŃ INNYCH NIŻ RANDOMIZOWANE PRÓBY KLINICZNE

9.1. ESCALATOR

9.1.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono publikacje do nierandomizowanego badania *ESCALATOR* (podtyp IV C), w których przedstawiono wyniki zarówno dla krótkiego (1 rok), jak i długiego – faza *extension* (do 2,8 lat) okresu obserwacji. Powyższy eksperyment stanowił wieloośrodkową, prospektywną próbę typu *open-label* bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efektywność kliniczną deferazyroksu w populacji pacjentów przewlekle obciążonych żelazem (zarówno dzieci, jak i dorosłych).

Pierwotnie oszacowano, że 113 pts potrzeba, aby testem jednostronnym ($p = 0,025$) z mocą statystyczną 90% zaobserwować wskaźnik sukcesu terapii (redukcja LIC) $> 50\%$. Jednakże, z uwagi na pacjentów utraconych z badania w wyniku niepowodzenia leczenia, zakładając utratę pacjentów na poziomie pomiędzy 5% i 10% oszacowano, że w próbie powinno uczestniczyć 250 pacjentów.

W niniejszym rozdziale z uwagi na cel analizy przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji pediatrycznej (od 2 lat do < 16 lat).

Charakterystykę włączonych do niniejszego przeglądu badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Charakterystyka włączonego do analizy badania (*ESCALATOR*)

Badanie	Publikacje*	Liczba ośrodków	RCT	Maskowanie
<i>ESCALATOR</i> (IV C)	Taher 2009 [14] Taher 2010 [15] Taher 2008^^ [16] Taher 2008a^^ [17] CICL670A2402E1^^ [18] NCT00171301^^ [19] Taher 2011 (wtórne)^^ [20]	6^	(-)	(-)

^Ośrodki zlokalizowane na Środkowym Wschodzie (Egipt, Libia, Sułtanat Omanu, Arabia Saudyjska, Syria); pierwotnie dane z 7 ośrodków (1 ośrodek wyeliminowany z próby)

^^Faza *extension*

9.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Tabela poniżej prezentuje kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *ESCALATOR* włączonego do analizy głównej niniejszego raportu.

Tabela 24.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (ESCALATOR) [14]

Kryteria	ESCALATOR (IV C)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek \geq 2 roku życia; ▪ zdiagnozowana talasemia beta z przewlekłym obciążeniem żelazem z powodu transfuzji krwi; ▪ wcześniejsza monoterapia deferoxaminą lub deferypronem lub terapią skojarzoną tych dwóch leków przy: <ul style="list-style-type: none"> - wykazana nieakceptowana toksyczność względem deferoxaminy; - słaba odpowiedź pomimo zachowanego <i>compliance</i> dla DFO; - udokumentowany brak <i>compliance</i> przy stosowaniu $<$ 50% przepisanych dawek DFO w poprzednim roku; - przeciwwskazania do stosowania DFO; ▪ LIC \geq 2 mg Fe/g suchej masy oraz SF \geq 500 ng/ml; ▪ adekwatna waga (9,4 kg u stosujących dawki 20 mg/kg/d) pacjenta by otrzymywać najmniejsze tabletki leku; ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średni poziom ALT $>$ 300 U/l; ▪ przewlekła postać WZW typu B; ▪ aktywna postać WZW typu C z otrzymywanym leczeniem; ▪ poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; ▪ znaczący białkomocz; ▪ zespół nerczycowy; ▪ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; ▪ choroby systemowe (sercowo-naczyniowe, nerkowe, wątrobowe) ▪ jakiegokolwiek stany medyczne mogące oddziaływać na absorpcję, rozkład, metabolizm i wydzielanie deferyazyroksu; ▪ leczenie z zastosowaniem badanego preparatu w ciągu ostatnich 4 tygodni; ▪ nadużywanie leków lub alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy w wywiadzie; ▪ niestosowanie się do zalecanej terapii lub protokołu (niepewni pacjenci, brak współpracy) stwierdzone w wywiadzie.

Z włączonego do analizy eksperymentu wyodrębniono jedynie pacjentów pediatrycznych w wieku w przedziale od 2 do $<$ 16 lat. W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów pediatrycznych włączonych do badania ESCALATOR.

Tabela 25.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów pediatrycznych włączonych do analizy (ESCALATOR) [14, 18]

Parametr		ESCALATOR (IV C)
Liczba pacjentów, N		162 [^]
Zdiagnozowana jednostka chorobowa, n (%)		talasemia beta
Średnia wieku w latach (zakres)		9,5 (2 - 15)
Rasa, n (%)	Kaukaska	59 (36,4*)
	Orientalna	82 (50,6*)
	Inna	21 (13,0*)
Płeć, n (%)	Żeńska	80 (49,4*)
	Męska	82 (50,6*)
Wzrost w cm, średnia (SD) zakres		127,89 (16,63) 90 - 165
Waga w kg, średnia (SD) zakres		29,54 (10,0) 14 - 67
BMI w kg/m ² , średnia (SD) zakres		17,56 (2,59) 12,7 - 30,2
Wcześniejsza terapia, n (%)	Deferoksamina	145 (89,5) ^{^^}
	Deferipron	1 (0,6)
	Deferoksamina+deferipron	16 (9,9)
Pacjenci poddani splenektomii, n (%)		46 (28,4)
Średni okres w latach otrzymywania transfuzji (SD)		8,6 (3,7)
Średnia liczba transfuzji w roku poprzedzającym badanie (SD)		15,5 (4,4)
WZW typu B w wywiadzie przez badacza, n (%)		3 (1,9)
WZW typu C w wywiadzie przez badacza, n (%)		44 (27,2)
Średnie wyjściowe stężenie żelaza w wątrobie - LIC w mg Fe/g dw (SD)		17,0 [#] (8,5)
Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF w ng/ml, mediana (zakres)		3326 ^{##} (914 - 13338)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]W abstrakcie *Taher 2008* (faza *extension*) N = 166 pts pediatrycznych (prawdopodobnie uwzględnienie pacjentów z wszystkich 7 ośrodków medycznych) [16];

^{^^}W abstrakcie *Taher 2008*: 149 pts stosowało wcześniej deferyksaminę [16];

[#]W abstrakcie *Taher 2008*: średnie LIC wyjściowe wynosiło 18,7 mg Fe/g dw [16];

^{##}W abstrakcie *Taher 2008*: mediana SF wyjściowego wynosiła 3296 ng/ml [16]

Z 237 pts włączonych do badania *ESCALATOR* 162 pts było w wieku od 2 do < 16 lat. Średnia wieku wynosiła 9,5 lat. Średnie wyjściowe stężenie żelaza w wątrobie wynosiło w tej populacji dzieci 17 mg Fe/g suchej masy, natomiast mediana stężenia ferrytyny w surowicy krwi wynosiła na wyjściu 3326 ng/ml.

W abstrakcie *Taher 2008* [16] autorzy w analizie uwzględnili 166 pts pediatrycznych, z czego 158 (95%) ukończyło fazę *extension*. W związku z nieco inną liczbą pacjentów włączonych do tej analizy (prawdopodobnie uwzględnienie pacjentów z wszystkich 7 ośrodków medycznych) parametry wyjściowe też mogły się nieznacznie różnić od tych podanych w tabeli (4 dodatkowych pacjentów).

9.1.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat zastosowanej w badaniu interwencji (*ESCALATOR*).

Tabela 26.
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (*ESCALATOR*) [14, 16]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podawania leku	Czas trwania leczenia
<i>ESCALATOR (IV C)</i>	DSX	Raz dziennie Dawka początkowa: 20 mg/kg/dzień* Modyfikacja dawki w krokach 5-10 mg/kg/d	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	1 rok (krótki okres obserwacji) – <i>core phase</i> + >1 rok faza <i>extension</i> 2,8 lat (mediana)

*Za wyjątkiem 3 pts, którzy rozpoczęli terapię w dawce 10 mg/kg/d

Wszyscy pacjenci włączeni do badania *ESCALATOR* stosowali wcześniej monoterapię lub terapię skojarzoną z udziałem deferoksaminy i/lub deferypronu. Początkowa dawka deferazyroksu wynosiła 20 mg/kg/dzień (z wyjątkiem trzech pacjentów którzy rozpoczęli terapię dawką 10 mg/kg/dzień). Zwiększenie dawki następowało stopniowo w krokach od 5 do 10 mg/kg/dzień, w oparciu o pomiar SF i ocenę bezpieczeństwa.

W badaniu podstawowym u 129 (79,6%) dzieci dawka była modyfikowana. Mediana czasu do wzrostu dawki u pacjentów pediatrycznych wynosiła 30 tygodni (od 8 do 48 tygodni). Pod koniec 1-rocznego badania większość pacjentów (125 dzieci) otrzymywało deferazyroks w dawce \geq 25 mg/kg/d, 35 pacjentów pozostało przy dawce 20 mg/kg/d, a 2 dzieci otrzymywało lek w dawce 15 mg/kg/d.

W fazie *extension* dawka leku mogła być zwiększona do wartości powyżej 30 mg/kg/dzień (zakres 0; 40 mg/kg/dzień). Łączny czas trwania terapii deferazyroksem wyniósł 144 tygodnie (mediana 2,8 lat). Spośród 166 pacjentów włączonych do badania (*Taher 2008*) u 101 osób (61%) w fazie *extension* zwiększono poziom leku. U większości badanych osób (75 pacjentów) dawkę leku zwiększano powyżej 30 mg/kg/dzień. Z uwagi na fakt pojawienia się działań niepożądanych oraz wystąpienia odchyień w parametrach laboratoryjnych dawkę podawanego leku zmniejszono u 4 osób (2%). Ponadto u 3 pacjentów (2%) obniżono ilość podawanego leku, natomiast u 10 (6%) przejściowo przerwano terapię deferazyroksem ze względu na osiągnięcie zamierzonego stężenia ferrytyny w surowicy krwi (<500 ng/ml x2 otrzymane w oparciu o dwa kolejne pomiary).

9.1.4. Skuteczność kliniczna (52-tygodniowy okres obserwacji)

We włączonej do przeglądu próbie *ESCALATOR* (*core phase*) punktami końcowymi ocenianymi w analizie skuteczności były: stężenie żelaza w wątrobie – LIC oraz stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF). U wszystkich pacjentów LIC wyznaczano poprzez biopsję wątroby na wyjściu oraz po 1 roku leczenia. SF oceniano na wyjściu po pierwszym roku badania oraz po zakończeniu eksperymentu.

Dodatkowo w badaniu *ESCALATOR* (*core phase*) oceniono przestrzeganie zasad terapii (*adherence*), na które składają się oceny dwóch parametrów: stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*), czyli trybu przyjmowanego leku i stosowania się do zaleceń lekarskich oraz czasu właściwie prowadzonej terapii (*persistence*). Osobno autorzy przedstawili również ocenę stopnia satysfakcji z leczenia (*satisfaction*) oraz łatwości i wygody stosowania preparatu (*convenience*) u pacjentów pediatrycznych przy użyciu *single global assessment* (w 5-punktowej skali Likerta). Każdego miesiąca u pacjentów pediatrycznych oceniano również frekwencję dzieci w szkole (*attendance*) oraz ich osiągnięcia (*performance*) w 5-punktowej skali, a także czas (codzienna aktywność) utracony na leczenie – *time lost to treatment*. Powyższe punkty końcowe przedstawiono dla wartości wyjściowych (*baseline*) oraz po roku terapii.

Poniżej przedstawiono charakterystykę ww. punktów końcowych analizowanych w badaniu.

Tabela 27.
Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym eksperymencie (*ESCALATOR*) [14, 15]

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
ESCALATOR (IV C)	Stężenie żelaza w wątrobie - LIC	[REDACTED]	średnia (SD); wskaźnik sukcesu terapii w procentach (95% CI); zmiana (SD); p
	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF	[REDACTED]	mediana (zakres); średnia zmiana (zakres); p
	Adherence: compliance i persistence	<p><i>Adherence</i> czyli przestrzeganie zasad terapii na które składają się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>), czyli trybu przyjmowanego leku i stosowania się do zaleceń lekarskich (iloraz oszacowanej dawki stosowanej przez pacjenta na podstawie liczby zwróconych tabletek przez całkowitą aktualną dzienną dawkę planowanego leczenia), ocena czasu właściwie prowadzonej terapii (<i>persistence</i>) – iloraz liczby pacjentów, którzy ciągle otrzymywali deferyazyroks po zakończeniu 1-letniej terapii przez liczbę pacjentów na wyjściu. 	Wskaźnik <i>persistence</i> n (%); <i>compliance</i> - średnia (SD)
	Satysfakcja z leczenia (<i>satisfaction</i>) oraz łatwość/wygoda stosowania preparatu (<i>convenience</i>)	Satysfakcja z leczenia oceniona wg 5-cio punktowej skali Likerta (od „ <i>very satisfied</i> ” do „ <i>very dissatisfied</i> ”). Łatwość/wygoda stosowania preparatu oceniona w 5-punktowej skali (od „ <i>very convenient</i> ” do „ <i>very inconvenient</i> ”). Oba parametry ocenione na wyjściu i po roku terapii.	Liczba i odsetek pacjentów n (%), których oceniono jako „ <i>satisfied</i> ”/ „ <i>very satisfied</i> ”, oraz „ <i>convenient</i> ”/ „ <i>very convenient</i> ” względem <i>baseline</i>
	Frekwencja w szkole (<i>attendance</i>), osiągnięcia (<i>performance</i>) i czas utracony na leczenie (<i>time lost to treatment</i>)	<p>Szkolna frekwencja dzieci i ich osiągnięcia zostały ocenione wg 5-punktowej skali (od „<i>well below average</i>”, „<i>below average</i>”, „<i>average</i>”, „<i>above average</i>”, do „<i>well above average</i>”) na wyjściu i po roku terapii.</p> <p>Czas utracony na leczenie (<i>time lost to treatment</i>) na wyjściu i po roku terapii</p>	Zmiana względem wartości wyjściowej (SD) w dniach/m-c; średnia liczba godzin straconych na leczenie (SD)

*dw – suchej masy (ang. *dry weight*)

9.1.4.1. Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)

Autorzy próby klinicznej *ESCALATOR* przedstawili wyniki dotyczące oceny stężenia żelaza w wątrobie dla omawianej populacji pacjentów pediatrycznych po roku terapii. Poniżej w tabeli uwzględniono dostępne wyniki zarówno dla populacji 162 pts [14], jak i 166 pts pediatrycznych [16].

Tabela 28.
Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po 12 miesiącach leczenia DSX (*ESCALATOR*) [14, 16]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Średnia wartość wyjściowa LIC w mg Fe/g dw (SD)	Średnia wartość LIC w mg Fe/g dw po 12 msc. terapii DSX (SD)	Zmiana LIC w Fe/g dw względem wartości wyjściowej (SD)
[REDACTED]	DSX	1 rok	Dzieci w wieku od 2 do <16 lat	162*	17,0 (8,5)*	-*	-2,9 (6,1)*
				166^	18,7 (8,5)^	17,1 (12,0)^	-^

*informacje z publikacji Taher 2009 [14]

^Informacje z publikacji Taher 2008 [16]

Przedstawione wyniki dotyczące średniej wartości LIC i zmiany średnich wartości stężenia żelaza w wątrobie względem wartości wyjściowej w populacji pacjentów pediatrycznych poddanych terapii deferyryksem wskazują na spadek stężenia LIC po 12 miesiącu terapii DSX. Redukcja LIC po zastosowaniu ocenianej interwencji wynosiła $-2,9 \pm 6,1$ Fe/g suchej masy względem wartości wyjściowej ($p < 0,001$), co wskazuje na korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem DSX w terapii przewlekłego obciążenia żelazem. Również przedstawiony wynik uwzględniający 166 pts pediatrycznych świadczy o korzystnym kierunku zmian wartości LIC w terapii z użyciem DSX.

Autorzy próby *ESCALATOR* przedstawiają również wyniki odnośnie stężenia żelaza w wątrobie u pacjentów w przedziale wiekowym od 2 do < 16 lat w formie wyżej zdefiniowanego wskaźnika sukcesu terapii, który wyniósł 57,4% (95% CI: 49,8; 65,0). W tej populacji pacjentów LIC wynosiło < 15 mg Fe/g suchej masy u 44% (70 pts) na wyjściu oraz u 60,1% (97 pts) po roku terapii ($p < 0,0001$).

9.1.4.2. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi

Autorzy próby klinicznej *ESCALATOR* ocenę stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) przeprowadzali raz w miesiącu.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat ocenianego punktu końcowego przedstawione dla wartości wyjściowej oraz po 12 miesiącach terapii deferyryksem.

Tabela 29.
Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po 12 msc. leczenia DSX (ESCALATOR) [14, 16]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Wartość wyjściowa SF w ng/ml mediana (zakres)	Wartość SF po 12 msc. terapii w ng/ml mediana (zakres)	Zmiana SF względem wartości wyjściowej w ng/ml (zakres)
	DSX	1 rok	Dzieci w wieku od 2 do < 16 lat	162*	3326 (914; 13338)*	-*	-166 (-5071; 2835)*
				166^	3296 (914; 13338)^	3345 (495; 9610)^	-^

*informacje z publikacji Taher 2009 [14]

^Informacje z publikacji Taher 2008 [16]

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w populacji pacjentów pediatrycznych przewlekle obciążonych żelazem zastosowanie deferyazyroksu w okresie 12 miesięcy powoduje nieznaczne zmiany poziomu stężenia ferrytyny w surowicy krwi.

Dodatkowo autorzy eksperymentu *ESCALATOR* odnotowali, iż poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi pacjentów pediatrycznych wynoszący < 2500 ng/ml zaobserwowano u 36% (58 pts) na wyjściu oraz u 34,8% (56 pts) po 12 miesiącach terapii DSX ($p = 0,099$ dla populacji ogółem).

Autorzy zestawiając wyniki dla populacji pediatrycznej z populacją osób dorosłych (w której odnotowano większe redukcje wartości SF), stwierdzają iż powodem mniejszych zmian w populacji dzieci mogła być większa liczba przeprowadzonych transfuzji (o ok. 30%), a w konsekwencji większe obciążenie żelazem oraz dłuższa mediana czasu do zwiększenia dawki (30 tyg. vs 20 tyg. u dorosłych).

9.1.4.3. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance* i *persistence*

Autorzy badania *ESCALATOR* opublikowali również wyniki dotyczące oceny *compliance*, czyli stopnia dyscypliny terapeutycznej oraz oceny *persistence*, czyli czasu właściwie prowadzonej terapii u pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych w okresie trwania próby (12 miesięcy) [15]. Poniższe dane dotyczyły 162 pts pediatrycznych.

Średnia *compliance* dla 12-miesięcznej terapii DSX wraz z odchyleniem standardowym w tej populacji wyniosła $98,7 \pm 3,2\%$ i była nieznacznie wyższa w porównaniu do populacji osób dorosłych ($97,9 \pm 6,7\%$).

Ocenę *persistence* przedstawiono jedynie dla populacji ogółem (dzieci + dorośli). Po roku leczenia deferyazyroksiem stwierdzono, iż z 237 pts włączonych do badania, 233 pts ciągle stosowało DSX po 1 roku badania, z czym związany był wskaźnik *persistence* równy 98,3%.

Podsumowując, wyniki świadczą o wysokich wskaźnikach *compliance* i *persistence*. Wyższy stopień dyscypliny terapeutycznej może prowadzić do polepszenia jakości życia pacjentów

przewlekłe obciążonych żelazem, a także do zminimalizowania kosztów hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikających z nieadekwatnej terapii.

9.1.4.4. Satisfaction i convenience

Ocenę satysfakcji pacjentów pediatrycznych z leczenia (*satisfaction*) oraz wygody/łatwości stosowania preparatu (*convenience*) w badaniu ESCALATOR przeprowadzono na podstawie 5-cio stopniowej skali Likerta.

Poniżej w tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, którzy na podstawie samooceny zaliczyli się do „*satisfied*”/„*very satisfied*” oraz „*convenient*”/„*very convenient*” w badanym okresie obserwacji i leczenia względem wartości wyjściowych.

Tabela 30.
Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, którzy ocenili siebie jako „satisfied”/„very satisfied” oraz „convenient”/„very convenient” po 12 miesiącach terapii DSX względem wartości wyjściowych (ESCALATOR) [15]

Badanie	Interwencja	Populacja	N	Liczby i odsetki pacjentów, n (%)			
				„satisfied”/ „very satisfied”		„convenient”/ „very convenient”	
				Na wyjściu	Po 12 msc.	Na wyjściu	Po 12 msc.
	DSX	Dzieci w wieku od 2 do <16 lat	162	29 (17,9)	150 (92,6)	19 (11,7)	155 (95,6)

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o ogromnej korzyści analizowanej terapii deferyzrokssem w ocenie pacjenta. Odsetki pacjentów zadowolonych lub bardzo zadowolonych z 12-miesięcznej terapii DSX oraz dla których stosowanie preparatu było wygodne/łatwe lub bardzo wygodne/łatwe wynosiły ponad 90% (odpowiednio: 92,6% i 95,6%) względem wartości wyjściowych wynoszących poniżej 18%.

Łatwość i wygoda stosowania preparatu została również potwierdzona faktem, iż wszyscy pacjenci wzięli udział w fazie *extension* badania ESCALATOR.

9.1.4.5. Attendance, performance i czas stracony na leczenie

Autorzy badania ESCALATOR przedstawili dodatkowo informacje odnośnie szkolnej frekwencji dzieci (*attendance*) oraz ich osiągnięć (*performance*), ocenionych wg 5-punktowej skali (od „*well below average*”, do „*well above average*”) na wyjściu i po roku terapii. Po roku terapii zaobserwowano spadek frekwencji dzieci uczęszczających do szkoły względem wartości wyjściowych o $-0,2 \pm 2,3$ dni/miesiąc. Jednocześnie po ukończeniu badania odnotowano nieznaczną poprawę *performance* względem wartości wyjściowych u pacjentów pediatrycznych.

Czas utracony na leczenie (*time lost to treatment*) po roku terapii był znacznie mniejszy i wyniósł $3,9 \pm 9,8$ h względem wartości wyjściowych ($35,0 \pm 48,1$ h). Duże odchylenia standardowe podanych wartości mogły wynikać z odmiennej interpretacji pytań przez

indywidualnych pacjentów (np. czas utracony na leczenie mógł zostać zinterpretowany przez jednego pacjenta jako czas stracony jedynie na przygotowanie leku, a przez innego pacjenta jako całkowity czas procedury przyjmowania leczenia).

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o korzyści analizowanej terapii deferazyroksem w ocenie pacjenta w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

9.1.5. Bezpieczeństwo (52-tygodniowy okres obserwacji)

Ocena bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu w okresie 12 miesięcy w badaniu *ESCALATOR* dokonywana co 4 tygodnie obejmowała: działania niepożądane (AEs), poważne działania niepożądane (SAEs), rutynowe badania laboratoryjne, rezygnacje pacjentów z badania, zgony oraz dojrzałość fizyczną i płciową. Dane dotyczące populacji pacjentów pediatrycznych przewlekle obciążonych żelazem i stosujących analizowaną interwencję (DSX) uwzględnione zostały jedynie dla następujących punktów końcowych: poważne i pozostałe działania niepożądane, ocena histologiczna wątroby w skali Ishaka (stopień zwłóknienia – *staging* oraz *necroinflammatory score - grading*), ocena funkcji serca oraz dojrzałości fizycznej i płciowej.

Nie odnotowano przypadków rezygnacji pacjentów pediatrycznych z badania *ESCALATOR*, ani przypadków zgonów w analizowanej populacji w czasie 12-miesięcznego okresu leczenia i obserwacji.

9.1.5.1. Poważne i pozostałe działania niepożądane

W badaniu *ESCALATOR* analizowano częstość pojawienia się działań niepożądanych, w populacji wszystkich pacjentów włączonych do eksperymentu (zarówno dorosłych jak i dzieci), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę DSX w czasie 12 miesięcy. Jednak autorzy podkreślają, iż w obu populacjach (pediatrycznej i dorosłej) obserwowano podobne działania niepożądane, a do najczęściej występujących (niezależnie od związku z zastosowaną terapią) należały: wymioty (11%), grypa (11%), nudności (8%), wysypka skórna (8%), ból brzucha (6%) oraz biegunka (6%). Do najczęstszych AEs związanych z terapią DSX należały: wymioty, wysypka skórna, nudności i zwiększony poziom ALT, jednak działania te miały w większości charakter łagodny do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania terapii deferazyroksem.

Wśród poważnych działań niepożądanych u dzieci i dorosłych najczęściej występowały zapalenie pęcherzyka żółciowego (1,6%), śledziony (0,8%), niewydolność serca (0,8%), kamica żółciowa (0,8%), gorączka (0,4%), hipokalcemia (0,4%) oraz niewydolność nerek (0,4%). Szczegółowe dane dla pacjentów pediatrycznych odnośnie występowania AEs i SAEs zostały uwzględnione dla długiego okresu obserwacji (faza *extension*).

U 45 pacjentów w wieku od 2 do <16 r.ż. (28%) odnotowano zwiększenie poziomu stężenia kreatyniny w osoczu krwi, przekraczające o > 33% wartość wyjściową nie przekraczając górnej granicy normy (oznaczone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów). Natomiast u 4 pts w analizowanej grupie wiekowej (2,5%) zaobserwowano zwiększenie poziomu stężenia kreatyniny,

przekraczające o > 33% wartość wyjściową oraz górną granicę normy (oznaczone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów).

9.1.5.2. Ocena histologiczna wątroby w skali *Ishaka*

We włączonym do analizy eksperymencie *ESCALATOR* przedstawiono wyniki oceny wątroby w skali *Ishaka* w postaci mediany i zakresów dla *grade* i *stage* dla okresu wyjściowego oraz po roku terapii stosowanej u pacjentów pediatrycznych.

Mediana (zakres) *Ishak grade* obniżyła się z 2,0 (0-10) na wyjściu do 2,0 (0-9) po 12 miesiącach u pacjentów pediatrycznych, a średnia zmiana wynosiła -0,2. Natomiast mediana (zakres) *Ishak stage* wynosiła 2,0 (0-6) z średnią zmianą względem wartości wyjściowej wynoszącą 0,1 po roku terapii DSX.

9.1.5.3. Ocena funkcji serca

We włączonym do analizy eksperymencie *ESCALATOR* oceniano funkcję serca u pacjentów pediatrycznych. Autorzy przedstawili średnie zmiany \pm SD poprawy frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) względem wartości wyjściowych. Średnia zmiana LVEF u tych pacjentów wynosiła $2,5 \pm 8,3$. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmianą LVEF a wyjściowym SF ($p=0,45$) ani zmianą SF po 12 m-cach terapii ($p=0,59$).

9.1.5.4. Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej

W populacji pacjentów pediatrycznych przeprowadzono dodatkowo ocenę dojrzałości fizycznej i płciowej w badanym okresie 12 miesięcy. Jednocześnie stwierdzono prawidłowy wzrost ciała u wszystkich pacjentów w wieku od 2 do < 16 lat stosujących terapię deferyzoksem. Wzrost oceniono w rocznym okresie obserwacji i przedstawiono jako zmiany wskaźnika standaryzowanego (h-SDS – *height - standard deviation scores*). U 18,1% pacjentów pediatrycznych zaobserwowano poprawę wzrostu (> 0,5 SDS), u 9,4% - pogorszenie, a u 72,5% brak zmiany względem wartości wyjściowej. U dziewczynek w wieku od 12 do <16 lat odnotowano znaczny wzrost (u 66,7% tej kohorty wzrost h-SDS = -0,06 w pierwszym kwartale).

Rozwój płciowy pacjentów mierzony w skali *Tannera* przebiegał prawidłowo.

9.1.6. Faza *extension* (3-letni okres obserwacji)

Pacjenci, którzy ukończyli pierwszy rok leczenia (*core phase*) mogli przez kolejne 2 lata kontynuować leczenie deferyzoksem (DSX) biorąc udział w fazie *extension* badania *ESCALATOR*. Poniższe dane mają na celu ocenę efektywności klinicznej deferyzoksu w długim horyzoncie czasowym (do 3 lat). Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego raportu, poniżej zostaną przedstawione jedynie wyniki dla pacjentów pediatrycznych.

Tabela 31.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do fazy *extension* (ESCALATOR) [18]

Kryteria	ESCALATOR (IV C) ^
Kryteria włączenia*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie ESCALATOR nad deferyzrokssem (<i>core phase</i>); ▪ U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie efektywnej metody antykoncepcji lub przebycie klinicznie udokumentowanej całkowitej histerektomii i/lub owariektomii, lub podwiązanie jajowodów ; ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; ▪ Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (<i>compliance</i>) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie odnośnie protokołu badania ESCALATOR (<i>core phase</i> i <i>extension</i>).

*Wyniki opublikowane na stronie <http://clinicaltrials.gov/>

^Faza *extension*

Do fazy *extension* zostali włączeni wszyscy pacjenci pediatryczni uczestniczący w 1-rocznym badaniu ESCALATOR. Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów od 2 do < 16 r.ż. uczestniczących w fazie *extension* badaniu ESCALATOR oraz zastosowanej interwencji przedstawiono w podrozdziałach 8.2. oraz 8.3.

9.1.6.1. Skuteczność kliniczna (do 3 lat)

We włączonej do przeglądu fazie *extension* badania ESCALATOR punktami końcowymi ocenianymi w analizie skuteczności były: stężenie żelaza w wątrobie – LIC oraz stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF). Podczas fazy *extension* podstawową techniką do wyznaczania stężenia żelaza w wątrobie było MRI wątroby (mała frakcja pomiarów LIC poprzez biopsję). Ocenę LIC i SF przedstawiono jako zmiany tych parametrów od wartości wyjściowej mierzonej w *core phase* do wartości na zakończeniu fazy *extension* eksperymentu ESCALATOR oraz jako wartości średnie LIC (SD) oraz mediany SF (zakres). Dodatkowo autorzy podają średnie odsetki pacjentów (95% CI), u których odnotowano sukces terapii po zakończeniu fazy *extension* względem wartości wyjściowych. Definicje analizowanych punktów końcowych znajdują się w podrozdziale 8.4.

9.1.6.1.1 Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)

Autorzy fazy *extension* badania ESCALATOR przedstawili wyniki dotyczące oceny stężenia żelaza w wątrobie dla omawianej populacji pacjentów pediatrycznych po 36 miesiącach terapii deferyzrokssem względem wartości wyjściowej.

Tabela 32.
Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po zakończeniu fazy extension badania; DSX (ESCALATOR) [16, 19]

Badanie	Interwencja	Populacja	N	Wartość wyjściowa LIC w mg Fe/g dw średnia (SD)/zakres	Średnia wartość LIC w mg Fe/g dw po zakończeniu terapii DSX* (SD)	Zmiana średnich LIC w mg Fe/g dw od wartości wyjściowej do zakończenia fazy extension** (SD)
I	DSX	Dzieci w wieku od 2 do < 16 lat	166 [§]	18,7 (8,5)	11,4 (9,3)	-7,9 (8,7)
			12 ^{&}	1 - < 7	-	-1,32 (3,13)
			107 ^{&}	≥ 7	-	-9,03 (9,26)

*W abstrakcie *Taher 2008* nie zamieszczono precyzyjnych danych na temat daty zakończenia fazy *extension*, a jedynie informacje na temat łącznego czasu trwania terapii (mediana 36 miesięcy) [16];

**Czas trwania badania łącznie z fazą *extension* określono do 3 lat [19]

[&]Podział pacjentów w zależności od wartości wyjściowej LIC [19]

[§] Informacje z publikacji *Taher 2008* [16]

[^]Faza *extension*

Przedstawione powyżej wyniki, dotyczące średnich wartości LIC oraz zmian średniego stężenia żelaza w wątrobie w populacji pacjentów pediatrycznych poddanych terapii deferytryksem, wskazują na spadek stężenia LIC po 36 miesiącach terapii DSX (do 3 lat terapii). Całkowita zmiana w średnich wartościach LIC po zastosowaniu ocenianej interwencji zmniejszyła się znacząco o $-7,9 \pm 8,7$ mg Fe/g suchej masy względem wartości wyjściowej ($p < 0,0001$), co wskazuje na korzyść kliniczną stosowania DSX w terapii przewlekłego obciążenia żelazem u pacjentów pediatrycznych. Ponadto, odnotowano redukcje LIC na zakończeniu fazy *extension* względem wartości wyjściowych w wyszczególnionych podgrupach pacjentów pediatrycznych z wyjściowym LIC od 1 do < 7 oraz ≥ 7 mg Fe/g suchej masy wynoszące odpowiednio $-1,32 \pm 3,13$ oraz $-9,03 \pm 9,26$ mg Fe/g dw.

Dodatkowo odnaleziono dane odnośnie średnich odsetków pacjentów pediatrycznych, u których odnotowano sukces terapii DSX po zakończeniu fazy *extension* badania *ESCALATOR* względem *baseline*. Wyniki dla sukcesu terapii w poszczególnych podgrupach pacjentów z różnymi wartościami LIC na wyjściu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Odsetki pacjentów, u których odnotowano sukces terapii DSX po zakończeniu fazy extension badania względem różnych wartości wyjściowych LIC; (ESCALATOR) [19]

Badanie	Interwencja	Populacja	N	Wartość wyjściowa LIC w mg Fe/g dw (<i>core phase</i>)	Odsetek pacjentów, u których odnotowano sukces terapii DSX po zakończeniu extension* średnia (95% CI)
I	DSX	Dzieci w wieku od 2 do < 16 lat	20	1 - < 7	75,0 (56,0; 94,0)
			18	7 - < 10	72,2 (51,5; 92,9)
			124	≥ 10	76,6 (69,2; 84,1)

*Wyniki łącznie dla okresu do 3 lat (*core + extension*); [^]Faza *extension*

Na podstawie powyższych informacji można podsumować, iż niezależnie od wartości wyjściowej LIC odsetki pacjentów, u których odnotowano sukces terapii deferyzroksiem wyniosły ponad 72%, co świadczy o korzystnym profilu skuteczności klinicznej badanej interwencji w długim horyzoncie czasowym (do 3 lat).

9.1.6.1.2 Stężenie ferrytyny w surowicy krwi

Autorzy próby klinicznej *ESCALATOR-extension* przeprowadzili ocenę stężenia ferrytyny w surowicy krwi w okresie do 3 lat względem wartości wyjściowych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat ocenianego punktu końcowego z uwzględnieniem zmiany SF od wartości wyjściowej do zakończenia fazy *extension* próby.

Tabela 34.
Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po zakończeniu fazy extension; DSX (ESCALATOR) [16, 19]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Wartość wyjściowa SF, ng/ml mediana (zakres)	Wartość SF po zakończeniu badania* w ng/ml mediana (zakres)	Zmiana SF względem wartości wyjściowej w ng/ml (zakres)/ średnia ± SD
T	DSX	1 rok + >1 rok (<i>extension</i>) (2,8 lat mediana)	Dzieci w wieku od 2 do <16 lat	166	3296 (914; 13338)	2104 (298; 9975)	-1126 (-7150; 4985)
		Do 3 lat		120	-	-	-1432,51 ± 1969,62

*W abstrakcie *Taher 2008* nie zamieszczono precyzyjnych danych na temat daty zakończenia fazy *extension*, a jedynie informacje na temat czasu trwania terapii (mediana 36 miesięcy) [16]

^Faza *extension*

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w populacji pacjentów przewlekłe obciążonych żelazem zastosowanie deferyzroksu powoduje obniżenie poziomu stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Odnotowano znaczący spadek średniej wartości SF po 36 miesiącach terapii deferyzroksiem względem wartości wyjściowej. W populacji wszystkich włączonych do badania pacjentów pediatrycznych całkowita zmiana była równa -1126 ng/ml (zakres od -7150 do 4985), a otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,0001$). W bazie *ClinicalTrials* podano wyniki dla omawianego parametru dla 120 pts pediatrycznych, dla których średnia zmiana SF względem wartości wyjściowych wynosiła -1432,51 ± 1969,62 ng/ml.

Wyniki te wskazują na pozytywny efekt stosowania deferyzroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem mierzonego zmianą stężenia SF.

9.1.6.1.3 Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance*

Autorzy fazy *extension* badania *ESCALATOR* na stronie *ClinicalTrials* zamieścili informacje dotyczące oceny *compliance*, czyli stopnia dyscypliny terapeutycznej u pacjentów pediatrycznych

oraz dorosłych w okresie trwania próby (do 3 lat) [18]. Poniższe dane dotyczyły 162 pts pediatrycznych włączonych do fazy *extension*.

Stożenie dyscypliny terapeutycznej dla DSX był wi3kszy w populacji pediatrycznej w por3wnaniu z populacj3 os3b dorosłych (92% vs 82,6%) na zakończenu fazy *extension* analizowanej próby. W dwóch analizowanych podgrupach pacjent3w z wyjściowymi LIC: od 1 do <7 mg Fe/g suchej masy oraz ≥7 mg Fe/g suchej masy por3wnywany *compliance* był wi3szy w pierwszej z ww. podgrup i wynosił 100% vs 88% (dla drugiej podgrupy).

Podsumowuj3c, wyniki świadcz3c o bardzo wysokim wskaźniku *compliance* w analizowanej populacji pacjent3w pediatrycznych. Należy mieć na uwadze, i3 wi3szy stopieñ dyscypliny terapeutycznej mo3e prowadzić do polepszenia jakości życia pacjent3w przewlekle obci3żonych żelazem, a tak3e do zminimalizowania koszt3w hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikaj3cych z nieadekwatnej terapii.

9.1.6.2. Bezpieczeństwo (do 3 lat)

W badaniu *ESCALATOR* (faza *extension*) analiza bezpieczeñstwa deferyroksu stosowanego w populacji pacjent3w pediatrycznych obejmowała ocenę nast3puj3cych punkt3w koñcowych: działania niepo3żadane (AEs), pow3żne działania niepo3żadane (SAEs), zgony, rezygnacje pacjent3w z badania oraz dojrzałość fizyczna i płciowa pacjent3w w długim okresie obserwacji (do 3 lat).

9.1.6.2.1 Zgony

We włączonym do analizy eksperymencie *ESCALATOR* (faza *extension*) odnotowano jeden zgon wśród pacjent3w pediatrycznych w okresie do 3 lat trwania leczenia deferyrokssem. Pacjent zmarł wskutek niewydolności oddechowej zwi3żanej z SAEs (zapalenie dolnych dr3g oddechowych i zatrzymanie kr3żenia i oddechu). Analizowany zgon został uznany przez badacza jako nie zwi3żany z ocenian3c3 terapi3 DSX.

9.1.6.2.2 Rezygnacje pacjent3w z badania

We włączonym do analizy eksperymencie *ESCALATOR* (faza *extension*) oceniano rezygnacje pacjent3w pediatrycznych z badania w okresie do 3 roku trwania terapii DSX. Odnotowano rezygnacje z badania og3łem, rezygnacje z powodu wyst3pienia działañ niepo3żadanych, rezygnacje z powodu utraty pacjent3w z okresu obserwacji oraz zgonu.

Poni3ej w tabeli zebrano dane odnośnie analizowanego punktu koñcowego w okresie do 3 lat.

Tabela 35.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w okresie do 3 lat terapii DSX (ESCALATOR)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Powód rezygnacji	N	n* (%)
ESCALATOR- (IV C) [^]	DSX	Do 3 lat*	Ogółem	162	8 (4,9)
			Utrata pacjentów z okresu <i>follow-up</i>	162	6 (3,7)
			AEs	162	1 (0,6)
			Zgony	162	1 (0,6)

*W abstrakcie *Taher 2008* nie zamieszczono precyzyjnych danych na temat daty zakończenia fazy *extension*, a jedynie informacje na temat czasu trwania terapii (mediana 36 miesięcy) [16]

[^]Faza *extension*

Spośród 162 pacjentów w wieku od 2 do < 16 r.ż. uczestniczących w fazie *extension* badania ESCALATOR fazę tę ukończyło 154 pacjentów (95,1%). Podsumowując zebrane w powyższej tabeli dane obserwuje się niski odsetek rezygnacji pacjentów pediatrycznych (< 5%) w czasie do 3 lat trwania terapii DSX, co świadczy na korzyść analizowanej interwencji.

9.1.6.2.3 Działania niepożądane (AEs)

We włączonej do analizy fazie *extension* eksperymentu ESCALATOR przedstawiono liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, u których odnotowano działania niepożądane (AEs) w długim horyzoncie czasowym (do 3 lat).

Szczegółowe dane dla populacji pacjentów pediatrycznych przewlekle obciążonych żelazem, u których wystąpiły AEs przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 16 lat, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane po zakończeniu badania i terapii DSX (ESCALATOR) [18]

Badanie	Działania niepożądane	Okres obserwacji	DSX n (%) N = 162
ESCALATOR (IVC) [^]	Ogółem		99 (61,1)
	Grypa		26 (16,0)
	Wymioty		18 (11,1)
	Podniesiony poziom stężenia ALT		13 (8,0)
	Podniesiony poziom stężenia kreatyniny we krwi		5 (3,1)
	Infekcja górnych dróg oddechowych		3 (1,9)
	Gorączka		3 (1,9)
	Ból w nadbrzuszu		2 (1,2)
	Nudności		1 (0,6)
	Nieżyt żołądka i jelit		1 (0,6)
	Osteoporoza		1 (0,6)

[^]Faza *extension*

U pacjentów pediatrycznych, pomimo wzrostu dawki i dłuższego okresu ekspozycji na lek, nie odnotowano zwiększenia częstości działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią w fazie *extension* w porównaniu do *core phase* badania ESCALATOR. Do najczęściej występujących AEs należały: grypa (16%), wymioty (11,1%) oraz podniesiony poziom stężenia ALT (8%).

Nie odnotowano żadnych przypadków utraty słuchu w przypadku wysokich częstotliwości ani zaćmy oka w analizowanym długim horyzoncie czasowym.

9.1.6.2.4 Poważne działania niepożądane (SAEs)

W fazie *extension* badania ESCALATOR analizowano częstość pojawienia się poważnych działań niepożądanych (SAEs) w populacji pacjentów pediatrycznych włączonych do eksperymentu, którzy otrzymali terapię DSX w tej fazie.

Łącznie SAEs odnotowano u 5 pacjentów pediatrycznych (3,1%). Wśród tych poważnych działań niepożądanych znalazły się pojedyncze przypadki: zakażenia dolnych dróg oddechowych, zatrzymania krążenia i oddechu, niewydolności serca, wymiotów, zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc wywołanego paciorkowcami, ropnia podprzeponowego, drgawek, bólu głowy i hipertrofii hormonalnej. Pierwsze dwa z ww. SAEs doprowadziły do zgonu pacjenta. Nie stwierdzono związku z zastosowanym leczeniem DSX w przypadku większości pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane.

9.1.6.2.5 Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej

W populacji pacjentów pediatrycznych przeprowadzono dodatkowo ocenę dojrzałości fizycznej i płciowej w okresie do końca 2-letniej fazy *extension* badania *ESCALATOR*. Stwierdzono prawidłowy wzrost ciała (wzrost całkowity i na siedząco) u wszystkich pacjentów w wieku od 2 do < 16 lat stosujących terapię deferazyroksem, przy obserwowanej większej szybkości wzrostu w młodszej grupie wiekowej w porównaniu ze starszą grupą.

Rozwój płciowy pacjentów (oceniany na podstawie: rozwoju piersi, jąder i penisa, męskich i żeńskich włosów łonowych) przebiegał prawidłowo z większą liczbą zdarzeń u pacjentów w wyższej grupie wiekowej.

9.2. EPIC, NCT 00235391

9.2.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 nierandomizowane próby kliniczne bez grupy kontrolnej *NCT 00235391* (CICL670A2203) [21, 22], *EPIC* [23, 24].

Powyższe eksperymenty stanowią wieloośrodkowe, prospektywne próby typu *open-label* bez grupy kontrolnej, w których oceniano efektywność kliniczną deferazyroksu w populacji pacjentów (zarówno dzieci i dorosłych) z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu takich chorób jak: talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne (zespół Diamonda – Blackfana), oraz inne niedokrwistości wrodzone.

Istotnym jest fakt, iż w próbie klinicznej *NCT 00235391* analizowana populacja pacjentów, to osoby, u których inne leczenie chelatujące jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie.

Zastosowany w badaniach okres obserwacji wyniósł maksymalnie 52 tygodnie (*EPIC*) oraz 104 tygodnie (*NCT 00235391*).

Z uwagi na cel analizy oraz predefiniowane kryteria włączenia (populacja: pacjenci poniżej 18 r.ż.) w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki dotyczące populacji pediatrycznej tj. od 2 lat do < 16 lat. Informacje na temat populacji pediatrycznej pacjentów z talasemią beta (*major*) z badania *EPIC* [23] zostały zaczerpnięte z abstraktu konferencyjnego *Filosa 2009* [24]. W celu prezentacji pełnego profilu bezpieczeństwa deferazyroksu wyniki dotyczące bezpieczeństwa z powyższych prób klinicznych dla populacji ogólnej zostały przedstawione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Charakterystykę włączonych do niniejszego przeglądu badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Charakterystyka włączonych do analizy badań NCT 00235391 oraz EPIC (NCT 00235391) [21, 22]

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	RCT	Maskowanie
<i>NCT 00235391 (IV C)</i>	<i>NCT 00235391 [21] CICL670A2203 [22]</i>	wieloośrodkowe	(-)	(-) <i>open – label</i>
<i>EPIC (IV C)</i>	<i>Cappellini 2010 [23] Filosa 2009 [24]</i>	wieloośrodkowe	(-)	(-) <i>open – label</i>

9.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Z włączonych do analizy eksperymentów *NCT 00235391*, *EPIC* wyodrębniono jedynie pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 16 lat. Należy podkreślić, iż łącznie do prób klinicznych *NCT 00235391*, *EPIC* włączono odpowiednio 1683 pacjentów, ze średnią wieku 24,27 lat (SD = 12,63) oraz 1744 pacjentów, ze średnią wieku 30,6 lat (zakres: 2-89). Populacja pacjentów poniżej 16 r.ż. stanowiła około 28% całkowitej populacji pacjentów włączonych do próby klinicznej *NCT 00235391* oraz około 38% populacji pacjentów z talasemią beta (*major*) w badaniu *EPIC*.

Tabela poniżej prezentuje kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *NCT 00235391* włączonego do analizy głównej niniejszego raportu.

Tabela 38.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (NCT 00235391 [21, 22], EPIC [23])

Kryteria	<i>NCT 00235391 (IV C)</i>	<i>EPIC (IV C)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 2 roku życia; ▪ Udokumentowane wrodzone zaburzenie krwinek czerwonych (np. talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne tj. zespół Diamonda – Blackfana oraz inne niedokrwistości wrodzone); ▪ Niemożność właściwego stosowania wcześniejszego leczenia zatwierdzonym lekiem chelatującym z powodu: udokumentowane <i>non-compliance</i> (zdefiniowane jako przyjęcie mniej niż 50% przepisanych dawek odpowiedniego leku chelatującego w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania), przeciwwskazań, niedopuszczalnej toksyczności przyjmowanego leku i/lub słaba odpowiedź na leczenie mimo prawidłowego jego przestrzegania; ▪ Przyjęcie co najmniej 20 transfuzji krwi; ▪ Wartość ferrytyny w surowicy ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ na początku badania; ▪ Możliwość stosowania wszystkich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 2 roku życia; ▪ Przeładowanie żelazem w wyniku częstych transfuzji (niezależnie od pierwotnej choroby: talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, niedokrwistości aplastyczne tj. zespół Diamonda – Blackfana oraz inne niedokrwistości wrodzone) definiowane jako stężenie ferrytyny we krwi ≥ 1000 ng/ml lub mniejsze niż 1000 ng/ml w przypadku udokumentowanych wielokrotnych transfuzji (udokumentowane > 20 transfuzji lub przyjęcie 100 ml/kg masy ciała koncentratu krwinek czerwonych); ▪ Potwierdzone za pomocą R2 MRI stężenie żelaza w wątrobie ≥ 2 mg/g suchej masy; ▪ Pacjenci pediatryczni o masie ciała wystarczającej by móc przyjąć najmniejszą dostępną dawkę leku (to jest 125 mg).

Kryteria	NCT 00235391 (IV C)	EPIC (IV C)
	<p>przewidzianych w badaniu procedur medycznych, leków oraz kryteriów oceny;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie podwójnej antykoncepcji (w przypadku kobiet o potencjale rozrodczym); ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie innym lekiem chelatującym niż oceniana interwencja tj. DSX (leczenie innym lekiem chelatującym musiało zostać przerwane co najmniej 24h przed włączeniem do badania); ▪ Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do innego trwającego badania klinicznego sponsorowanego przez firmę ██████████ dotyczącego ocenianej interwencji oraz którzy byli w zasięgu badanego ośrodka; ▪ Pacjenci, którzy wykazywali nietolerancję (niedopuszczalne działanie niepożądane) terapii DSX we wcześniejszym leczeniu; ▪ Poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; ▪ ALT \geq 500 U/L w okresie skryningu; ▪ Wystąpienie na 4 tygodnie przed włączeniem do badania katarakty związanej z terapią chelatującą lub utrata słuchu; ▪ Ciąża lub matka karmiąca piersią; ▪ Pacjenci stosujący ocenianą w badaniu interwencją w okresie do 4 tygodni przed włączeniem do badania lub miejscową terapię w okresie 7 dni przed pierwszą wizytą. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALT \geq 300 U/L w okresie skryningu; ▪ Niekontrolowane, systemowe nadciśnienie; ▪ Stężenie kreatyniny we krwi ponad normę; ▪ Zespół nerczycowy w wywiadzie; ▪ Toksyczność oczna w leków helatujących w wywiadzie; ▪ Choroby systemowe: sercowo-naczyniowe, nerkowe lub wątrobowe; ▪ Jakikolwiek zabieg chirurgiczny lub inna procedura medyczna mogąca wpłynąć na wchłanianie się deferyazyroksu; ▪ Przyjmowanie leków o działaniu systemowym lub stosowanych w chorobach tropikalnych, będących przedmiotem badań klinicznych, odpowiednio na 4 tygodnie lub 7 dni przed włączeniem do badania; ▪ Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu udokumentowane na 12 miesięcy przed włączeniem do badania; ▪ Nie stosowanie się do zaleceń lekarskich (brak <i>compliance</i>) podczas wcześniejszych terapii.

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyki wyjściowe pacjentów do 16.r.ż. włączonych do badań NCT 00235391, EPIC (jedynie pacjenci z talasemią beta).

Tabela 39.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (NCT 00235391 [21, 22], EPIC [24])

Parametr		NCT 00235391 (IV C)			EPIC (IV C)	
		DSX 1 (od 2 do < 6 r.ż.)	DSX 2 (od 6 do < 12 r.ż.)	DSX 3 (od 12 do < 16 r.ż.)	DSX*	
Liczba pacjentów, N		97	200	172	421	
Wiek, średnia w latach (SD)		3,48 (1,13)	8,52 (1,64)	13,48 (1,20)	8,8 [2-15] [§]	
Liczba chłopców, n		53	99	91	234	
Liczba dziewczynek, n		44	101	81	187	
Zdiagnozowana wyjściowa jednostka chorobowa, n	Talasemia beta (<i>major</i>)	Najwięcej dzieci miało zdiagnozowaną		118	114	421
	Talasemia beta (<i>intermedia</i>)	1	22	16	-	-
	Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	8	41	31	-	-
	Niedokrwistość Diamonda – Blackfana	4	7	8	-	-
	Inna	10	12	3	-	-
Wcześniejsza terapia chelatująca, n	Deferoksamina	80	167	137	280 [^]	
	Deferipron	1	8	11	5 [^]	
	Deferoksamina+deferipron	2	16	21	75 [^]	
	Inny lek chelatujący	6	6	3	-	
	Brak informacji o wcześniejszych lekach	8	3	0	-	
Powody niemożności stosowania wcześniejszej terapii chelatującej, n	Nie stosowanie się do zaleceń (<i>non-compliance</i>)	57	125	106	nd	
	Przeciwwskazania	1	7	6		
	Niedopuszczalne działania niepożądane	11	29	22		
	Słaba odpowiedź na leczenie	20	34	38		
	Dyskomfort	2	2	0		
	Brak danych	6	3	0		

*Pacjenci pediatryczni z talasemią beta

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

[§]zakres

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w badaniu NCT 00235391 u większości dzieci zdiagnozowaną chorobą wyjściową była talasemia beta (*major*). Wcześniejsze leczenie chelatujące to przede wszystkim terapia deferoksaminą. Powodem niemożności stosowania

wcześniejszej terapii chelatującej było przede wszystkim nie stosowanie się do zaleceń lekarza (*non – compliance*).

W badaniu *EPIC* dane na temat populacji pediatrycznej dostępne były jedynie dla subpopulacji chorych na talasemię beta (*major*). Były to dzieci średnio w wieku 8,8 lat, w większości leczone wcześniej za pomocą deferoksaminy.

9.2.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat zastosowanej w badaniu interwencji (*NCT 00235391, EPIC*).

Tabela 40
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (*NCT 00235391 [21, 22], EPIC [23]*)

Badanie	I	Dawkowanie	Forma podawania leku	Czas trwania leczenia
<i>NCT 00235391 (IV C)</i>	DSX	Dawkowanie dostosowane do masy ciała uczestnika Zalecana początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m.c. W przypadku małej liczby transfuzji dawka DSX = 10 mg/kg oraz w przypadku znacznej liczby transfuzji mogła zostać zwiększona do 30 mg/kg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej*	Mediana ~ 30 tyg. Maksymalnie do 104 tyg.
<i>EPIC (IV C)</i>	DSX	Zalecana początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m.c. (dla pacjentów otrzymujących 2-4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych miesięcznie). Początkowa dawka DSX 30 mg/kg m.c. była zalecana u pacjentów otrzymujących częstsze transfuzje natomiast dawka DSX 10 mg/kg m.c. u pacjentów wymagających rzadszych transfuzji. Dawki mogły być zmieniane w trakcie trwania badania w zależności od stężenia ferrytyny w surowicy krwi, występujących działań niepożądanych i opinii lekarza prowadzącego	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	52 tygodnie

I – interwencja

* Lek ma być przyjmowany raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki rozpuszczają się w wyniku rozmieszania w szklance wody, soku pomarańczowego lub jabłkowego (100 do 200 ml), aż do uzyskania jednolitej zawiesiny. Po zażyciu zawiesiny wszelkie resztki leku należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody lub soku i wypić.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania *NCT 00235391* stosowali wcześniej monoterapię lub terapię skojarzoną z udziałem deferoksaminy i/lub deferypronu lub inny zatwierdzony lek chelatujący. W badaniu *EPIC* pacjenci mogli korzystać z deferypronu na 28 dni przed włączeniem do badania, ich terapia mogła zostać zmieniona na deferoksaminę, którą mogli przyjmować do 1 dnia przed włączeniem do badania.

W obu analizowanych badaniach początkowa dawka deferyroksu wynosiła 20 mg/kg/dzień. Dawka mogła być zmieniana w zakresie od 40 mg/kg (w wyjątkowych przypadkach w badaniu EPIC po pozytywnym zaopiniowaniu przez komisję lekarską - *Study Monitoring Committee*) do 10 mg/kg w zależności od liczby przeprowadzonych transfuzji, występujących działań niepożądanych, stężenia ferrytyny w surowicy krwi.

9.2.3. Skuteczność kliniczna

We włączonych do przeglądu badaniach, punktami końcowymi ocenianymi w analizie skuteczności była zmiana stężenia ferrytyny w surowicy po 104 tygodniach (*NCT 00235391*) oraz 52 tygodniach (*EPIC*) względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego zostały przedstawione w tabeli.

Tabela 41.
Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonych eksperymentach (*NCT 00235391* [21, 22], *EPIC* [24])

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<i>NCT 00235391</i> (IV C)	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF	<p>Zmiana stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) dla analizowanego okresu obserwacji (do 104 tygodni) względem wartości wyjściowych.</p> <p>Zmiana SF została przedstawiona jako liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa, pogorszenie lub brak zmian określony na koniec badania i przedstawiony względem wartości wyjściowych.</p> <p>Stężenie ferrytyny w ng/ml zostały podzielone na 6 kategorii: (< 1000), (1000 - < 2500), (2500 - < 4000), (4000 - < 5500), (5500 - < 7000) i (≥ 7000).</p> <p>Poprawę SF określono jako przesunięcie do niższej kategorii na koniec badania w stosunku do kategorii w momencie wyjściowym. Pogorszenie SF zostało zdefiniowane jako zmianę do wyższej kategorii na koniec badania w stosunku do kategorii w momencie wyjściowym. Brak zmian SF: pozostanie w tej samej kategorii na końcu badania względem wartości wyjściowych.</p>	Liczby i odsetki pacjentów

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<i>EPIC (IV C)</i>	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF	Zmiana stężenia ferrytyny w surowicy krwi względem wartości wyjściowej	Zmiana bezwzględna

W badaniu *NCT 00235391* wyniki przedstawiono w zależności od grupy wiekowej, natomiast w badaniu *EPIC* w zależności od dawki deferyroksu przyjmowanej w trakcie badania.

9.2.3.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)

Autorzy próby klinicznej *NCT 00235391* przedstawili ocenę stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) dla analizowanego okresu obserwacji względem wartości wyjściowych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat ocenianego punktu końcowego.

Tabela 42.
Zmiana SF względem wartości wyjściowych dla analizowanego okresu obserwacji (maksymalnie do 104 tyg.); DSX (*NCT 00235391*) [21]

Badanie	Parametr	<i>NCT 00235391 (IV C)</i>		
		DSX 1 (od 2 do < 6 r.ż.)	DSX 2 (od 6 do < 12 r.ż.)	DSX 3 (od 12 do < 16 r.ż.)
<i>NCT 00235391 (IV C)</i>	Liczba pacjentów, N	97	200	172
	Zmiana poziomu stężenia ferrytyny w surowicy przedstawiona na koniec badania względem wartości wyjściowych			
	Poprawa, n (%)	17 (17,53*)	27 (13,5*)	26 (15,12*)
	Brak zmian, n (%)	63 (64,95*)	106 (53*)	87 (50,58*)
	Pogorszenia, n (%)	16 (16,49*)	63 (31,5*)	55 (31,98*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż u ponad połowy pacjentów pediatrycznych przewlekłe obciążonych żelazem (bez względu na grupę wiekową) utrzymało poziom SF na stałym poziomie. Poprawa SF wystąpiła u średnio 15% pacjentów.

Średnie zmiany stężenia ferrytyny u pacjentów pediatrycznych z talasemią beta z badania EPIC przedstawiono poniżej. Natomiast w abstrakcie *Filosa 2009* przedstawiono informacje na temat zmian stężenia ferrytyny w stosunku do wartości początkowej w grupach wydzielonych na podstawie wielkości otrzymywanych dawek.

Tabela 43.
Zmiana SF względem wartości wyjściowych dla analizowanego okresu obserwacji (52 tyg.); DSX (EPIC) [24]

Badanie	Parametr	Dawka deferyzroksu (DSX)			
		20 mg/kg/dzień	Od ≥ 20 do < 30 mg/kg/dzień	≥ 30 mg/kg/dzień	Wszyscy pacjenci
EPIC (IV C)	Liczba pacjentów, N	85	299	35	419
	Mediana SF w punkcie początkowym [ng/ml]	2317	3197	5093	3122
	Mediana SF na końcu badania [ng/ml]	2385	3282	3945	3181
	Zmiana bezwzględna [ng/ml]	101	36,5	-1036	19
	Wartość parametru p	0,6318	0,7349	0,0295	0,5604

*Istotność statystyczna różnicy między wynikami w momencie początkowym i na końcu badania

Z informacji zawartych w powyższej tabeli można wyciągnąć wniosek, iż wyższa dawka początkowa deferyzroksu i/lub odpowiednie późniejsze dopasowanie wielkości dawki pozwala osiągnąć optymalną kontrolę obciążenia żelazem u pacjentów pediatrycznych z talasemią beta, wymagających częstych transfuzji.

9.2.4. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stosowania deferyzroksu w okresie leczenia wynoszącym 52 tygodnie (EPIC) oraz do 104 tyg. (NCT 00235391, mediana okresu leczenia wynosiła 30 tyg.) obejmowała: rezygnacje z badania, działania niepożądane (AEs), poważne działania niepożądane (SAEs), działania niepożądane prowadzące do rezygnacji, zgony, działania niepożądane prowadzące do zmiany dawki lub do tymczasowego odstawienia leku.

9.2.4.1. Rezygnacje z leczenia

Autorzy próby klinicznej NCT 00235391 przedstawili liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych (tj. do 16 r.ż.), którzy zrezygnowali z leczenia DSX w analizowanym okresie obserwacji.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat ocenianego punktu końcowego.

Tabela 44.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia DSX dla analizowanego okresu obserwacji (maksymalnie do 104 tyg.); DSX (NCT 00235391) [21]

Badanie	Parametr	NCT 00235391 (IV C)		
		DSX 1 (od 2 do < 6 r.ż.)	DSX 2 (od 6 do < 12 r.ż.)	DSX 3 (od 12 do < 16 r.ż.)
NCT 00235391 (IV C)	Liczba pacjentów, N	97	200	172
	Liczba pacjentów, która ukończyła badanie	85 (87,6)	182 (91,0)	148 (86,0)
	Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia DSX wraz z przyczyną			
	Rezygnacje ogółem, n (%)	12 (12,4)	18 (9,0)	24 (14,0)
	Powody rezygnacji z badania, n (%):			
	Działania niepożądane	4 (33,3)	5 (27,8)	10 (41,7)
	Nieprawidłowości testów laboratoryjnych	3 (25,0)	5 (27,8)	4 (16,7)
	Nieprawidłowości wyników testów laboratoryjnych i procedur medycznych	0	0	0
	Niezadawalający efekt terapeutyczny	0	2 (11,1)	2 (8,3)
	Stan pacjenta niewymagający dalszego leczenia	3 (25,0)	0	0
	Naruszenie protokołu	0	0	1 (4,2)
	Wycofanie zgody na udział w badaniu	2 (16,7)	3 (16,7)	3 (12,5)
	Utrata z okresu <i>follow-up</i>	0	3 (16,7)	3 (12,5)
Problemy administracyjne	0	0	0	
Zgon	0	0	1 (4,2)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych
AEs – działania niepożądane

Głównymi przyczynami rezygnacji w badaniu EPIC były: wystąpienie działań niepożądanych, rezygnacja na rządanie oraz nieprawidłowe wyniki laboratoryjne. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia DSX dla analizowanego okresu obserwacji (52 tyg.); DSX (EPIC) [24]

Badanie	Parametr	n (%)
EPIC (IV C)	Liczba pacjentów, N	421
	Liczba pacjentów, która ukończyła badanie	405 (96,2)
	Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia DSX wraz z przyczyną	
	Rezygnacje ogółem, n (%)	16 (3,8)**
	Główne powody rezygnacji z badania, n (%)* :	
	Działania niepożądane	6 (1,4)
	Wycofanie zgody na udział w badaniu	3 (0,7)
	Nieprawidłowości w wynikach procedur medycznych	4 (1,0)

*Występujące u więcej niż 2 pacjentów

**Obliczono na podstawie dostępnych danych

9.2.4.2. Działania niepożądane i zgony

W badaniu NCT 00235391 analizowano częstość wystąpienia u pacjentów w wieku od 2 do 16 r.ż. działań niepożądanych oraz zgonów.

Szczegółowe dane zostały zawarte w tabeli poniżej

Tabela 46.
Profil bezpieczeństwa dla DSX tj. liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zgony oraz działania niepożądane dla analizowanego okresu obserwacji (maksymalnie do 104 tyg.); DSX (NCT 00235391) [21, 22]

Badanie	Parametr	NCT 00235391 (IV C)		
		DSX 1 (od 2 do < 6 r.ż.)	DSX 2 (od 6 do < 12 r.ż.)	DSX 3 (od 12 do < 16 r.ż.)
NCT 00235391 (IV C)	Liczba pacjentów, N	97	200	172
	Zgony, n (%)	0	0	1 (0,58*)
	Poważne AEs niezakończone zgonem, n (%)	10 (10,3*)	22 (11*)	27 (15,70*)
	AEs prowadzące do zmiany dawki lub do tymczasowego odstawienia leku, n (%)	15 (15,46*)	31 (15,5)	28 (16,28*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

AEs – działanie niepożądane

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż dla analizowanego okresu obserwacji jedynie w grupie DSX 3 (tj. dzieci w wieku od 12 do < 16 r.ż.) wystąpił 1 przypadek zgonu. Profil bezpieczeństwa dzieci od 2 do 16 r.ż. po zastosowanym leczeniu deferyzrokssem jest dobry, o czym świadczą względnie niskie częstości analizowanych powyżej działań niepożądanych (2,5% - 16,28%). Do najczęściej występujących działań niepożądanych bez względu na

analizowaną grupę wiekową były działania niepożądane prowadzące do zmiany dawki lub do tymczasowego odstawienia leku.

W badaniu EPIC poważne działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 4 pacjentów: syndrom Fankoniego (1 przypadek), krwawienie z przewodu pokarmowego (1 przypadek), wysypka (2 przypadki). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (u więcej niż 2% pacjentów) związanymi z leczeniem były wysypka (34 przypadki, 10,4% pacjentów) oraz ból brzucha (10 przypadków, 2,3% pacjentów). U 9 pacjentów (2,1%) odnotowano podwyższone stężenie kreatyny w surowicy bez dalszych konsekwencji klinicznych. Czterech pacjentów miało podwyższone stężenie aminotransferazy, z tym, że troje z nich miało je podwyższone już na początku badania [24].

9.3. Galanello 2006

9.3.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej (typ IV C), spełniające kryteria włączenia - Galanello 2006. Badanie bezpośrednio ocenia efektywność kliniczną deferyazyroksu w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego częstymi transfuzjami krwi u dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta.

Włączona do analizy próba kliniczna jest wieloośrodkowym badaniem II fazy, bez randomizacji i bez zaślepienia (typu *open-label*).

Poniższa tabela zawiera zestawienie odnalezionego badania oraz opisującą go publikację.

Tabela 47.
Charakterystyka włączonego do analizy badania (Galanello 2006)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie
Galanello 2006 (IV C)	Galanello 2006 [25]; Piga 2004 [26]; Piga 2008 (extension) [27]; NCT00390858 (extension) [28]; Clinical Trial – [redacted] (extension) [29]	4*	-	-

* Trzy ośrodki zlokalizowane były we Włoszech i jeden ośrodek we Francji

Pacjenci objęci eksperymentem zostali poddani stratyfikacji ze względu na wiek do dwóch grup (od 2 do < 12 lat oraz od 12 do 17 lat). W omawianej publikacji nie zamieszczono opisu kalkulacji próby.

Po ukończeniu 1-rocznego badania Galanello 2006 pacjenci mogli uczestniczyć w fazie *extension* tego badania trwającego przez kolejne 4 lata.

9.3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z omawianego badania.

Tabela 48.
Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Galanello 2006)

Kryteria	Galanello 2006 (IV C)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku od 2 do 17 lat; • Talasemia beta (<i>major</i>), zależna od transfuzji krwi; • Wcześniejsza terapia deferoxaminą w średniej dawce 20-60 mg/kg/dzień przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania; • Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF) ≥ 1000 ng/ml (potwierdzone w co najmniej 2 badaniach) lub stężenie żelaza w wątrobie (LIC) $\geq 2,5$ mg Fe/g suchej masy, oba parametry mierzone w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia; • Pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna postać WZW typu B lub C (markery: HBeAg, HBsAg lub HBc-IgM, HCVAb+, HCV RNA+); • Poziom transaminazy z ponad pięciokrotnie przekraczający górną granicę normy; • Stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy z podziałem na dwie grupy wiekowe: dzieci (od 2 do < 12 lat) i młodzież (od 12 do 17 lat).

Tabela 49.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (Galanello 2006)

Parametr	Galanello 2006 (IV C)		
	DSX (dzieci 2 - <12 lat)	DSX (młodzież 12 - 17 lat)	DSX (łącznie 2 - 17 lat)
Liczebność pacjentów, N	20	20	40
Wiek, średnia w latach (SD)	6,7 (2,8)	14,1 (1,6)	10,4 (4,4)
Mężczyźni, n (%)	8 (40,0*)	9 (45,0*)	17 (42,5*)
Kobiety, n (%)	12 (60,0*)	11 (55,0*)	23 (57,5*)
Średnie BMI, kg/m² (SD)	16,3 (3,2)	19,6 (2,8)	18 (3,4)
WZW typu C w wywiadzie, n (%)	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (5,0)
Splenektomia, n (%)	0 (0,0)	3 (15,0)	3 (7,5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Łącznie do analizy włączono 40 pacjentów pediatrycznych, których poddano stratyfikacji do dwóch grup wiekowych: od 2 do <12 lat (20 pacjentów) i od 12 do 17 lat (20 pacjentów). Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 10,4 lat. Siedem osób poddanych terapii znajdowało się w przedziale wiekowym między 2. a 5. rokiem życia, trzynastu między 6. a 11. r.ż., szesnastu było w wieku od 12 do 15 lat, pozostałych czterech w przedziale wiekowym 16 – 17 r. ż. Zgodnie ze wskazaniem zamieszczonym w charakterystyce produktu leczniczego wszyscy pacjenci włączeni do badania zostali poddani wcześniejszej terapii deferoxaminą.

Podsumowując, charakterystyki wyjściowe dwóch grup wiekowych w badaniu Galanello 2006 są zbliżone pod względem wymienionych w tabeli parametrów.

9.3.3. Charakterystyka interwencji

We włączonej próbie klinicznej (Galanello 2006) pacjentów poddano stratyfikacji do dwóch grup terapeutycznych ze względu na wiek. Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii deferyazyroksem. Dawka początkowa ocenianego produktu leczniczego wynosiła 10 mg/kg/dzień.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Charakterystyka interwencji (Galanello 2006)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
Galanello 2006 (IV C)	DSX	Tabletka 250 mg do sporządzania zawiesiny doustnej raz dziennie; Dawka początkowa: 10 mg/kg/d; Średnia dawka leku: 11,3 mg/kg/d mediana: 10,3 (zakres 9,1; 17,7)	48 tygodni
		Faza <i>extension</i> : Tabletka 250 mg do sporządzania zawiesiny doustnej raz dziennie; Dawka początkowa: 10 mg/kg/d; Średnia dawka leku: 26,3 mg/kg/d (dzieci) i 27,8 mg/kg/d (młodzież)	Faza <i>extension</i> : 5 lat

Po zakończeniu 9-dniowego okresu skriningu pacjenci przerwali terapię deferoxaminą i rozpoczęli 5-dniowy okres *washout* przed rozpoczęciem 48-tygodniowej terapii deferyazyroksem. Dawka początkowa ocenianego produktu leczniczego wynosiła 10 mg/kg/dzień. Zwiększenie dawki leku mogło nastąpić począwszy od 12 tygodnia leczenia (zakres od 5 mg/kg/d do 30 mg/kg/d) i było dokonywane na podstawie decyzji badacza, w oparciu o przeprowadzane pomiary LIC, SF, surogatów markerów oraz innych parametrów ocenianych w warunkach laboratoryjnych. Ostatecznie 45% pacjentów włączonych do badania przez cały okres trwania terapii stosowało deferyazyroks w dawce 10 mg/kg/dzień, natomiast u 52,5% zwiększono dawkę leku ze względu na brak skuteczności terapii.

Tabletkę 250 mg do sporządzania zawiesiny doustnej rozpuszczano w szklance niegazowanej wody i stosowano raz dziennie rano przed posiłkiem. U 14 pacjentów z grupy wiekowej od 2 do < 12 lat dawkę leku zwiększono do 15 mg/kg/d (9 pacjentów), 20 mg/kg/d (4 pacjentów) i 30 mg/kg/d (1 pacjent). Wśród pozostałych 7 osób będących w przedziale wiekowym od 12 – 17 lat, dawka leku została zwiększona do 20 mg/kg/d. W populacji całkowitej mediana czasu do momentu zwiększenia dawki leku wynosiła 39 tygodni (zakres 15 – 46 tygodni). Średnia dawka leku podawanego w trakcie terapii wynosiła 11,3 mg/kg/d (mediana 10,3; zakres 9,1 – 17,7), natomiast średni czas trwania terapii wynosił 47,1 tygodni (SD 11,4) w młodszej grupie wiekowej i 51,2 (SD 23) tygodnie w starszej subpopulacji biorącej udział w badaniu.

W 4-letniej fazie *extension* modyfikacje dawki o 5 lub 10 mg/kg opierały się na wynikach parametrów bezpieczeństwa (nerkowych i hematologicznych) oraz zachodziły gdy LIC i stężenie ferrytyny wzrastały lub spadały.

9.3.4. Skuteczność kliniczna

We włączonym do przeglądu badaniu (*Galanello 2006*) punktami końcowymi ocenianymi w analizie skuteczności były: stężenie żelaza w wątrobie (LIC) oraz stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF). Pomiaru stężenia żelaza w wątrobie dokonywano przy pomocy magnetycznego susceptometra SQUID (*superconducting quantum intereference device*). Oceny skuteczności dokonano na początku badania, a następnie, co 12 tygodni przez okres trwania terapii.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe analizowane w badaniu *Galanello 2006*.

Tabela 51.
Zestawienie analizowanych punktów końcowych (*Galanello 2006*)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<i>Galanello 2006</i> (IV C)	Stężenie żelaza w wątrobie - LIC	Średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie po 24 i 48 tygodniach terapii względem wartości wyjściowej	Średnia (SD)
	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi -SF	Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 24 i 48 tygodniach terapii względem wartości wyjściowej	Średnia (SD)

Ocenę ww. punktów końcowych przedstawiono dla krótkiego (24 i 48 tygodni) oraz długiego (łącznie 5 lat) okresu obserwacji.

9.3.4.1. Krótki okres obserwacji (24 i 48 tygodni)

9.3.4.1.1 Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)

W analizie skuteczności autorzy próby klinicznej *Galanello 2006* analizowali stężenie żelaza w wątrobie (LIC) przy użyciu nieinwazyjnej metody SQUID po 24 i 48 tygodniach stosowania ocenianej interwencji. Odpowiedź na leczenie była określana na podstawie spadku LIC o > 10% względem wartości wyjściowej w trakcie trwania leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące średnich wartości LIC po 24 i 48 tygodniach w porównaniu do średniej wartości wyjściowej LIC zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po 24 i 48 tyg. leczenia DSX (*Galanello 2006*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Średnia wartość wyjściowa LIC w mg Fe/g dw (SD)*	Średnia wartość LIC w mg Fe/g dw po 24 tyg. terapii DSX (SD)*	Średnia wartość LIC w mg Fe/g dw po 48 tyg. terapii DSX (SD)*
<i>Galanello 2006</i> (IV C)	DSX	24 tyg., 48 tyg.	Dzieci (od 2 do < 12 lat)	20	6,2 (2,5)	6,6 (2,6)	7,9 (2,5)
			Młodzież (od 12 do 17 lat)	20	5,7 (2,2)	5,9 (2,7)	6,4 (2,1)

*Dane zaczerpnięte z abstraktu *Piga 2004*; dw – suchej masy (ang. *dry weight*)

W badaniu *Galanello 2006* średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie w obydwu analizowanych grupach wiekowych, zarówno po 24 jak i po 48 tygodniach terapii deferyzrokssem uległa stopniowemu zwiększeniu względem wartości wyjściowych LIC. Nieznaczne zwiększenie LIC po zastosowanej terapii mogło wynikać z relatywnie późnego zwiększenia dawki początkowej wynoszącej 10 mg/kg w omawianym badaniu. Ponadto dawka 10 mg/kg jest najniższą zalecaną dawką leku dla pacjentów poddawanych częstym transfuzjom krwi, co również można uznać za przyczynę nieznacznego zwiększenia stężenia żelaza w wątrobie po zastosowaniu ocenianej interwencji.

Na podstawie danych zamieszczonych w analizowanym badaniu można wnioskować o związek pomiędzy stężeniem przyjmowanego żelaza w trakcie transfuzji, a wartością LIC.

9.3.4.1.2 Stężenie ferrytyny w surowicy krwi

W badaniu *Galanello 2006* przedstawiono średnie wartości stężenia ferrytyny w surowicy krwi (SF) po 24 i 48 tygodniach stosowania ocenianej interwencji względem wartości wyjściowej SF.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 53.
Średnia wartość SF po 24 i 48 tyg. leczenia DSX względem wartości wyjściowej (*Galanello 2006*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Średnia wartość wyjściowa SF w ng/ml (SD)*	Średnia wartość SF w ng/ml po 24 tyg. terapii DSX (SD)*	Średnia wartość SF w ng/ml po 48 tyg. terapii DSX (SD)*
<i>Galanello 2006 (IV C)</i>	DSX	24 tyg., 48 tyg.	Dzieci (od 2 do <12 lat)	20	2146 (1422)	2435 (2376)	2876 (1063)
			Młodzież (od 12 do 17 lat)	20	1867 (711)	2599 (757)	3016 (1075)

*Dane zaczerpnięte z abstraktu *Piga 2004*

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną talasemią beta po zastosowaniu terapii deferyzrokssem nastąpił wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi niezależnie od wieku pacjentów.

9.3.4.2. Faza *extension* (5-letni okres obserwacji)

9.3.4.2.1 Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)

W analizie skuteczności autorzy fazy *extension* do badania *Galanello 2006* analizowali stężenie żelaza w wątrobie (LIC) łącznie po 5 latach stosowania deferyzroksu.

Szczegółowe dane dotyczące średnich wartości LIC po 5 latach terapii DSX w porównaniu do średniej wartości wyjściowej LIC zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po 5 latach leczenia DSX (Galanello 2006)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Średnia wartość wyjściowa LIC w mg Fe/g dw (SD)*	Średnia wartość LIC w mg Fe/g dw po 5 latach terapii DSX (SD)*
Galanello 2006 (IV C) [^]	DSX	5 lat	Dzieci (od 2 do < 12 lat)	20	6,25 (2,507)	5,46 (3,192)
			Młodzież (od 12 do 17 lat)	20	5,73 (2,185)	4,66 (3,533)

*Dane zaczerpnięte ze strony: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>
dw – suchej masy (ang. *dry weight*)

[^]Faza *extension*

Po 5 latach terapii deferyzroksem (*extension* do badania Galanello 2006) średnia wartość stężenia żelaza w wątrobie w obydwu analizowanych grupach wiekowych uległa zmniejszeniu względem wartości wyjściowych LIC. Średnia zmiana wartości LIC po 5 latach terapii względem wartości wyjściowej LIC wynosiła -0,9 dla dzieci oraz -1,1 dla młodzieży.

9.3.4.2.2 Stężenie ferrytyny w surowicy krwi

W *extension* do badania Galanello 2006 podano wyniki dla średnich stężeń ferrytyny w surowicy krwi (SF) po 18 miesiącach stosowania ocenianej interwencji (łącznie dla 2,5 lat terapii) względem wartości wyjściowej SF.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 55.
Średnia wartość SF po 2,5 latach leczenia DSX względem wartości wyjściowej (Galanello 2006)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Średnia wartość wyjściowa SF w ng/ml (SD)*	Średnia wartość SF w ng/ml po 2,5 latach terapii DSX (SD)*
Galanello 2006 (IV C) [^]	DSX	2,5 lata	Dzieci (od 2 do < 12 lat)	20	2146,3 (1422,53)	2973,7 (1016,39)
			Młodzież (od 12 do 17 lat)	20	1867,5 (711,37)	2707,7 (1107,11)

* Dane zaczerpnięte ze strony: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>

[^]Faza *extension*

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, że w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną talasemią beta po zastosowaniu terapii deferyzroksem przez długi okres (2,5 lata) nastąpił wzrost stężenia ferrytyny w surowicy krwi niezależnie od wieku pacjentów.

9.3.5. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji (DSX) dokonana przez autorów badania Galanello 2006 obejmowała przede wszystkim działania niepożądane (AEs), poważne działania

niepożądane (SAEs) oraz rezygnacje z udziału w badaniu z powodu AEs. W omawianej publikacji analizowane punkty końcowe były odnotowywane co 2 tygodnie przez okres 48 tygodni.

Dodatkowo w badaniu oceniano funkcje wątroby (USG oraz badania laboratoryjne), serca (EKG), słuchu (audiometria), wzroku oraz rozwój fizyczny i seksualny. Funkcje te były analizowane regularnie podczas trwania badania. Rozwój fizyczny i seksualny były oceniane na podstawie: wysokości w pozycji stojącej i siedzącej, szybkości wzrostu, wieku kostnego, wagi oraz skali Tannera.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała także ocenę funkcji nerek w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz poziom białka całkowitego w moczu. Zwiększenie kreatyniny w surowicy krwi powyżej 33% względem wartości wyjściowej (oznaczone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów) było uznawane za znamienne. Klirens kreatyniny oznaczono przy użyciu formuły Schwartz.

W fazie *extension* do powyższego badania oceniano te same punkty końcowe dla 5-letniego okresu leczenia analizowaną interwencją.

W analizie bezpieczeństwa nie oceniano zgonów, z uwagi na brak wystąpienia tego punktu końcowego w ocenianej populacji podczas całego 5-letniego okresu obserwacji.

9.3.5.1. Krótki okres obserwacji (48 tygodni)

9.3.5.1.1 Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu AEs

We włączonym do analizy eksperymencie oceniano liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych DSX (Galanello 2006)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Galanello 2006 (IV C)	DSX	48 tyg.	40	1 (2,5)

Odnotowano jedną rezygnację z terapii po 11 dniach leczenia ocenianą interwencją spowodowaną wystąpieniem wysypki skórnej o umiarkowanym nasileniu.

9.3.5.1.2 Działania niepożądane (AEs)

Autorzy badania Galanello 2006 analizowali częstość pojawienia się działań niepożądanych, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów pediatrycznych włączonych do badania. Nasilenie każdego z działań niepożądanych było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub poważne. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych były odnotowywane jako działania niepożądane jedynie, jeśli wywoływały istotne klinicznie objawy lub wymagały zastosowania leczenia.

Tabela 57.
Działania niepożądane występujące u > 10% pacjentów w badaniu; DSX (Galanello 2006)

Badanie	AEs	Interwencja	Okres obserwacji	n (%)		
				Dzieci N=20	Młodzież N=20	Łącznie dla N=40
Galanello 2006 (IV C)	Gorączka	DSX	48 tygodni	14 (70,0)	9 (45,0)	23 (57,5)
	Kaszel			9 (45,0)	10 (50,0)	19 (47,5)
	Katar			12 (60,0)	6 (30,0)	18 (45)
	Zapalenie gardła			4 (20,0)	10 (50,0)	14 (35)
	Wymioty			9 (45,0)	3 (15,0)	12 (30)
	Ból głowy			4 (20,0)	7 (35,0)	11 (27,5)
	Biegunka			6 (30,0)	4 (20,0)	10 (25)
	Ból brzucha			4 (20)	4 (20)	8 (20)
	Grypa			4 (20)	2 (10)	6 (15)
	Zapalenie ucha			5 (25)	0 (0)	5 (12,5)
	Zapalenie migdałków			3 (15)	2 (10)	5 (12,5)
	Zwiększenie poziomu transaminaz			4 (20)	1 (5)	5 (12,5)

Każdy z pacjentów włączonych do badania doświadczył co najmniej jednego działania niepożądanego. W większości przypadków ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Tylko u 4 pts odnotowano AEs, które uznano za mające związek z terapią deferyzoksem: nudności w stopniu łagodnym (2 pacjentów) oraz wysypka skórna w stopniu umiarkowanym (2 pacjentów).

Podniesiony poziom transaminaz, przekraczający 5-krotnie górną granicę normy (oznaczony na podstawie więcej niż 2 pomiarów przeprowadzonych w trakcie 48 tygodniowej terapii) był powodem przerwania leczenia na czas 7 – 15 dni u 5 pacjentów.

W analizowanej populacji dzieci i młodzieży odnotowano 3 przypadki neutropenii ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ oznaczone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów próbek krwi wykonanych w trakcie trwania terapii): 1 pt w młodszej oraz 2 pts w starszej grupie wiekowej. Jednak żaden z wspomnianych przypadków nie został uznany za mający związek z ocenianą interwencją.

9.3.5.1.3 Poważne działania niepożądane

Autorzy opracowania *Galanello 2006* analizowali również częstość występowania poważnych działań niepożądanych definiowanych jako pojawienie się znaczących z medycznego punktu widzenia stanów śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających interwencji chirurgicznej, przedłużonej hospitalizacji lub będących przyczyną wystąpienia inwalidztwa.

W analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych odnotowano 7 przypadków SAEs, które wystąpiły u 4 pacjentów włączonych do badania tj.: zapalenie trzustki, kamica żółciowa, zapalenie żołądka i jelit, uraz głowy, reakcja po przetoczeniu krwi, usunięcie pęcherzyka żółciowego, tonsillektomia. Wszystkie z powyższych SAEs są typowymi powikłaniami talasemii beta lub przypadkowymi incydentami medycznymi. Żadne z wyżej wymienionych SAEs nie zostało uznane za mające związek z ocenianą interwencją ani za przyczynę rezygnacji pacjentów z badania.

9.3.5.1.4 Wzrost i dojrzałość płciowa pacjentów pediatrycznych

W badaniu *Galanello 2006* autorzy przedstawiają również informacje odnośnie wzrostu i dojrzałości płciowej pacjentów pediatrycznych podczas terapii deferytryksem w czasie 48-tygodniowego okresu obserwacji.

Ocena dojrzałości płciowej przeprowadzona w oparciu o skalę Tannera wskazywała na postępujący prawidłowy wzrost pacjentów podczas trwania badania.

Również zmiany wzrostu, wagi i BMI pacjentów mieściły się w granicy prawidłowych zmian tych parametrów.

9.3.5.2. Faza *extension* (5-letni okres obserwacji)

9.3.5.2.1 Rezygnacja z udziału w badaniu

We włączonym do analizy *extension* do badania *Galanello 2006* oceniano liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wycofania zgody na badanie oraz niezadowolającego efektu terapeutycznego w czasie 5 lat obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia; DSX (Galanello 2006)

Badanie	Powód rezygnacji	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Galanello 2006 (IV C) [^]	Łącznie	DSX	Do 5 lat	40	16 (40,0)
	AEs			40	8 (20,0)
	Wycofanie zgody na badanie			40	7 (17,5)
	Niezadawalający efekt terapeutyczny			40	1 (2,5)

[^]Faza extension

W czasie 5 lat trwania terapii i obserwacji odnotowano łącznie 16 rezygnacji z badania (9 w grupie dzieci i 7 w grupie młodzieży). Z powodu działań niepożądanych z badania zrezygnowało 8 pacjentów (6 dzieci i 2 nastolatków), z czego 2 pts z powodu poważnych działań niepożądanych. 7 osób wycofało swoją zgodę na badanie (3 dzieci i 4 nastolatków). Odnotowano również jedną rezygnację z terapii z uwagi na niezadawalający efekt leczenia w starszej grupie wiekowej.

9.3.5.2.2 Działania niepożądane (AEs)

Autorzy fazy extension badania Galanello 2006 analizowali częstość pojawienia się działań niepożądanych, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów pediatrycznych włączonych do badania. Nasilenie każdego z działań niepożądanych było oceniane jako łagodne, umiarkowane lub poważne. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych były odnotowywane jako działania niepożądane jedynie, jeśli wywoływały istotne klinicznie objawy lub wymagały zastosowania leczenia.

Tabela 59.
Działania niepożądane występujące u > 10% pacjentów w badaniu; DSX (Galanello 2006)^

Badanie	AEs	Interwencja	Okres obserwacji	n (%)		
				Dzieci N = 20	Młodzież N = 20	Łącznie N = 40
Galanello 2006 (IV C)^	Kaszel	DSX	5 lat	18 (90,0)	16 (80,0)	34 (85,0)
	Gorączka			18 (90,0)	16 (80,0)	34 (85,0)
	Katar			17 (85,0)	13 (65,0)	30 (75,0)
	Ból brzucha			15 (75,0)	10 (50,0)	25 (62,5)
	Zapalenie gardła			12 (60,0)	10 (50,0)	22 (55,0)
	Ból głowy			9 (45,0)	12 (60,0)	21 (52,5)
	Wymioty			12 (60,0)	9 (45,0)	21 (52,5)
	Nieżyt żołądka i jelit			10 (50,0)	8 (40,0)	18 (45,0)
	Grypa			7 (35,0)	11 (55,0)	18 (45,0)
	Biegunka			8 (40,0)	9 (45,0)	17 (42,5)
	Ból gardła i krtani			7 (35,0)	9 (45,0)	16 (40,0)*
	Astenia			7 (35,0)	8 (40,0)	15 (37,5)*
	Ból ucha			8 (40,0)	4 (20,0)	12 (30,0)*
	Nudności			2 (10,0)	10 (50,0)	12 (30,0)*
	Ból pleców			3 (15,0)	9 (45,0)	12 (30,0)*
	Zapalenie ucha			9 (45,0)	2 (10,0)	11 (27,5)*
	Zapalenie oskrzeli			5 (25,0)	5 (25,0)	10 (25,0)*
	Zwiększenie poziomu transaminaz			8 (40,0)	2 (10,0)	10 (25,0)*
	Ból w nadbrzuszu			1 (5,0)	8 (20,0)	9 (22,5)*

Badanie	AEs	Interwencja	Okres obserwacji	n (%)		
				Dzieci N = 20	Młodzież N = 20	Łącznie N = 40
	Zapalenie nosogardzieli			6 (30,0)	2 (10,0)	8 (20,0)*
	Zapalenie migdałków			3 (15,0)	5 (25,0)	8 (20,0)*
	Niedobór cynku			3 (15,0)	5 (25,0)	8 (20,0)*
	Ból stawów			5 (25,0)	3 (15,0)	8 (20,0)*
	Zapalenie spojówek			3 (15,0)	4 (20,0)	7 (17,5)*
	Zapalenie jelit			3 (15,0)	4 (20,0)	7 (17,5)*
	Krwawienie z nosa			4 (20,0)	3 (15,0)	7 (17,5)*
	Ból zęba			2 (10,0)	4 (20,0)	6 (15,0)*
	Ospa wietrzna			5 (25,0)	1 (5,0)	6 (15,0)*
	Spadek poziomu witaminy E			2 (10,0)	4 (20,0)	6 (15,0)*
	Kamica pęcherzyka żółciowego			1 (5,0)	4 (20,0)	5 (12,5)*
	Zapalenie gardła i migdałków			1 (5,0)	4 (20,0)	5 (12,5)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Faza *extension*

Każdy z pacjentów włączonych do badania doświadczył co najmniej jednego działania niepożądanego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: kaszel (85%), gorączka (85%) i katar (75%). Roczna częstość odnotowanych AEs nie wzrastała z roku na rok i zwykle była podobna dla obu badanych grup wiekowych.

Podniesiony poziom transaminaz, przekraczający 10-krotnie górną granicę normy (co najmniej w jednej wizycie) był powodem przerwania leczenia na czas 2 tygodni u 2 pacjentów.

W analizowanej populacji dzieci i młodzieży odnotowano 3 przypadki neutropenii ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ oznaczone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów próbek krwi wykonanych w trakcie trwania terapii): 1 pt w młodszej oraz 2 pts w starszej grupie wiekowej. Jednak żaden z wspomnianych przypadków nie został uznany za mający związek z ocenianą interwencją.

9.3.5.2.3 Poważne działania niepożądane (SAEs)

Podczas 5 letniego okresu leczenia i obserwacji w analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych odnotowano łącznie 12 przypadków SAEs (30%), z których 4 wystąpiły wśród dzieci (nieżyt żołądka i jelit, uraz głowy, podwyższony poziom transaminaz oraz krwimocz), natomiast 8 wśród młodzieży (powiększenie śledziony, ból w nadbrzuszu, zapalenie trzustki, ostre zapalenia trzustki, kamica trzustki, miejscowy obrzęk, kolka, kamica pęcherzyka żółciowego (2 pts), nieżyt żołądka i jelit, mononukleozę zakaźną, reakcja po przetoczeniu krwi, podwyższony poziom transaminaz, ból pleców, cysta na jajniku, nagromadzenie płynów biodrowych, usunięcie pęcherzyka żółciowego (2 pts), splenektomia i tonsillektomia). Wszystkie z powyższych SAEs są typowymi powikłaniami talasemii beta lub przypadkowymi incydentami medycznymi. Jedynie podwyższony poziom transaminaz u 1 pts z młodszej grupy wiekowej został uznany za mający związek z ocenianą interwencją. Dwóch pacjentów (1 z młodszej i 1 ze starszej grupy wiekowej) przerwało badanie z powodu wystąpienia SAEs.

9.3.5.2.4 Dojrzałość fizyczna i płciowa pacjentów pediatrycznych

W fazie *extension* badania *Galanello 2006* autorzy przedstawiają również informacje odnośnie wzrostu i dojrzałości płciowej pacjentów pediatrycznych podczas terapii deferyzyrokssem w czasie 5-letniego okresu leczenia i obserwacji.

Ocena dojrzałości płciowej przeprowadzona w oparciu o skalę Tannera wskazywała na postępujący prawidłowy wzrost pacjentów podczas trwania badania.

Rozwój fizyczny przebiegał prawidłowo w obu grupach wiekowych (zmiany wzrostu, wagi i BMI). Prędkość wzrostu była większa u dzieci niż u młodzieży.

9.4. *Aydinok 2012*

9.4.1. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również obserwacyjne badanie retrospektywne *Aydinok 2012*, w którym oceniano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania deferyzyroksu (DSX) w porównaniu do deferoksaminy (DFO) w populacji dzieci w wieku ≤ 5 lat przewlekle obciążonych żelazem. Populacja analizowana w przedstawionym postmarketingowym badaniu, w którym oceniano interwencję w długim okresie obserwacji (od roku do 7 lat praktyki klinicznej) zawiera się w populacji docelowej niniejszego przeglądu systematycznego.

Charakterystykę włączonego do niniejszego przeglądu badania zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Charakterystyka włączonego do analizy badania (Aydinok 2012) [30]

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zaślepienie
Aydinok 2012 (IV C)	Aydinok 2012 [30]	4*	(-)	(-)

*Ośrodki talasemii zlokalizowane na terenie Turcji

9.4.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia przewidywały rekrutację dzieci dowolnej płci w wieku do 5 lat, u których wykonywano ponad 8 transfuzji rocznie, oraz u których niezbędne było zastosowanie terapii chelatującej żelazo (wskazany deferyazyroks lub dereroksamina jako terapia pierwszej linii przez okres co najmniej 12 miesięcy) w oparciu o poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi ($\geq 1000 \mu\text{g/l}$). Z badania wykluczono pacjentów, którzy zmienili leczenie pierwszej linii na inny lek wiążący żelazo lub u których wstrzymano leczenie z jakiegokolwiek powodu (np. transplantacja komórek macierzystych).

Do analizowanego badania spośród 123 dzieci w wieku do 5 lat, które spełniały kryteria włączenia do badania obserwacyjnego włączono łącznie 111 dzieci: 106 z talasemią typu major oraz 5 z anamią sierpowatokrwinkową. W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do omówionych badań.

Tabela 61.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Aydinok 2012) [30]

Parametr	Aydinok 2012 (IV C)	
	DSX	DFO
Liczba pacjentów, N	71	40
Płeć, n (%)	Żeńska	18 (45)
	Męska	22 (55)
Wiek pacjentów w latach, mediana (zakres)	2,6 (1,2 – 5,9)	3,1 (1,3 – 5,9)
Czas od pierwszej transfuzji do chelatacji w latach, mediana (zakres)	1,6 (0,1 – 4,7)	2,2 (0,3 – 5,0)
Czas trwania chelatacji w latach, mediana (zakres)	2,29 (1,0 – 7,0)	2,75 (1,0 – 6,1)
Poziom AST w u/l, mediana (zakres)	35 (9 – 89)	37 (17 – 182)
Poziom ALT w u/l, mediana (zakres)	21 (8 – 178)	37,5 (10 – 200)
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl, mediana (zakres)	0,23 (0,1 – 0,83)	0,3 (0,17 – 0,5)
Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF ($\mu\text{g/l}$), mediana (zakres)	1513 (995 – 3241)	1848 (937 – 3945)

AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALT – aminotransferaza alaninowa

Mediana czasu od pierwszej transfuzji do rozpoczęcia terapii była dłuższa w grupie przyjmującej DFO w porównaniu z pacjentami w grupie DSX (2,2 lata vs 1,6 lat). W konsekwencji tej obserwacji również wyjściowe mediany poziomów AST, ALT i SF były również wyższe u pacjentów w ramieniu DFO w porównaniu z grupą DSX.

9.4.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat zastosowanej w badaniu interwencji.

Tabela 62
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (Aydinok 2012) [30]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podawania leku	Czas trwania leczenia
Aydinok 2012 (IV C)	DSX	Dawka początkowa: 20 mg/kg/d, raz dziennie, 7 dni w tygodniu; Dostosowanie dawki w krokach 5-10 mg/kg/d w zakresie od 0 do 40 mg/kg/d w oparciu o poziom ferrytyny w surowicy i markery bezpieczeństwa	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Co najmniej 12 m-cy Mediana: 2,29 lat Zakres: 1,0 – 7,0 lat dla 183,25 pacjento-lat
	DFO	25-35 mg/kg/d w postaci 8-12h podskórnych infuzji, 5 dni w tygodniu; dawki modyfikowane do 50 mg/kg/d w oparciu o poziomy ferrytyny w surowicy i markery bezpieczeństwa	Podskórne iniekcje	Mediana: 2,75 lat Zakres: 1,0 – 6,1 lat dla 109,33 pacjento-lat

W omawianej publikacji *Aydinok 2012* w obserwacji brało udział łącznie 111 pts, spośród których 71 pts przyjmowało deferyazyroks (DSX), a 40 pts poddano terapii deferoksamina (DFO).

Początkowa dawka deferyazyroksu przyjmowanego codziennie w postaci zawiesiny doustnej wynosiła 20 mg/kg/d, natomiast deferoksamina była podawana w formie podskórnych wlewów trwających 8 - 12h w dawce 25 - 35 mg/kg/d pięć dni w tygodniu. Pacjenci stosowali oba leki przez okres co najmniej 12 miesięcy. Mediana stosowania DSX wynosiła 2,29 lat (zakres od 1 do 7 lat) dla 183,25 pacjento-lat, natomiast mediana leczenia DFO wynosiła 2,75 lat (zakres od 1 do 6,1 lat) dla 109,33 pacjento-lat. Liczba pacjentów w danym okresie terapii ($\geq 1, 2, 3, 4, 5$ lat) była porównywalna pomiędzy grupami terapeutycznymi dla pierwszych czterech lat leczenia. Średnia szybkość zmian żelaza (ILR) przyjmowanego w transfuzjach w trakcie terapii wahała się w zakresie od 0,3 do 0,4 mg/kg/dzień, a średnie wartości hemoglobiny utrzymywały się na poziomie 8,7 - 8,8 g/dl przez lata w obu badanych grupach. Chociaż w czasie kolejnych czterech lat średnia dawka DSX nie zmieniała się znacząco (od 26,2 do 29,4 mg/kg/d; $p=0,34$), obserwowano ciągły wzrost dawki DFO z czasem (od 25,7 do 38,8 mg/kg/d), którego zmiana była istotna statystycznie ($p=0,003$).

9.4.4. Skuteczność kliniczna

We włączonej do przeglądu obserwacji *Aydinok 2012* punktem końcowym w analizie skuteczności było stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF) oceniane względem *baseline* w ostatniej dostępnej obserwacji (2,5 – 5 lat).

Poniżej przedstawiono charakterystykę punktu końcowego analizowanego w badaniu.

Tabela 63.
Punkt końcowy analizowany we włączonym badaniu (*Aydinok 2012*) [30]

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<i>Aydinok 2012</i>	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi -SF	Bezwzględna zmiana stężenia ferrytyny w surowicy krwi w ostatnim dostępnym pomiarze względem wartości wyjściowej	

9.4.4.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi

We włączonym do przeglądu badaniu *Aydinok 2012* wyniki dotyczące stężenia ferrytyny w surowicy krwi zostały przedstawione jako zmiany względem wyjściowej wartości SF w obu grupach terapeutycznych wraz z poziomem istotności p.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat ocenianego punktu końcowego.

Tabela 64.
Zmiana SF w ostatniej dostępnej obserwacji względem wartości wyjściowej DSX vs DFO (*Aydinok 2012*) [30]

Badanie	Interwencja	N	Bezwzględna zmiana SF, względem wartości wyjściowej, ng/ml	Poziom istotności, p
	DSX	71	91	0,5
	DFO	40	385	<0,005

Autorzy obserwacji retrospektywnej *Aydinok 2012* stwierdzają, iż bezwzględna wartość zmiany SF od wartości wyjściowej do ostatniej dostępnej obserwacji w grupie otrzymującej DSX nie była znamienna statystycznie i wynosiła 91 ng/ml. Jednakże znacząco większą zmianę SF względem wartości wyjściowej odnotowano w grupie leczonej DFO (385 ng/ml). Autorzy podają również, że choć w czasie pierwszych 2 lat terapii DSX obserwowano istotny statystycznie wzrost mediany stężenia ferrytyny względem wartości wyjściowej SF, w kolejnych 2 latach otrzymano znormalizowany poziom SF względem *baseline*. Natomiast w czasie pierwszych 3 lat stosowania DFO mediana SF znacząco wzrosła względem wartości wyjściowej, a normalizację tego parametru otrzymano w 4 roku obserwacji. Dodatkowo podano informacje, że w pierwszym roku terapii nie

wykazano istotnej korelacji pomiędzy absolutną zmianą SF względem wartości wyjściowej, a wiekiem pacjentów w obu grupach terapeutycznych.

Ponadto, w badaniu autorzy oceniają jak szybkość zmian żelaza (IRL) oraz dawki DSX wpływają na ww. punkt końcowy. U pacjentów z mniejszym ILR (< 0,3 mg/kg/d) obserwowano spadek w medianie SF względem wartości wyjściowej, a następnie jej stopniowy wzrost w pierwszym roku terapii DSX. Odwrotnie u pacjentów z większym ILR ($\geq 0,3-0,4$ i $\geq 0,4$ mg/kg/d), obserwowano wzrost tego parametru względem wartości wyjściowej SF w pierwszych 2 latach terapii DSX. Nie zaobserwowano jednak korelacji pomiędzy ILR, a medianą zmiany SF względem *baseline* u pacjentów stosujących leczenie DFO. U pacjentów przyjmujących DSX w średnich dawkach powyżej 30 mg/kg/d uzyskano większą redukcję SF w porównaniu z pacjentami leczonymi w dawkach 20-30 mg/kg/d w następnych latach.

Podsumowując, w obserwacji wykazano porównywalną skuteczność DSX vs DFO w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem u pacjentów pediatrycznych w wieku do 5 lat.

9.5. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa dokonana przez autorów badania *Aydinok 2012* obejmowała działania niepożądane (AEs) oraz dojrzałość fizyczną (wzrost i wagę) pacjentów pediatrycznych.

9.5.1. Działania niepożądane

Autorzy badania *Aydinok 2012* analizowali częstość pojawienia się działań niepożądanych, w analizowanej populacji pacjentów.

Tabela 65.
Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły działania niepożądane; DSX vs DFO (*Aydinok 2012*) [30]

Badanie	Działania niepożądane, n (%)	DSX N=71	DFO N=40
<i>Aydinok 2012</i>	ALT >1,5 - ≤5 x ULN	32 (45,0)	16 (40,0)
	ALT >5 x ULN	6 (8,4)	2 (5,0)
	ALT >10 x ULN	1 (1,4)	-
	Poziom stężenia kreatyniny w surowicy >50% wartości wyjściowej	10 (14,0)	2 (5,0)
	Poziom stężenia kreatyniny w surowicy > ULN	3 (4,0)	1 (2,5)
	Wysypka skórna	2 (2,8)	-

ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

We włączonej do analizy obserwacji *Aydinok 2012* wyjściowy poziom ALT w grupie pacjentów stosujących DSX był nieznacznie podwyższony ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$) u 7 pts (9,7%) i umiarkowanie podwyższony ($> 1,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$) u innych 7 pts (9,7%). W grupie DFO wyjściowy poziom ALT był nieznacznie podniesiony u 2 pts (5%), umiarkowanie podniesiony u 8 pts (20%) i znacznie podniesiony ($> 5 \times \text{ULN}$) u 1 pt (2,5%). Częściej obserwowano podniesiony poziom ALT $> 5 \times \text{ULN}$ w grupie poddanej DSX niż w grupie stosującej DFO (8,4% vs 5%). Odnotowano również ALT $> 10 \times \text{ULN}$ u jednego pacjenta w grupie DSX. Stosunkowo do wzrostu poziomu ALT obserwowano również wzrost poziomów AST. Chociaż mediana poziomu stężenia kreatyniny ma tendencję wzrostową w grupie DSX (nieznaczny i nieistotny wzrost), w obu grupach parametr pozostaje w granicach normy podczas trwania obserwacji. Ponadto wszelkie zmiany w poziomie stężenia kreatyniny miały charakter przemijający i powracały do wartości wyjściowych bez potrzeby modyfikacji dawki. Wysypka zaobserwowana u 2 pts w grupie DSX była również przemijająca. W badaniu nie zaobserwowano żadnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ani objawowych reakcji alergicznych.

9.5.2. Wzrost i dojrzałość płciowa pacjentów pediatrycznych

W obserwacji *Aydinok 2012* autorzy przedstawiają również informacje odnośnie dojrzałości fizycznej pacjentów pediatrycznych (wzrost i waga) podczas terapii deferyrokssem i deferyksamina. Zmiany parametrów monitorowano w 3-miesięcznych interwałach czasowych. Parametry te przedstawiono jako wskaźniki standaryzowane (SDS – *standard deviation scores*): h-SDS (*height -SDS*) i w-SDS (*weight-SDS*) w rocznych interwałach. Parametr h-SDS obliczono na podstawie mediany wzrostu względem wieku pacjentów bez talasemii oraz mediany zmiany h-SDS względem wartości wyjściowych dla każdego roku terapii.

Wartości wyjściowe median h-SDS pacjentów w grupie DSX vs DFO wynosiły odpowiednio $-0,28 \pm 1,3$ vs $-0,6 \pm 1,1$ i nie różniły się istotnie pomiędzy grupami ($p=0,39$). Bezwzględne zmiany parametrów h-SDS od wartości wyjściowych przez kolejne lata terapii DSX i DFO nie różniły się znacząco. Mediany wyjściowe dla w-SDS pacjentów w grupach DSX vs DFO wynoszące odpowiednio $-0,36 \pm 0,9$ vs $-0,3 \pm 1,2$ również nie różniły się znacząco pomiędzy grupami terapeutycznymi ($p=0,47$). Mediana w-SDS w obu ramionach była stabilna. Mediany zmian tego parametru względem baseline w 1., 2., 3. i 4. roku terapii wynosiły odpowiednio: $-0,03 \pm 0,7$, $-0,06 \pm 0,6$, $-0,14 \pm 0,7$ i $-0,05 \pm 0,8$ w grupie DSX oraz: $-0,06 \pm 0,6$, $-0,14 \pm 0,8$, $-0,15 \pm 0,8$ i $-0,11 \pm 0,7$ w grupie DFO.

9.6. Jeong 2010

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych, odnaleziono abstrakt konferencyjny *Joeng 2010* [31] oceniający efektywność kliniczną deferyroksu w leczeniu koreańskich dzieci z przewlekłym obciążeniem żelaza w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu niedokrwistości aplastycznej oraz innych typów niedokrwistości wymagających transfuzji.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

A zatem, z uwagi na rzadki charakter choroby autorzy raportu do analizy głównej włączyli także publikacje dostępne w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych. Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż w tego typu doniesieniach niemożliwym jest przeprowadzenie oceny wiarygodności.

Tabela 66.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Jeong 2010) [31]

Badanie	Publikacje	Rodzaj publikacji
Jeong 2010	Jeong 2010 [31]	abstrakt

Na podstawie danych zamieszczonych w abstrakcie Jeong 2010 można wnioskować, iż analizowana próba kliniczna jest badaniem bez grupy kontrolnej oraz najprawdopodobniej bez randomizacji. Analizowana populacja pacjentów, to dzieci z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu takich chorób jak:

- niedokrwistość aplastyczna (40 dzieci);
- inne niedokrwistości (15 dzieci).

Do badania Jeong 2010 włączono 55 dzieci leczonych przez okres 52 tygodniu deferyzrokiem w dawce 20-30 mg/kg/dobę. 52-tygodniowy okres leczenia DSX ukończyło 43 dzieci. Jedynie 8 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu wystąpienia wysyki skórnej oraz utraty z okresu *follow-up*.

Parametry hematologiczne, stężenie ferrytyny w surowicy, ilość transfuzji oraz zaobserwowane działania niepożądane oceniano, co 4 tygodnie. Mediana stężenia ferrytyny w surowicy na początku badania wyniosła 2553 ng/ml (1003~13 002) i już po 12 tygodniach leczenia istotnie zmniejszyła swój poziom jedynie w grupie pacjentów z niedokrwistością aplastyczną (nie odnotowano istotnych zmian w grupie dzieci z innymi typami niedokrwistości). Powyższy wynik dotyczy wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Okres od postawienia pierwotnej diagnozy do momentu włączenia do analizowanej próby klinicznej wyniósł 6,2 (0,7 ~ 24,7) lat.

U 28 pacjentów zaobserwowano wystąpienie 58 działań niepożądanych takich jak: zaburzenia układu pokarmowego, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka skórna oraz łagodny białkomocz. Wszystkie ww. działania niepożądane ustąpiły po przerwaniu leczenia deferyzrokiem.

W analizie *per protocol* liczba wymaganych transfuzji znacznie spadła u wszystkich dzieci otrzymujących leczenie deferyzrokiem ($p = 0,05$).

Autorzy abstraktu Jeong 2010 stwierdzają, iż leczenie deferyzrokiem w dawce 20-30 mg/kg/dobę jest terapią skuteczną oraz dobrze tolerowaną w populacji koreańskich dzieci

z anemią aplastyczną. Celem wykazania skuteczności terapii DSX w przypadku innych typów niedokrwistości, dawka leku powinna zostać zmodyfikowana.

10. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest wykazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest deferyroks stosowany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. W związku z tym, zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Exjade® w analizowanym wskazaniu.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 07 maja 2012 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz *Food and Drug Administration* (FDA).

Liczba pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem jest niska, a choroba uznawana jest za „rzadką”. W dniu 13 marca 2002 r. preparat Exjade® uznano za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach). Należy, zatem podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

10.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem deferyroksu.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [2], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [3] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [4].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie

produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego PSUR.

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji, (badania obserwacyjne) w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniach EPAR (EMA) [5], a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [6].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest deferyzyroks podawany w postaci zawiesiny doustnej.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano czułą strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

Z uwagi na rzadki charakter choroby, większość dostępnych danych wejściowych dotyczy całkowitej populacji pacjentów, w której deferyzyroks może być stosowany (tj. zarówno populacja pediatryczna, jak i populacja pacjentów dorosłych powyżej 18 r.ż.).

10.3. Wybór uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Exjade® [6], jak również informacji zawartych na stronach: *European Medicines Agency* [5] wyodrębniono działania niepożądane potencjalnie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu Exjade®.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości ich występowania, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 67.
Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgodnie z ChPL dla produktu Exjade®[6]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	▪ Pancytopenia*					+
	▪ Małopłytkowość*					
Zaburzenia układu immunologicznego	▪ Reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy)*					+
Zaburzenia psychiczne	▪ Niepokój			+		
	▪ Zaburzenia snu					
Zaburzenia układu nerwowego	▪ Ból głowy		+			
	▪ Zawroty głowy			+		
Zaburzenia oka	▪ Wczesna zaćma			+		
	▪ Zwrodnienie płamki					
Zaburzenie ucha i błędnika	▪ Utrata słuchu			+		
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	▪ Ból gardła i krtani			+		
Zaburzenia żołądka i jelit	▪ Biegunka		+			
	▪ Zaparcie					
	▪ Wymioty					
	▪ Nudności					
Zaburzenia żołądka i jelit	▪ Ból brzucha					
	▪ Rozdęcia brzucha					
	▪ Niestrawność					
	▪ Krwawienie z przewodu pokarmowego					
Zaburzenia żołądka i jelit	▪ Owrzodzenie żołądka (w tym liczne wrzody)			+		
	▪ Owrzodzenie dwunastnicy					
	▪ Zapalenie żołądka					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	▪ Zapalenie przełyku				+	
	▪ Zwiększenie aktywności aminotransferaz		+			
	▪ Zapalenie wątroby			+		
	▪ Kamica żółciowa					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	▪ Niewydolność wątroby*					+
	▪ Wysypka, świąd		+			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	▪ Zaburzenia pigmentacji			+		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń* ▪ Pokrzywka* ▪ Rumień wielopostaciowy* ▪ Łysienie* 					+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi 	+				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Białkomocz 		+			
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tubulopatia nerkowa (nabyty zespół Fanconiego) ▪ Cukromocz 			+		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ostra niewydolność nerek* ▪ Kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek* 					+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gorączka ▪ Obrzęk ▪ Zmęczenie 			+		

* Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Informacje o nich pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych, w których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na działanie danego produktu leczniczego.

Na podstawie powyższej tabeli, można stwierdzić, iż u osób przyjmujących deferyazyroks bardzo często ($\geq 1/10$) obserwuje się zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. Wśród częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych wymienione zostały: bóle głowy, biegunki, zaparcia, wymioty, nudności, bóle brzucha, rozdęcia brzucha, niestrawności, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypki, świąd, białkomocz.

Podsumowując, zgodnie z ChPL preparatu Exjade® do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia deferyazyroksem w populacji ogółem (osoby dorosłe i dzieci) należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u około 26% pacjentów) oraz wysypka skórna (u około 7% pacjentów). Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Wyżej wymienione działania niepożądane są zależne od dawki, głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Istotnym jest fakt, iż w czasie badań klinicznych, u 36% pacjentów stężenie kreatyniny w surowicy zwiększyło się o $> 33\%$ w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach, czasami przekraczając górną granicę normy i również było zależne od dawki. U około dwóch trzecich z tych pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy $> 33\%$ względem wartości wyjściowych, zwiększenie stężenia zmniejszało się do wartości mniejszej niż 33%, bez dostosowywania dawki. Pozostała jedna trzecia pacjentów nie zawsze reagowała na zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu dawki obserwowano jedynie stabilizację stężenia kreatyniny w surowicy.

U około 2% pacjentów zgłaszano występowanie kamieni żółciowych i związanych z nimi zaburzeń dróg żółciowych. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych zgłaszano, jako działanie niepożądane również u 2% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferaz przekraczające 10 razy górną granicę normy, sugerujące zapalenie wątroby, występowało niezbyt często (0,3%).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Exjade® niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę). Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta talasemią leczonych produktem leczniczym Exjade®.

Dodatkowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego Exjade® [6] zamieszczono informacje dotyczące obserwowanych działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których częstość występowania określono, jako nieznaną. Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą: pancytopenia, małopłytkowość, reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), niewydolność wątroby, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, łysienie, ostra niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych deferazyroksem zgłaszano ww. przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby.

Zgodnie z ChPL, preparat Exjade® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na deferazyroks lub którykolwiek składnik preparatu lub u osób z klirensiem kreatyniny (miara zdolności nerek do usuwania kreatyniny z krwi) poniżej 60 ml na minutę. Nie należy też stosować go w połączeniu z innymi chelatorami żelaza. Bardzo istotną kwestią jest, zatem kontrolowanie (zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak również regularnie podczas leczenia) czynności nerek i wątroby za pomocą badań krwi. Jeżeli u pacjenta pojawi się zaburzenia czynności nerek lub wątroby, należy ograniczyć dawkę leku lub przerwać leczenie. Nie zaleca się podawania deferazyroksu pacjentom z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie badano jego stosowania w tej grupie.

Należy podkreślić fakt, iż informacje przedstawione na stronach FDA, EMA czy URPL są również zawarte w aktualnym PSUR, stanowiącym najpełniejsze, najbardziej aktualne oraz zbiorcze zestawienie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu (Exjade®). Firma Zlecająca nie udostępniła jednak aktualnego PSUR autorom niniejszego raportu.

Po przeszukaniu informacji na stronach FDA, EMA czy URPL nie odnaleziono dodatkowych informacji zmieniających profil bezpieczeństwa zaprezentowany w aktualnej ChPL dla preparatu Exjade®.

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych dla populacji ogółem (wyniki przedstawione łącznie dla populacji dorosłych oraz dzieci) pochodzących z badań przeprowadzonych na jak największej populacji pacjentów oraz w jak

najdłuższym horyzoncie czasowym (badania *extension*, badania postmarketingowe czy obserwacyjne, badania wtórne) niosących istotne wnioski z zakresu oceny występujących działań niepożądanych.

Badania te ze względu na brak wyników dla populacji pediatrycznej, nie zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego raportu. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono, zatem:

4. Badania RCT z grupą kontrolną przedstawiające ocenę bezpieczeństwa DSX z DFO w populacji ogółem (tj. dzieci i dorosłych):

- *Cappellini 2006* [7, 8];
- *Vichinsky 2006* [9, 10];
- *NCT 00110617* [12, 13].

5. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o badania inne niż randomizowane próby kliniczne (badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne):

- *EPIC* [14]
- *NCT 00235391* [15, 16];
- *Cappellini 2006a* [17];
- *Piga 2007, Piga 2008* [18, 20].

6. Analiza profilu bezpieczeństwa w oparciu o opisy przypadków (*case reports*):

- *Bauters 2010* [21];
- *Endo 2010* [22];
- *Even-Or 2009* [23];
- *Rheault 2011* [24].

10.4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa deferazyroksu na podstawie badań RCT w populacji łącznej: dzieci i dorosłych

10.4.1. *Cappellini 2006* wraz z fazą *extension* [7, 8]

Eksperyment *Cappellini 2006* (podtyp II A) bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferazyroksu z deferoxaminą w terapii przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu talasemii beta. Jest to wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie (*open-label*) badanie typu *non-inferiority*.

Szczegółowe informacje odnośnie publikacji do badania, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteriów włączenia/wykluczenia z eksperymentu oraz zastosowanych interwencji, znajdują się w rozdziale 6, gdzie skupiono uwagę wyłącznie na danych dotyczących populacji dzieci od 2 do < 16 r.ż.

Analiza bezpieczeństwa dla populacji łącznej tj. dzieci i dorosłych w badaniu *Cappellini 2006* została przeprowadzona w oparciu o częstość wystąpienia odchyień w parametrach laboratoryjnych, działań niepożądanych, zgonów oraz rezygnacji pacjentów z badania zarówno w krótkim (52 tyg.), jak i długim (do 5 lat – faza *extension*) okresie leczenia i obserwacji.

10.4.1.1. Odchylenia w parametrach laboratoryjnych

W eksperymencie *Cappellini 2006* u 38% pacjentów stosujących DSX w okresie 52 tyg. wystąpił łagodny, zależny od dawki wzrost stężenia kreatyniny w osoczu, głównie u chorych przyjmujących dawkę 20 oraz 30 mg/kg, u których odnotowano największy spadek LIC oraz SF. Wzrost ten zazwyczaj miał charakter przejściowy i zwykle mieścił się w granicach normy, a nigdy nie przekraczał dwukrotnie górnej granicy normy. W grupie DFO odnotowano podobny wzrost wartości stężenia kreatyniny w osoczu u 14% osób poddanych terapii. W czasie trwania badania (52 tyg.) u 2 pacjentów z grupy DSX poziom ALT przekroczył ponad dwukrotnie górną granicę normy, co uznane zostało przez badacza za związane ze stosowaną terapią. W jednym przypadku podwyższone wartości ALT utrzymywały się przez 4 miesiące po zaprzestaniu stosowania leku.

Podczas fazy *extension* badania *Cappellini 2006* zarówno u pacjentów z grupy DSX, jak i kohorty *crossover* mediana stężenia kreatyniny utrzymywała się na poziomie w zakresie normy, a obserwowane wzrosty stężenia tego parametru miały charakter łagodny i nieprogressywny. U 26 pacjentów (8,8%) w ramieniu DSX oraz u 11 chorych (4,2%) w kohorcie *crossover* odnotowano dwa następujące po sobie wzrosty stężenia kreatyniny zarówno > 33% powyżej wartości na rozpoczęciu terapii deferyrokssem, jak i powyżej górnej granicy normy. W następstwie tych wzrostów u 3 pacjentów w grupie DSX i u 1 pacjenta w grupie *crossover* zmodyfikowano dawki DSX, podczas gdy 4 pacjentów z grupy DSX tymczasowo przerwało terapię. Jednak należy zauważyć, iż wzrost stężenia kreatyniny w żadnym przypadku nie doprowadził do rezygnacji z badania. Średni poziom stężenia ALT był nieznacznie podwyższony podczas pierwszych 2 lat leczenia deferyrokssem, natomiast w późniejszym okresie odnotowano malejący trend w obu kohortach. U 3 chorych (1,0%) w grupie DSX oraz u 2 chorych (0,8%) w grupie *crossover* obserwowano dwa następujące po sobie wzrosty stężenia ALT ponad 10-krotnie przewyższające górną granicę normy. Przy czym u 4 z tych pacjentów poziom ALT był podwyższony w zakresie od powyżej górnej granicy normy do ≤ 5-krotnego przekroczenia górnej granicy normy. W kohorcie DSX 1 pacjent zrezygnował z leczenia, a inny pacjent tymczasowo przerwał terapię (po dwóch następujących po sobie wzrostach stężenia ALT ≥ 10 x ULN). U 1 pt z grupy *crossover* odnotowano progresywny charakter wzrostu poziomu ALT. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano wzrostu stężenia AST > 10 x ULN (w dwóch kolejnych wizytach).

10.4.1.2. Działania niepożądane ogółem

Autorzy badania *Cappellini 2006* analizowali częstość pojawienia się działań niepożądanych w krótkim i długim okresie obserwacji i leczenia. Terapia DSX była w większości dobrze tolerowana. Do najczęstszych AEs związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji w okresie 52 tygodni zaliczono: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u 15,2% pacjentów): ból brzucha, nudności, wymioty,

biegunka; a także wysypkę skórą (10,8%). Ze względu na brak wyników dla grupy kontrolnej, a także danych liczbowych, niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

U 8 pacjentów stosujących DSX i 7 z grupy DFO odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z narządem słuchu (głuchota, głuchota neurosensoryczna, niedosłuch), z czego odpowiednio 1 oraz 5 przypadków uznano za związane ze stosowaną terapią w krótkim okresie. U 2 pacjentów z grupy DSX i 5 z grupy DFO zaobserwowane zostały w trakcie leczenia działania niepożądane związane z narządem wzroku (zaćma, zmętnienie soczewki), za związane z terapią uznano odpowiednio 1 i 4 przypadki. Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego wystąpiły u 5,1% pacjentów z grupy stosującej DSX i 6,9% z grupy kontrolnej. Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów, u których dokonano analizy bezpieczeństwa, niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń statystycznych. W żadnej z grup nie odnotowano przypadków agranulocytozy związanej z leczeniem.

Podczas 5-letniego okresu leczenia i obserwacji najczęściej odnotowywano takie działania niepożądane związane z zastosowaną terapią, jak: podwyższony poziom kreatyniny we krwi (62 AEs, 11,2%), ból brzucha/nadbrzusza (50 AEs, 9%), nudności (41 AEs, 7,4%), wysypka (36 AEs, 6,5%), wymioty (35 AEs, 6,3%) oraz biegunka (28 AEs, 5%). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe przypuszczalnie związane z zastosowanym leczeniem deferyrokssem obserwowano prawie dwukrotnie częściej u pacjentów w wieku ≥ 16 lat niż u pacjentów w wieku < 6 lat. W większości AEs były łagodne lub umiarkowane i miały charakter przemijający. Zwykle częstości AEs malały po pierwszym roku terapii DSX w obu analizowanych kohortach. Chociaż częstości ww. działań niepożądanych, które prawdopodobnie były związane z zastosowaną terapią DSX, były wyższe u pacjentów stosujących lek w dawce 25 do < 35 mg/kg/d (136 AEs, 39,4%) w porównaniu z pacjentami stosującymi lek w dawce od 15 do < 25 mg/kg/d (118 AEs, 31,1%) lub < 15 mg/kg/d (101 AEs, 29,4%), u 66 pts stosujących DSX w dawce ≥ 35 mg/kg/d (13 AEs, 19,7%) nie odnotowywano znaczącego wzrostu częstości tych AEs.

10.4.1.3. Poważne działania niepożądane

W próbie klinicznej *Cappellini 2006* poważne działania niepożądane (SAEs) odnotowano u 0,7% pacjentów z grupy DSX oraz 1,0% w grupie kontrolnej podczas 52-tygodniowego okresu leczenia i obserwacji. Z powodu braku informacji na temat ilości pacjentów, których poddano analizie bezpieczeństwa, nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

Podczas fazy *extension* wyżej opisywanego badania (łącznie do 5 lat leczenia) u 163 pacjentów (29,4%) odnotowano SAEs, niezależnie od związku z zastosowaną terapią: DSX: 102 pts (34,5%) vs *crossover*: 61 pts (23,6%). Do najczęstszych poważnych AEs odnotowanych w długim horyzoncie czasowym można było zaliczyć: gorączkę (16 SAEs, 2,9%), hipersplenizm (14 SAEs, 2,5%), kamica żółciowa (13 SAEs, 2,3%) oraz ból brzucha (13 SAEs, 2,3%). SAEs, które w ocenie badacza były związane z zastosowaną terapią DSX, odnotowano u 26 pts (4,7%): DSX - 18 pts vs *crossover* - 8 pts.

10.4.1.4. Zgony

W próbie klinicznej *Cappellini 2006* w grupie deferyroksu odnotowano jeden nagły przypadek zgonu z niewyjaśnionych przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie. W grupie deferoksaminy wystąpiły natomiast 3 przypadki zgonu z powodu: wewnątrzkomorowego zakrzepu, posocznicy oraz drgawek.

Podczas 5-letniego okresu obserwacji (faza *extension*) odnotowano łącznie 5 przypadków zgonu: 3 zgony (2 pts dorosłych i 1 dziecko) w grupie DSX oraz 2 zgony (jedynie dorośli) w grupie *crossover*.

Żaden z powyższych przypadków zgonów odnotowanych zarówno w *core phase* jak i fazie *extension* badania *Cappellini 2006* nie został określony jako związany z zastosowanym leczeniem w ocenie niezależnego organu monitorującego.

10.4.1.5. Rezygnacja z udziału w badaniu

W obserwacji *Cappellini 2006* analizowano częstość rezygnacji z udziału w badaniu w krótkim oraz w długim okresie leczenia i obserwacji. Ogółem podczas 52 tyg. *core phase* uwzględniono takie powody jak: zgony, działania niepożądane, naruszenie protokołu oraz wycofanie zgody.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy w okresie 52 tygodni.

Tabela 68.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu po 12 miesiącach obserwacji; DSX vs DFO (*Cappellini 2006*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
<i>Cappellini 2006 (II A)</i>	DSX	12 msc.	296	17 (5,7)	1,41 (0,62; 3,30)
	DFO		290	12 (4,1)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony w oparciu o dane z badania *Cappellini 2006* iloraz szans wynosi 1,41 (95% CI: 0,62; 3,30) i nie wykazał znamienności statystycznej.

Dodatkowo autorzy powyższego eksperymentu zamieścili w publikacji *Cappellini 2006* informacje, iż z powodu wycofania zgody utracono z grupy DSX i DFO odpowiednio: 7 i 6 pacjentów, z powodu naruszenia protokołu badania – po 2, z powodu działań niepożądanych – 7 i 1, na skutek zgonu – 1 i 3.

Poniżej w tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w długim okresie obserwacji (do 5 lat) z podziałem na pacjentów dorosłych i pediatrycznych.

Tabela 69.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu do 5 lat obserwacji; DSX vs crossover (Cappellini 2006)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Dorośli, n (%)	Dzieci, n (%)
Cappellini 2006 (II A)	DSX	do 5 lat	296	69 (48,3)	46 (30,1)
	Crossover		259	51 (36,7)	18 (15,0)

Analizując rezygnacje pacjentów z badania podczas długiego okresu obserwacji (do 5 lat) w badaniu przedstawiono, iż 184 pts (33,2%) nie ukończyło badania: 115 pts w grupie DSX (60 pts dorosłych, 48,3% vs 46 dzieci, 30,1%) oraz 69 pts w grupie *crossover* (51 dorosłych, 36,7% vs 18 dzieci, 15%).

Wśród powodów rezygnacji z udziału w badaniu w fazie *extension* można wyróżnić łącznie dla obydwu grup terapeutycznych (DSX i *crossover*): działania niepożądane (43 pts, 7,7%), nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych (9 pts, 1,6%), nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych (1 pt, 0,2%), niezadowalający efekt terapeutyczny (26 pts, 4,7%), naruszenie protokołu (2 pts, 0,4%), wycofanie zgody na badanie (62 pts, 11,2%), utrata z okresu *follow-up* (1 pt, 0,2%), problemy administracyjne (2 pts, 0,4%), zgon (5 pts, 0,9%), przerwanie terapii na końcu badania *core phase* (32 pts, 5,8%) oraz przerwanie terapii na końcu fazy *extension* (1 pt, 0,2%).

10.4.2. Vichinsky 2006 wraz z fazą *extension* [9, 10]

Badanie *Vichinsky 2006* (podtyp II A) bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferyroksu i deferoksaminy w terapii pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej. Włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa badanie jest randomizowanym, wielośrodowym eksperymentem, który przeprowadzono dla 1-rocznego okresu leczenia i obserwacji (*Vichinsky 2006*), który następnie wydłużono na kolejne 4 lata (*Vichinsky 2006-extension*).

Szczegółowe informacje odnośnie publikacji do badania, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteriów włączenia/wykluczenia z eksperymentu oraz zastosowanych interwencji, znajdują się w rozdziale 7, gdzie skupiono uwagę wyłącznie na danych dotyczących populacji dzieci od 2 do < 16 r.ż.

We włączonym do analizy badaniu *Vichinsky 2006* analiza bezpieczeństwa obejmowała częstość występowania działań niepożądanych ogółem oraz w stopniu poważnym. Ponadto uwzględniono rezygnację pacjentów z badania ogółem i z powodu działań niepożądanych oraz zgony. Ocena parametrów laboratoryjnych była dokonywana w każdym miesiącu trwania terapii. Ocena rozwoju fizycznego, EKG, badania audiometryczne i oftalmologiczne były wykonywane na początku badania w 12, 24, 36 i 52 tygodniu terapii. W populacji pacjentów poniżej 16. roku życia dodatkowo przeprowadzano ocenę dojrzałości fizycznej i płciowej, którą przedstawiono w rozdziale 7.5 i 7.6.

Wszystkie punkty końcowe oceniono zarówno w krótkim (52 tyg.), jak i długim (do 5 lat) okresie obserwacji.

10.4.2.1. Poważne działania niepożądane

W badaniu *Vichinsky 2006* podano informacje na temat odsetka pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane.

Szczegółowe informacje odnośnie SAEs ocenionych dla krótkiego i długiego okresu obserwacji zamieszczono w poniżej.

Tabela 70.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane po 52 tyg. i do 5 lat terapii; DSX vs DFO/crossover (*Vichinsky 2006*, *Vichinsky 2006-extension*) [9, 10]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Vichinsky 2006 (II A)</i>	DSX	52 tyg.	132	61* (46,2)
	DFO		63	27* (42,9)
	DSX	do 5 lat^^	132	97 (73,48)
	Crossover^		53	34 (64,15)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Kohorta crossover obejmowała pacjentów, którzy przez pierwszy rok otrzymywali terapię DFO, a następnie w fazie *extension* zmienili leczenie na DSX;

^^Faza *extension*

W analizowanej populacji pacjentów odsetek osób, u których wystąpiły poważne działania niepożądane był nieznacznie wyższy w grupie DSX (46,2%) w porównaniu do tego odsetka w grupie DFO (42,9%) po 52 tyg. terapii.

W poniższej tabeli zamieszczono iloraz szans obliczony dla ocenianego w 52-tygodniowym okresie obserwacji punktu końcowego.

Tabela 71.
Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (*Vichinsky 2006*)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
<i>Vichinsky 2006 (II A)</i>	DSX	52 tygodnie	1,15 (0,60; 2,20)
	DFO		

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,15 (95% CI: 0,60; 2,20) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W długim horyzoncie czasowym 131 pts ogółem (70,8%) doświadczyło SAEs. Odsetek pacjentów otrzymujących ciągle DSX, u których wystąpiły SAEs wynosił 73,5% w porównaniu z 64,2% pts z SAEs, którzy przeszli w fazie *extension* z leczenia DFO na leczenie DSX (*crossover*).

Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych, które wystąpiły w długim horyzoncie czasowym (do 5 lat terapii) należały: anemia sierpowatokrwinkowa z przełomem (36,2%, 67 pts)

i gorączka (18,4%, 34 pts). Ponadto wystąpiły również ból brzucha (10,61% vs 7,55%), zapalenie płuc (9,85% vs 5,66%), wymioty (5,30% vs 9,43%), ból pleców (4,55% vs 9,43%), ból w klatce piersiowej (6,06% vs 7,55%), ostry zespół piersiowy (3,79% vs 5,66%), ból kończyn (4,55% vs 5,66%), ból głowy (5,30% vs 3,77%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,27% vs 5,66%) oraz niezbyt żołądka i jelit (1,52% vs 5,66%), odpowiednio dla grup DSX vs kohorta crossover [13].

Terapia DSX była przerwana na stałe u 12 pts, u których wystąpiły poważne działania niepożądane. 9 pts (4,9%) doświadczyło 17 SAEs, które w ocenie badacza mogły być związane z leczeniem deferyazyroksem (m.in. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, anemia sierpowata krwinkowa z przełomem, podwyższony poziom ALT i AST).

10.4.2.2. Działania niepożądane

We włączonym do analizy badaniu klinicznym *Vichinsky 2006* oraz *Vichinsky 2006-extension* zamieszczono dane na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (AEs) w okresie leczenia do 52 tygodni oraz do 5 lat. Poniższe dane przedstawione dla okresu leczenia do 5 lat są istotne w celu ukazania profilu bezpieczeństwa w długim horyzoncie czasowym.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (>10% pacjentów) odnotowane w krótkim i długim okresie obserwacji zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 72.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (> 10% pts w jednej z grup) po 52 tyg. i do 5 lat terapii; DSX vs DFO/crossover (*Vichinsky 2006*) [9, 10]

Badanie	Działania niepożądane	Okres obserwacji: 52 tyg.; n (%)		Okres obserwacji: do 5 lat [^] ; n (%)	
		DSX N=132	DFO N=63	DSX N=132	Crossover N=53
Vichinsky 2006 [^] (II A)	Ogółem	bd	bd	131 (99,2)	49 (92,5)
	Anemia sierpowata z przełomem	44 (33,3)	20 (31,7)	66 (50,0)	25 (47,2)
	Kaszel	18 (13,6)	13 (20,6)	36 (27,3)	14 (26,4)
	Gorączka	28 (21,2)	11 (17,5)	56 (42,4)	27 (50,9)
	Ból gardła i krtani	19 (14,4)	6 (9,5)	bd	bd
	Zapalenie nosogardła	18 (13,6)	13 (20,6)	37 (28,0)	16 (30,2)
	Infekcje wirusowe	6 (4,5)	7 (11,1)	12 (9,1)	1 (1,9)
	Infekcja górnych dróg oddechowych	24 (18,2)	12 (19,0)	45 (34,1)	20 (37,7)
	Ból w klatce piersiowej	12 (9,1)	8 (12,7)	26 (19,7)	17 (32,1)
	Ból brzucha	37 (28,0)	9 (14,3)	38 (28,8)	16 (30,2)
	Nudności	30 (22,7)	7 (11,1)	53 (40,2)	19 (35,8)
	Wymioty	28 (21,2)	10 (15,9)	48 (36,4)	18 (34,0)

Badanie	Działania niepożądane	Okres obserwacji: 52 tyg.; n (%)		Okres obserwacji: do 5 lat [^] ; n (%)	
		DSX N=132	DFO N=63	DSX N=132	Crossover N=53
	Biegunka	26 (19,7)	3 (4,8)	40 (30,3)	19 (35,8)
	Zaparcia	13 (9,8)	9 (14,3)	28 (21,2)	8 (15,1)
	Ból głowy	████████	██████	63 (47,7)	31 (58,5)
	Ból stawów	20 (15,2)	9 (14,3)	37 (28,0)	14 (26,4)
	Ból pleców	24 (18,2)	4 (5,9)	49 (37,1)	18 (34,0)
	Bóle kończyn	19 (14,4)	8 (12,7)	41 (31,1)	14 (26,4)
	Wysypka	18 (13,6)	3 (4,8)	21 (15,9)	9 (17,0)
	Ból gardła	bd	bd	40 (30,3)	15 (28,3)
	Ból w nadbrzuszu	bd	bd	28 (21,2)	15 (28,3)
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	bd	bd	22 (16,7)	9 (17,0)
	Zmęczenie	bd	bd	22 (16,7)	7 (13,2)
	Ból	bd	bd	20 (15,2)	7 (13,2)
	Zakażenie układu moczowego	bd	bd	22 (16,7)	4 (7,5)
	Zawroty głowy	bd	bd	17 (12,9)	7 (13,2)
	Zapalenie zatok	bd	bd	17 (12,9)	5 (9,4)
	Duszność	bd	bd	15 (11,4)	6 (11,3)
	Bóle mięśniowo-szkieletowe	bd	bd	12 (9,1)	9 (17,0)
	Influenza	bd	bd	15 (11,4)	5 (9,4)
	Zapalenie płuc	bd	bd	14 (10,6)	6 (11,3)
	Nieżyt żołądka i jelit	bd	bd	14 (10,6)	5 (9,4)
	Obrzęk obwodowy	bd	bd	15 (11,4)	4 (7,5)
	Świąd	bd	bd	16 (12,1)	3 (5,7)
	Żółtaczka oka	bd	bd	11 (8,3)	6 (11,3)

bd – brak danych;

[^]Wraz z danymi dla fazy *extension*

Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych w obydwu grupach terapeutycznych w krótkim okresie obserwacji odnotowano: ból głowy oraz ból brzucha (mniejszy odsetek w grupie komparatora). W grupie deferazyroksu znacznie częściej występowały AEs tj. ból

brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ból pleców oraz wysypka skórna. W grupie deferoxaminy częściej odnotowywano przypadki: kaszlu, zapalenia nosogardzieli oraz infekcje wirusowe.

Poniżej zamieszczono obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego w krótkim okresie obserwacji.

Tabela 73.
Iloraz szans wystąpienia pozostałych działań niepożądanych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO
(Vichinsky 2006) [9]

Badanie	Działanie niepożądane	OR (95% CI)
Vichinsky 2006 (II A)	Anemia sierpowatokrwinkowa z przełomem	1,08 (0,54; 2,17)
	Kaszel	0,61 (0,26; 1,46)
	Gorączka	1,27 (0,56; 3,06)
	Ból gardła i krtani	1,60 (0,57; 5,15)
	Zapalenie nosogardła	0,61 (0,26; 1,46)
	Infekcje wirusowe	0,39 (0,10; 1,40)
	Infekcja górnych dróg oddechowych	0,94 (0,41; 2,25)
	Ból w klatce piersiowej	0,69 (0,24; 2,06)
	Ból brzucha	2,34 (1,01; 5,91)
	Mdłości	2,35 (0,93; 6,74)
	Wymioty	1,43 (0,61; 3,54)
	Biegunka	4,91 (1,40; 26,21)
	Zaparcia	0,66 (0,24; 1,85)
	Ból głowy	██████████
	Ból stawów	1,07 (0,43; 2,86)
	Ból pleców	3,28 (1,05; 13,55)
	Bóle kończyn	1,16 (0,45; 3,25)
Wysypka	3,16 (0,87; 17,31)	

Obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans jedynie w przypadku bólu brzucha, biegunki i bólu pleców wykazują znamienność statystyczną na niekorzyść ocenianej interwencji. Obliczone dodatkowo parametry NNH w przypadku wyżej wymienionych działań niepożądanych wynosiły odpowiednio dla bólu brzucha, biegunki i bólu pleców 8 (95% CI: 5; 95), 7 (95% CI: 5; 20) i 9 (95% CI 5; 66) co oznacza, iż lecząc odpowiednio 8, 7 i 9 pacjentów deferazyroksem zamiast deferoxaminy przez okres 52 tygodni należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu brzucha, biegunki i bólu pleców.

W okresie obserwacji i leczenia do 5 lat (długi horyzont czasowy) najczęściej (> 40% pts ogółem) występowały: ból głowy (50,8%, 94 pts), anemia sierpowatokrwinkowa z przełomem (49,2%, 91 pts) oraz gorączka (44,9%, 83 pts). Autorzy eksperymentu prowadzonego w fazie *extension* podają dodatkowo, iż 64 pts (34,6%) wymagało hospitalizacji wskutek anemii sierpowatokrwinkowej z przełomem.

Odnotowane działania niepożądane, które w ocenie badacza mogły być związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 93 pts (50,3%). Wśród najczęstszych AEs przypuszczalnie związanych z terapią DSX można wymienić: nudności (14,6%), biegunkę (10,8%), podwyższony poziom kreatyniny (5,9%), wymioty (5,4%) oraz ból brzucha (4,9%), z których większość miała charakter łagodny do umiarkowanego i przemijający (częstość malała po pierwszym roku terapii) [11].

10.4.2.3. Rezygnacja z badania ogółem

W badaniu *Vichinsky 2006* autorzy przedstawili liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ogółem zarówno dla rocznego, jak również 5-letniego okresu obserwacji (faza *extension*).

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy w krótkim (52 tyg.) oraz długim (do 5 lat) okresie obserwacji i leczenia.

Tabela 74.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ogółem po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (*Vichinsky 2006*) [9]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Vichinsky 2006 (II A)</i>	DSX	52 tyg.	132	15* (11,4)
	DFO		63	7* (11,1)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania był zbliżony w obu analizowanych grupach terapeutycznych dla odpowiedniego okresu obserwacji (ok.11% - 52 tyg. oraz ok. 66% - do 5 lat).

W krótkim okresie obserwacji powodem rezygnacji z udziału w badaniu były: działania niepożądane, utrata z okresu *follow-up* (2 pts z grupy DSX oraz 1 pt z grupy DFO), wycofanie zgody (6 pts z grupy DSX oraz 1 pt z grupy DFO) oraz naruszenie protokołu (3 pts z grupy DFO nie zastosowały się do zaleceń terapii).

W poniższej tabeli przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans w krótkim okresie obserwacji.

Tabela 75.
Iloraz szans wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu ogółem po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (*Vichinsky 2006*) [9]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
---------	-------------	------------------	-------------

Vichinsky 2006 (II A)	DSX	52 tyg.	1,03 (0,37; 3,15)
	DFO		

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,03 (95% CI: 0,37; 3,15) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W okresie obserwacji do 5 lat poza działaniami niepożądanymi (analizowanymi poniżej) odnotowano inne powody rezygnacji pacjentów z badania odpowiednio w grupach DSX vs crossover: nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (3 pts vs 1 pt), nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych (2 pts vs 0), niezadowolający efekt terapeutyczny (4 pts vs 2 pts), nie wymagana terapia z uwagi na stan pacjenta (5 pts vs 4 pts), naruszenie protokołu (2 pts vs 1 pt), wycofanie zgody (33 pts vs 11 pts), utrata z okresu *follow-up* (11 pts vs 6 pts), problemy administracyjne (6 pts vs 4 pts), zgon (1 pt vs 2 pts), przerwanie terapii na końcu badania *core phase* (7 pts vs 0) oraz przerwanie terapii na końcu fazy *extension* (3 pts vs 1 pt).

10.4.2.4. Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych

W analizowanej publikacji zamieszczono dane na temat odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu działań niepożądanych, które pojawiły się w trakcie leczenia ocenianymi interwencjami w dwóch okresach obserwacji. W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane na temat omawianego punktu końcowego.

Tabela 76.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych po 52 tyg. oraz do 5 lat terapii; DSX vs DFO/crossover (Vichinsky 2006) [9, 10]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Vichinsky 2006 (II A)	DSX	52 tyg.	132	7* (5,3)
	DFO		63	2* (3,2)
	DSX	Do 5 lat [^]	132	12 (9,1)
	Crossover		53	2 (3,8)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Faza *extension*

Na podstawie danych zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetek rezygnacji pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych był nieznacznie wyższy w grupie deferyzroksu (5,3%) w porównaniu do tego odsetka w grupie deferoksaminy (3,2%) w okresie obserwacji do 52 tygodni.

Dla omawianego punktu końcowego obliczono iloraz szans, który przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77.
Iloraz szans wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Vichinsky 2006 (II A)	DSX	52 tyg.	1,71 (0,31; 17,29)

DFO

Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,71 (95% CI: 0,31; 17,29) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

W długim horyzoncie czasowym (do 5 lat) dodatkowych 5 pacjentów w grupie stosującej cały czas terapię DSX, zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu AEs (odsetek wzrósł do 9,1%). Stosunkowo niski odsetek rezygnacji z powodu działań niepożądanych zarówno w krótkim, jak i w długim okresie leczenia sugeruje dobry profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

10.4.2.5. Zgony

Autorzy badania *Vichinsky 2006* odnotowali w okresie obserwacji do 5 lat łącznie 3 zgony: 1 pts w grupie DSX oraz 2 pts w kohorcie crossover. 1 pacjent zmarł na skutek krwotoku wewnątrzczaszkowego po transplantacji wątroby. Pozostałych 2 pacjentów zmarło z powodu krwotoków wewnątrzkomorowych. Żaden z powyższych przypadków zgonów nie został uznany za związany z terapią deferyzrokssem.

10.4.2.6. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych

W omawianej publikacji uwzględniono nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych w trakcie trwania terapii ocenianymi interwencjami. Szczegółowe dane na temat ocenianego punktu końcowego w 52-tygodniowym okresie leczenia i obserwacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Liczby i odsetki pacjentów z nieprawidłowościami w parametrach laboratoryjnych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (*Vichinsky 2006*) [9]

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	n* (%)
<i>Vichinsky 2006</i> (11 A)	Stężenie kreatyniny w surowicy krwi > ULN	DSX	52 tyg.	132	7 (5,3)
		DFO		63	2 (3,2)
	Poziom ALT 5 x ULN	DSX		132	5 (3,8)
		DFO		63	0

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których pojawiły się odchylenia w analizowanych parametrach laboratoryjnych był relatywnie niski w obydwu grupach terapeutycznych.

W poniższej tabeli zamieszczono obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans.

Tabela 79.
Iloraz szans wystąpienia nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9]

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	OR (95% CI)
Vichinsky 2006 (II A)	Stężenie kreatyniny w surowicy > ULN	DSX	52 tyg.	1,71 (0,31; 17,29)
		DFO		
	Poziom ALT 5 x ULN	DSX		4,52 (0,68; 30,03)*
		DFO		

*Obliczono metodą Peto

Obliczony iloraz szans dla w/w nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych nie wykazuje znamienności statystycznej.

W długim okresie obserwacji (do 5 lat fazy *extension*) u 10 pacjentów odnotowano stężenie kreatyniny w surowicy krwi powyżej górnej granicy normy (ULN) oraz przekraczające o > 33% wartość wyjściową (oceniane na podstawie dwóch kolejnych wizyt). Ogólnie obliczony klirens kreatyniny pozostaje stabilny podczas leczenia deferyazyroksem do 5 lat. U dwóch pacjentów (1,1%) odnotowano redukcję klirensu kreatyniny w zakresie od >40 do ≤60 ml/min.

U 5 pacjentów (2,7%) odnotowano zwiększone stężenia ALT pięciokrotnie przewyższające górną granicę normy (w dwóch kolejnych wizytach) podczas terapii deferyazyroksem, przy czym wszyscy ww. pacjenci mieli poziomy ALT > ULN na wyjściu. Dodatkowo u 2 pacjentów (1,1%) odnotowano stężenia ALT 10-krotnie przekraczające górną granicę normy w dwóch kolejnych wizytach.

10.4.3. NCT 00110617 [12, 13]

10.4.3.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne NCT 00110617. Badanie bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferyazyroksu i deferoksaminy w terapii pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej. W omawianym badaniu NCT 00110617 wyniki zostały przedstawione jedynie na łączną populację dzieci i dorosłych. A zatem, z powodu braku oddzielnych wyników dla populacji pacjentów pediatrycznych, powyższa próba nie została włączona do analizy głównej raportu, a jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostaną szczegółowo opisane w poniższych rozdziałach.

Po za kończeniu 52-tygodniowego okresu leczenia pacjenci byli włączani do fazy *extension* badania i kontynuowali leczenie doustnym DSX aż do 104 tyg.

Poniższa tabela zawiera zestawienie włączonego do analizy badania oraz opisujące go publikacje.

Tabela 80.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (NCT 00110617) [12, 13]

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	RCT	Zaślepienie	Liczba punktów w skali Jadad
<i>NCT 00110617 (II A)</i>	<i>NCT 0010617 [12] CICL670A2201 [13]</i>	40*	(+)	(-) <i>open-label</i>	2

*3 ośrodki w Kandzie i 37 w Stanach Zjednoczonych

Włączone do analizy badanie *NCT 00110617* uzyskało 2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad a zatem charakteryzuje się niską wiarygodnością wewnętrzną. Powyższa ocena wynika, z faktu, iż w omawianym eksperymencie nie zastosowano maskowania oraz nie przedstawiono zastosowanej metody randomizacji. W badaniu *NCT 00110617* przeprowadzono randomizację w stosunku 2:1 do grup terapeutycznych DSX oraz DFO.

10.4.3.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów włączonych do analizy.

Tabela 81.
Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (NCT 00110617) [12, 13]

Kryteria	NCT 00110617 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek \geq 2 roku życia; ▪ zdiagnozowana anemia sierpowatokrwinkowa; ▪ przeładowanie żelazem w wyniku powtarzanych transfuzji preparatów krwi; ▪ poziom ferrytyny w surowicy \geq 1000 $\mu\text{g/l}$ w okresie wyjściowym; ▪ masa ciała \geq 10 kg; ▪ brak alergii lub przeciwwskazania do stosowania DFO; ▪ stosowanie się do zaleceń lekarza w zakresie wszystkich procedur, leków oraz ocen w czasie trwania badania; ▪ stosowanie podwójnej antykoncepcji (w przypadku kobiet o potencjale rozrodczym); ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; ▪ znaczny białkomocz: wskaźnik białko/kreatynina w moczu $>$ 0,5 mg/mg; ▪ obecność zespołu nerczycowego w wywiadzie; ▪ poziom ALT \geq 250 U/L w ciągu roku przed włączeniem do badania; ▪ kliniczne objawy na obecność aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C; ▪ pozytywny wynik testu HIV w wywiadzie; ▪ gorączka lub inne objawy wskazujące na infekcję/infekcja w okresie 10 dni przed włączeniem do badania; ▪ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; ▪ przebyty zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca lub niestabilna choroba serca nie dająca się ustabilizować przez standardowe leczenie farmakologiczne; ▪ obecność zaćmy lub okulistycznego powikłania po zastosowanej terapii chelatującej w wywiadzie; ▪ obecność zabiegu chirurgicznego lub takiego stanu chorobowego, który w istotny sposób może zaburzać wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie badanego leku; ▪ uzależnienie od narkotyków lub alkoholu w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania; ▪ Kobiety ciężarne lub karmiące piersią pacjentów.

Szczegółowe charakterystyki dotyczące populacji wyjściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (NCT 00110617) [12, 13]

Parametr		NCT 00110617 (II A)	
		DSX	DFO
Liczba pacjentów, N		135	68
Liczba kobiet, n (%)		79 (58,5)	35 (51,5)
Liczba mężczyzn, n (%)		56 (41,5)	33 (48,5)
Średnia wieku w latach, SD		16,4 (10,31)	16,2 (10,15)
Grupy wiekowe, n (%)	od 2 do < 6 lat	6 (4,4)	4 (5,9)
	od 6 do < 12 lat	42 (31,1)	21 (30,90)
	od 12 do < 16 lat	35 (25,9)	18 (26,5)
	od 16 do < 50 lat	50 (37,0)	24 (35,3)
	od 50 do < 65 lat	2 (1,5)	1 (1,5)
Rasa	Kaukaska	2 (1,5)	0
	Czarna	130 (96,3)	65 (95,6)
	Inna	3 (2,2)	3 (4,4)
Grupy wagowe, n (%)	od 15 do < 35 kg	39 (28,9)	23 (33,8)
	od 35 do < 55 kg	43 (31,9)	18 (26,5)
	od 55 do < 75 kg	42 (31,1)	22 (32,4)
	≥ 75 kg	10 (7,4)	3 (4,4)
	Brak danych	1 (0,7)	2 (2,9)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W analizowanym badaniu znaczące różnice pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi dotyczyły liczebności pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych (DSX vs DFO, 135 vs 68). Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych.

10.4.3.3. Charakterystyka interwencji

We włączonym do analizy badaniu NCT 00110617 pacjentów zrandomizowano do dwóch grup terapeutycznych stosujących deferyazyroks lub deferoxaminę przez okres 24 tygodni. Po tym okresie chorzy otrzymujący leczenie deferoxaminą przechodzili (*crossover*) na leczenie deferyazyroksem aż do 52 tyg. Po zakończeniu 52-tygodniowego okresu leczenia pacjenci byli włączani do fazy *extension* badania i kontynuowali leczenie doustnym DSX aż do 104 tyg.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w tabeli.

Tabela 83.
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (NCT 00110617) [12, 13]

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas trwania terapii
NCT 00110617 (II A)	DSX	Lek stosowany doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 20 mg/kg dziennie	24 tyg.
	DFO	Powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5, 6 dni lub 7 dni w tygodniu*). Tygodniowa dawka: 175 mg/kg	

*Przy stosowaniu DFO 5 dni w tygodniu dzienna dawka wynosiła: 35 mg/kg/dobę, w przypadku stosowania 6 dni w tygodniu dawka dzienna równa była wartości: 29,2 mg/kg/dobę, natomiast podczas stosowanie DFO 7 dni w tygodniu dawka wynosiła: 25 mg/kg/dobę;

Badanie NCT 00110617 jest randomizowanym, wieloośrodkowym eksperymentem, w którym przez pierwsze 24 tygodnie pacjenci otrzymywali leczenie DSX lub DFO. Po tym okresie chorzy otrzymujący leczenie deferoxaminą przechodzili (*crossover*) na leczenie deferazyroksem aż do 52 tyg.

PO za kończeniu 52-tygodniowego okresu leczenia pacjenci byli włączani do fazy extension badania i kontynuowali leczenie doustnym DSX aż do 104 tyg.

Deferazyroks podawano pacjentom raz dziennie w postaci zawiesiny, pół godziny przed śniadaniem w dawce 20 mg/kg.

Deferoxaminę podawano w postaci powolnej, podskórnej infuzji z użyciem pompy infuzyjnej, przez 8-12 h, średnio przez 5 do 7 dni tygodniowo.

10.4.3.4. Bezpieczeństwo dla 24-tygodniowego okresu leczenia

10.4.3.4.1 Rezygnacje z badania

W badaniu NCT 00110617 przedstawiono częstość wystąpienia rezygnacji z badania dla pierwszych 24 tygodni leczenia DSX lub DFO.

Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 84.
Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji: 24 tyg.; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12]

Badanie	Powody rezygnacji	DSX n (%)	DFO n (%)	OR* (95% CI)	
NCT 00110617 (II A)	Liczba pacjentów, N	135	56	-	
	Rezygnacje ogółem	9 (6,7)	3 (5,4)	1,26 (0,30; 7,52)	
	Rezygnacje z badania z powodu:				
	Działań niepożądanych	0	1 (1,8)	0,03 (0,0004; 2,45)^	
	Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	2 (1,5)	0	4,15 (0,20; 87,77)^	
	Wycofania zgody na udział w badaniu	1 (0,7)	0	4,12 (0,06; 304,99)^	
	Stanu pacjenta niewymagającego dalszego leczenia	1 (0,7)	1 (1,8)	0,37 (0,02; 7,76)^	
	Utraty z okresu <i>follow-up</i>	3 (2,2)	0	4,18 (0,34; 50,85)^	
	Problemów administracyjnych	1 (0,7)	1 (1,8)	0,37 (0,02; 7,76)^	
	Zgonu	1 (0,7)	0	4,12 (0,06; 304,99)^	

*Obliczono na podstawie powyższych danych;

^Obliczone metodą Peto;

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż dla analizowanego okresu obserwacji częstość odnotowanych rezygnacji ogółem była niska i nie przekraczała 7% w grupie DSX oraz 5,5% w grupie DFO.

10.4.3.4.2 Zgony oraz poważne działania niepożądane u \geq 5% pacjentów

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (\geq 5% pacjentów) przedstawiono poniżej. Analizie poddano również liczbę zgonów dla omawianego okresu obserwacji.

Tabela 85.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zgony oraz poważne działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z obliczonym ilorazem szans; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12]

Badanie	Parametr	DSX n (%) N = 135	DFO n (%) N = 56	OR* (95% CI)	
NCT 00110617 (II A)	Zgony	1 (0,7)	0	4,12 (0,06; 304,99) [^]	
	Poważne działania niepożądane wg klasyfikacji MedDRA				
	Ogółem	40 (29,6)	20 (35,7)	0,76 (0,37; 1,56)	
	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	27 (20,0)	6 (10,7)	2,08 (0,77; 6,54)	
	Infekcje lub zarażenia pasożytnicze	10 (7,4)	6 (10,7)	0,67 (0,21; 2,36)	
	Zaburzenia ogólnoustrojowe i związane z miejscem iniekcji	8 (5,9)	4 (7,1)	0,82 (0,21; 3,88)	
	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	8 (5,9)	1 (1,8)	3,46 (0,44; 156,48)	
	Zaburzenia związane z układem nerwowym	6 (4,4)	3 (5,4)	0,82 (0,17; 5,27)	
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 (5,9)	0	7,53 (0,72; ∞)	
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 (2,2)	3 (5,4)	0,40 (0,05; 3,11)	

*Obliczono na podstawie powyższych danych;

[^]Obliczone metodą Peto;

#Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych

Jak wynika z wyżej przedstawionych danych do najczęściej występujących poważnych działań niepożądanych (sAE) należą: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej pomiędzy grupą DSX a DFO dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

10.4.3.4.3 Działania niepożądane u \geq 5% pacjentów

W poniższej tabeli zamieszczono dane na temat działań niepożądanych wg klasyfikacji MedDRA, które występowały najczęściej (\geq 5% pacjentów) w analizowanej populacji.

Ocena bezpieczeństwa w postaci oceny częstości wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono dla pierwszych 24 tygodni leczenia DSX lub DFO.

Tabela 86.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12]

Badanie	Działania niepożądane	DSX n (%) N = 135	DFO n (%) N = 56	OR* (95% CI)
NCT 00110617 (II A)	Ogółem	110 (81,5)	52 (92,9)	0,34 (0,08; 1,06)
	Ból głowy	30 (22,2)	17 (30,4)	0,66 (0,31; 1,4)
	Anemia sierpowatokrwinkowa z przełomem	30 (22,2)	8 (14,3)	1,71 (0,70; 4,65)
	Biegunka	30 (22,2)	5 (8,9)	2,91 (1,03; 10,14)&
	Wymioty	21 (15,6)	9 (16,1)	0,96 (0,39; 2,57)
	Gorączka	19 (14,1)	9 (16,1)	0,86 (0,34; 2,31)
	Nudności	20 (14,8)	4 (7,1)	2,261 (0,71; 9,52)
	Ból brzucha	16 (11,9)	6 (10,7)	1,12 (0,39; 3,70)
	Infekcja górnych dróg oddechowych	10 (7,4)	9 (16,1)	0,42 (0,14; 1,25)
	Wysypka	14 (10,4)	3 (5,4)	2,04 (0,54; 11,51)
	Kaszel	10 (7,4)	7 (12,5)	0,56 (0,18; 1,84)
	Zaparcia	11 (8,1)	2 (3,6)	2,40 (0,50; 22,88)
	Bóle kończyn	10 (7,4)	3 (5,4)	1,41 (0,34; 8,29)
	Ból pleców	8 (5,9)	4 (7,1)	0,82 (0,21; 3,88)
	Ból w klatce piersiowej	7 (5,2)	5 (8,9)	0,56 (0,15; 2,34)
	Ból gardła i krtani	7 (5,2)	5 (8,9)	0,56 (0,15; 2,34)
	Świąd	7 (5,2)	5 (8,9)	0,56 (0,15; 2,34)
	Ból nadbrzusza	8 (5,9)	3 (5,4)	1,11 (0,25; 6,76)
	Przekrwienia błony śluzowej nosa	6 (4,4)	4 (7,1)	0,60 (0,14; 3,04)
	Zapalenie układu moczowego	9 (6,7)	0	8,49 (0,84; ∞)*
	Bóle stawów	7 (5,2)	1 (1,8)	3,01 (0,37; 137,99)
	Zapalenie nosogardła	4 (3,0)	3 (5,4)	0,54 (0,09; 3,82)
Bezsenność	3 (2,2)	3 (5,4)	0,40 (0,05; 3,11)	
Zawroty głowy	2 (1,5)	3 (5,4)	0,27 (0,02; 2,41)	
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0	3 (5,4)	0,03 (0,003; 0,39)#	

*Obliczono na podstawie powyższych danych;

^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych;

#Obliczone metodą Peto; &Obliczony parametr NNH (95% CI) = 8 (5; 72)

Po 24 tygodniach terapii najczęściej występującym działaniem niepożądanym odnotowanym zarówno w grupie DSX, jak i DFO był ból głowy.

Większość analizowanych działań niepożądanych dla analizowanego okresu obserwacji nie wykazała znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, wskazując tym samym na zbliżony profil bezpieczeństwa DSX i DFO.

Znamienność statystyczną wykazały jedynie dwa działania niepożądane (ból w miejscu wstrzyknięcia (na korzyść DSX) oraz biegunka (na korzyść DFO)).

A zatem, obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosi 0,03 (95% CI: 0,003; 0,39). A zatem szansa wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia jest 3% większe w grupie DSX w porównaniu do DFO dla 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Natomiast, obliczony iloraz szans wystąpienia biegunki wynosi 3,41 (95% CI: 1,21; 11,82), co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego działania niepożądanego w grupie DSX jest większa o 3,41 razy w porównaniu do tej szansy w grupie DFO. Parametr NNH wynosi 8 (95% CI: 5; 72), a zatem lecząc przez 24 tygodnie 8 pacjentów DSX, zamiast DFO należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku biegunki. Szeroki przedział ufności ww. parametru świadczy o braku istotności klinicznej analizowanego wyniku.

10.4.3.5. Bezpieczeństwo dla 104-tygodniowego okresu leczenia (2 lata)

10.4.3.5.1 Rezygnacje z badania

W badaniu *NCT 00110617* przedstawiono częstość wystąpienia rezygnacji z badania dla pierwszych 24 tygodni leczenia DSX lub DFO.

Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 87.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania wraz z określeniem powodów rezygnacji; okres obserwacji: 104 tyg. (*NCT 00110617*) [12]

Badanie	Powody rezygnacji	DSX n (%)	Crossover* n (%)	
<i>NCT 00110617</i> (11 A)	Liczba pacjentów, N	135	53	
	Liczba pacjentów, która ukończyła badanie	96 (71,1)	39 (73,6)	
	Rezygnacje ogółem	39 (28,9)	14 (26,4)	
	Rezygnacje z badania z powodu:			
	Działań niepożądanych	2 (1,5)	3 (5,7)	
	Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	4 (3,0)	2 (3,8)	
	Niezadawalającego efektu terapeutycznego	1 (0,7)	0	
	Stanu pacjenta niewymagającego dalszego leczenia	1 (0,7)	0	

Badanie	Powody rezygnacji	DSX n (%)	Crossover* n (%)
	Naruszenia protokołu	5 (3,7)	0
	Wycofania zgody na udział w badaniu	10 (7,4)	3 (5,7)
	Utraty z okresu <i>follow-up</i>	9 (6,7)	1 (1,9)
	Problemy administracyjnych	6 (4,4)	4 (7,5)
	Zgonu	1 (0,7)	1 (1,9)

* Kohorta crossover: 24 tyg. leczenia DFO, a następnie leczenie DSX do 104 tyg.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w analizowanym okresie obserwacji były zbliżone w obu grupach terapeutycznych (26,4% - 28,9%). Najczęstszym powodem rezygnacji w grupie DSX było wycofanie zgody na udział w badaniu (7,4%), natomiast w grupie crossover były problemy administracyjne (7,5%).

10.4.3.5.2 Zgony oraz poważne działania niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA ($\geq 5\%$ pacjentów) przedstawiono poniżej. Analizie poddano również liczbę zgonów dla 140-tygodniowego okresu obserwacji.

Tabela 88.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działanie niepożądane (u $\geq 5\%$ pacjentów) wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA dla 104- tygodniowego okresu leczenia (NCT 00110617) [12]

Badanie	Parametr	DSX n (%) N = 135	Crossover* n (%) N = 53
NCT 00110617 (II A)	Zgony	1 (0,7)	1 (1,9)
	Poważne działania niepożądane wg klasyfikacji MedDRA		
	Ogółem	78 (57,8)	22 (41,5)
	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	38 (28,1)	11 (20,8)
	Infekcje lub zarażenia pasożytnicze	33 (24,4)	9 (17,0)
	Zaburzenia ogólnoustrojowe i związane z miejscem iniekcji	23 (17,0)	9 (17,0)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16 (11,9)	2 (3,8)
	Zaburzenia związane z układem nerwowym	13 (9,6)	5 (9,4)
	Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej	11 (8,1)	5 (9,4)

Badanie	Parametr	DSX n (%) N = 135	Crossover* n (%) N = 53
	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	13 (9,6)	1 (1,9)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	8 (5,9)	2 (3,8)

* Kohorta crossover: 24 tyg. leczenia DFO, a następnie leczenie DSX do 104 tyg.

Z danych powyżej wynika, iż do najczęściej występujących poważnych działań niepożądanych (SAE) należą: wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne oraz infekcje i zarażenia pasożytnicze, jak również zaburzenia ogólnoustrojowe i związane z miejscem iniekcji.

10.4.3.5.3 Działania niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów

W poniższej tabeli zamieszczono dane na temat działań niepożądanych wg klasyfikacji MedDRA, które występowały najczęściej ($\geq 5\%$ pacjentów) w analizowanej populacji.

Tabela 89.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12]

Badanie	Działania niepożądane	DSX n (%) N = 135	Crossover* n (%) N = 53
NCT 00110617 (II A)	Ogółem	129 (95,56)	49 (92,45)
	Ból głowy	49 (36,3)	14 (26,4)
	Gorączka	45 (33,3)	17 (32,1)
	Anemia sierpowatokrwinkowa z przełomem	42 (31,3)	14 (26,4)
	Biegunka	38 (28,1)	9 (17,0)
	Nudności	37 (27,4)	10 (18,9)
	Wymioty	35 (25,9)	11 (20,8)
	Kaszel	31 (23,0)	14 (26,4)
	Bóle kończyn	34 (25,2)	9 (17)
	Ból brzucha	34 (25,2)	8 (15,1)
	Infekcja górnych dróg oddechowych	26 (19,3)	8 (15,1)
	Ból pleców	22 (16,3)	11 (20,8)
	Ból gardła i krtani	27 (20,0)	5 (9,4)
	Ból w klatce piersiowej	20 (14,8)	10 (18,9)
	Zaparcia	24 (17,8)	4 (7,5)

Badanie	Działania niepożądane	DSX n (%) N = 135	Crossover* n (%) N = 53
	Bóle stawów	22 (16,3)	5 (9,4)
	Przekrwienia błony śluzowej nosa	20 (14,8)	7 (13,2)
	Wysypka	22 (16,3)	4 (7,5)
	Zapalenie układu moczowego	20 (14,8)	6 (11,3)
	Zapalenie nosogardła	18 (13,3)	6 (11,3)
	Zapalenie płuc	11 (8,1)	8 (15,1)
	Ból nadbrzucha	13 (9,6)	5 (9,4)
	Świąd	13 (9,6)	2 (3,8)
	Ból	12 (8,9)	2 (3,8)
	Paciorkowcowe zapalenie gardła	8 (5,9)	5 (9,4)
	Ból mięśniowoszkieletowy	10 (7,4)	1 (1,9)
	Zapalenie zatok	9 (6,7)	2 (3,8)
	Duszność	9 (6,7)	2 (3,8)
	Wodnisty wyciek z nosa	9 (6,7)	2 (3,8)
	Krwawienie z nosa	9 (6,7)	1 (1,9)
	Zapalenie gardła	8 (5,9)	2 (3,8)
	Nadwrażliwość	7 (5,2)	3 (5,7)
	Podwyższony poziom ALT	8 (5,9)	1 (1,9)
	Podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi	8 (5,9)	1 (1,9)
	Trudności w oddawaniu moczu	7 (5,2)	2 (3,8)
	Nieżyt żołądka i jelit	4 (3,0)	5 (9,4)
	Zawroty głowy	8 (5,9)	0
	Obrzęki obwodowe	7 (5,2)	1 (1,9)
	Bezsenna	7 (5,2)	1 (1,9)
	Dyskomfort w jamie brzusznej	4 (3,0)	4 (7,5)
	Grypa	4 (3,0)	3 (5,7)
	Zapalenie ucha środkowego	4 (3,0)	3 (5,7)
	Świsty w oddechu	3 (2,20)	3 (5,7)
	Transfuzje	2 (1,5)	3 (5,7)

Badanie	Działania niepożądane	DSX n (%) N = 135	Crossover* n (%) N = 53
	Omdlenia	1 (0,7)	3 (5,7)
	Bakteremia (obecność bakterii we krwi)	0	3 (5,7)

* Kohorta crossover: 24 tyg. leczenia DFO, a następnie leczenie DSX do 104 tyg.

Po 104 tygodniach terapii do najczęściej występujących działań niepożądanych można zaliczyć bóle głowy (brak zmiany w stosunku do krótkiego okresu leczenia) oraz AEs związane z przewodem pokarmowym tj.: biegunka, nudności wymioty. Często obserwowano również obecność gorączki, kaszlu oraz wszelekiego rodzaju bóle (kończyn, brzucha, pleców, gardła i krtani, bóle w klatce piersiowej, stawów etc.)

Podsumowując, pacjenci otrzymujący leczenie DSX wykazują zbliżony profil bezpieczeństwa do grupy komparatora.

10.5. Bezpieczeństwo deferyzroksu na podstawie badań innych niż randomizowane próby kliniczne (badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne)

10.5.1. EPIC [14], NCT 00235391 [15, 16]

Badanie EPIC zostało opisane w analizie głównej niniejszego dokumentu z uwzględnieniem wyników tylko populacji dziecięcej. W celu przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa deferyzroksu wyniki badania dla populacji ogólnej zamieszczono poniżej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

Tabela 90.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań NCT 00235391 [15, 16], EPIC [14]

Parametr	Badanie	
	NCT 00235391 (IV C)	EPIC (IV C)
Liczba pacjentów, N	1683	1744
Wiek, średnia w latach (zakres)	24,27 (2-77)	30,6 (2-89)
Zdiagnozowana wyjściowa jednostka chorobowa, n	Talasemia beta (major)	1221
	Talasemia beta (intermedia)	156
	Niedokrwistość sierpowatokrwiowa	176
	Niedokrwistość Diamonda – Blackfana	43
	Anemia aplastyczna	-
	Zespół mielodysplastyczny	-
		1115
		80
		-
		116
		341

Parametr		Badanie	
		NCT 00235391 (IV C)	EPIC (IV C)
	Rzadkie typy anemii	-	43
	Inna	87	49
Wcześniejsza terapia chelatująca, n	Deferoksamina	1165	1022
	Deferipron	173	28
	Deferoksamina+deferipron	314	292
	Deferazyroks	-	5
	Inny lek chelatujący	19	-
	Brak informacji o wcześniejszych lekach	12	-
	Brak wcześniejszej terapii chelatującej	-	401

Obie próby kliniczne obejmowały duże grupy pacjentów z różnymi chorobami wymagającymi częstych transfuzji czerwonych ciałek krwi, które w konsekwencji prowadzą do przeładowania organizmu żelazem (talasemia beta, niedokrwistość sierpowato krwinkowa, niedokrwistość Diamonda-Blackfana, anemia plastyczna, zespół mielodysplastyczny i inne).

W badaniu EPIC działania niepożądane (bez względu na związek z leczeniem) odnotowano u 1477 pacjentów. Najczęstsze były przypadki biegunki (22,5%), wysypki (13,3%), bólu brzucha (12,2%) oraz mdłości (12,7%). Większość działań niepożądanych, związanych z leczeniem (877 pacjentów, 50,3%) występowała w postaci łagodnej do umiarkowanej i nie prowadziły one do przerwania leczenia, najczęstszymi były: biegunka (14,4%), wysypka (10,0%) oraz mdłości (7,7%). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia była wysypka (22 pacjentów, 1,3%) oraz biegunka (8 pacjentów, 0,5%). Poważne działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 30 pacjentów, z czego najczęstsza była wysypka (7 pacjentów. Oprócz tego odnotowano przypadki: uszkodzenia słuchu (10 w tym 2, 0,1% powiązane z leczeniem), katarakty (2 przypadki, 0,1% nie powiązane z leczeniem), artralgia (90 przypadków w tym 10, 0,6% powiązane z leczeniem). Oprócz tego występowały nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych: 175 (10,0%) przypadków podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy (3 pacjentów zrezygnowało z leczenia, 58 pacjentów musiało mieć obniżoną dawkę deferazyroksu, u 19 terapia deferazyroksem została czasowo przerwana), 11 (0,6%) przypadków proteinurii, 13 (0,7%) przypadków podwyższonego ALT 10 krotnie ponad normę (w tym 11 miało podwyższone ALT już w momencie początkowym badania) [14].

W badaniu EPIC odnotowano 42 (2,4%) zgony, z których żaden nie został powiązany z leczeniem deferazyroksem.

Natomiast w badaniu *NCT 00235391* odnotowano 194 poważne działania niepożądane bez względu na związek z leczeniem, w tym (sklasyfikowane wg. *System Organ Class*, $\geq 1\%$ pacjentów): infekcje lub zarażenia pasożytnicze (46 pacjentów, 2,7%), wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne (32, 1,9%), zaburzenia ogólnoustrojowe i związane z miejscem iniekcji (20, 1,2%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (18, 1,1%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (17, 1,0%). Poważne sercowe działania niepożądane występowały rzadko (14 pacjentów, 0,8%) i jedynie 2 z nich zostały powiązane z leczeniem deferazyrokssem.

Odnotowano 101 (6,0%) przypadków rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych z czego najczęściej powodem były: biegunka, wysypka oraz katarakta. Wysypka, biegunka oraz gorączka były głównymi przyczynami potrzeby dostosowania dawki lub przerw w przyjmowaniu leku (296 pacjentów, 17,6%). Zaznaczono, iż nie zaobserwowano żadnych znaczących lub niespodziewanych różnic w występowaniu działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupami wiekowymi.

W badaniu *NCT 00235391* wystąpiło pięć zgonów (pacjenci w wieku 14-34 lata) w trakcie przyjmowania badanej interwencji. Żaden ze zgonów nie został powiązany z leczeniem.

10.5.2. Cappellini 2006a [17]

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny (*Cappellini 2006a*), którego analiza dostarczyła zbiorczych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa deferazyroksu w leczeniu pacjentów (zarówno dorosłych, jak i dzieci) ze zdiagnozowanymi niedokrwistościami wymagającymi transfuzji. Niniejszy abstrakt jest opracowaniem wtórnym wykorzystującym wyniki z 5 badań, w których terapię DSX otrzymywano zarówno w rocznej fazie podstawowej (*core phase*), jak również w fazie *extension* trwającej do 4 lat. Powyższa analiza prezentuje zbiorczą ocenę bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji oraz dla dużej liczby pacjentów ($N = 1033$ pts).

Poddanych ocenie zostało łącznie 1033 chorych, z czego 703 pacjentów otrzymywało leczenie deferazyrokssem w fazie podstawowej badania (*core phase*), a 330 chorych było wstępnie leczonych deferoksamina, a następnie przeszło na leczenie DSX (*crossover cohort*: DFO»DSX). W analizowanej grupie pacjentów było łącznie 433 (41,9) dzieci w wieku od 2 do < 16 lat (DSX: 289 pts oraz DFO»DSX: 144 pts).

Analizowana populacja pacjentów, to osoby powyżej 2. roku życia z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu takich chorób jak:

- talasemia beta (749 pacjentów);
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (185 pacjentów);
- niedokrwistości aplastyczne, w tym:
 - zespół Diamonda – Blackfana (30 pacjentów);
- inne niedokrwistości (22 pacjentów);

- zespoły mielodysplastyczne (47 pacjentów).

Mediana czasu leczenia deferyzrokssem w grupie DSX wyniosła 2,5 roku (średnia dawka: 20,5 mg/kg/dzień), natomiast w grupie *crossover* 1,5 roku (21,0 mg/kg/dzień). W grupie *crossover* średnia dawka deferoksaminy była równa 42,2 mg/kg/dzień.

Powody rezygnacji pacjentów z leczenia DSX dla całego analizowanego okresu obserwacji były następujące: działania niepożądane (72 pts; 7%), wycofanie zgody (62 pts; 6%), niezadowolający efekt terapeutyczny (29 pts; 2,8%) oraz inne (37 pts; 3,6%).

W analizowanym okresie leczenia deferyzrokssem odnotowano wystąpienie piętnastu zgonów (1,5%), wszystkie zostały uznane przez *the Program Safety Board* za niezwiązane z zatasowanym leczeniem DSX (jeden został zgłoszony przez badacza jako prawdopodobnie związany z leczeniem DSX).

Szczegółowe dane dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91.
Najczęściej występujące działania niepożądane (łącznie występujące z częstością > 4%) związane z leczeniem DSX dla mediany okresu obserwacji: 1,5 – 2,5 lat (*Cappellini 2006a*) [17]

AEs	Cappellini 2006a [N = 1033 pts]			
	Ogółem, n (%)	Stopień nasilenia analizowanych działań niepożądanych (AEs)		
		Łagodne (<i>mild</i>) n(%)	Umiarkowane (<i>moderate</i>) n (%)	Poważne (<i>severe</i>) n (%)
Nudności	99 (9,6)	85 (8,2)	12 (1,2)	2 (0,2)
Biegunka	91 (8,8)	71 (6,9)	18 (1,7)	2 (0,2)
Ból brzucha	52 (5,0)	37 (3,6)	11 (1,1)	4 (0,4)
Wymioty	49 (4,7)	40 (3,9)	8 (0,8)	1 (0,1)
Wysypka	49 (4,7)	29 (2,8)	16 (1,5)	4 (0,4)
Ból nadbrzusza	44 (4,3)	34 (3,3)	9 (0,9)	1 (0,1)

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły analizowane działania niepożądane był niski i nie przekroczył 10%. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem DSX były nudności i biegunka. Istotnym jest fakt, iż większość ww. działań niepożądanych była o łagodnym stopniu nasilenia.

Autorzy abstraktu podają, iż w czasie fazy *extension* nie odnotowano zmian wskaźników czynności wątroby lub nerek. U dziesięciu pacjentów (1%) podczas dwóch kolejnych wizyt wystąpił wskaźnik całkowitego białka w moczu do poziomu kreatyniny powyżej 1,0. W analizowanej grupie pacjentów nie odnotowano progresji wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy wskazującej na pogorszenie lub niewydolność nerek. Dojrzałość fizyczna i płciowa wszystkich pediatrycznych pacjentów była prawidłowa.

Podsumowując, analiza bezpieczeństwa deferyzroksu w oparciu o wyniki z badań *extension* (do 2,5 roku) jest zbliżona do wyników pochodzących z rocznego okresu obserwacji fazy podstawowej (*core phase*). Częstość odnotowanych działań niepożądanych można uznać za niską oraz o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż długotrwałe leczenie deferyzroksiem jest dobrze tolerowane zarówno w populacji dzieci i dorosłych z różnymi typami anemii wymagającymi transfuzji.

10.5.3. *Piga 2007* [18, 19], *Piga 2008* [20]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono abstrakty badań *Piga 2007* oraz *Piga 2008*, w których przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów pediatrycznych z talasemią beta, anemią sierpowato krwinkową oraz innymi wrodzonymi anemiami dla długich okresów obserwacji (mediany wynosiły odpowiednio 3,5 i 4,7 lat). Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa deferyzroksu w populacji pacjentów przewlekle obciążonych żelazem opierała się na wynikach z czterech (*Piga 2007*) oraz dwóch (*Piga 2008*) badań typu *open-label* (1-rocznych z 3-4-letnią fazą *extension*). Badania uwzględnione w tych opracowaniach wtórnych zostały opisane w analizie głównej niniejszego dokumentu. Głównym celem autorów było opracowanie wyników analizy skuteczności w populacji dzieci w wieku od 2. do 17. roku życia. Wyniki dostępne są wyłącznie w postaci abstraktów. Należy mieć na uwadze, iż dotyczą one wyodrębnionej subpopulacji pacjentów, a zatem charakteryzują się obniżoną wiarygodnością, ze względu na niezachowanie istoty randomizacji (nierównomierny rozkład czynników rokowniczych). Z uwagi jednak na fakt, iż prezentowane wyniki odnoszą się do populacji pacjentów zgodnych z zarejestrowanym wskazaniem, za zasadne uznano wykorzystanie ich w niniejszym przeglądzie systematycznym (wysoka wiarygodność zewnętrzna - możliwość uogólnienia wyników).

Charakterystykę włączonych do niniejszego przeglądu badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 92.
Charakterystyka włączonych do analizy badań (*Piga 2007*, *Piga 2008*) [18, 19, 20]

Badanie	Publikacje	Rodzaj publikacji
<i>Piga 2007</i>	<i>Piga 2007</i> [18] <i>Piga 2006</i> [19]	abstrakt
<i>Piga 2008</i>	<i>Piga 2008</i> [20]	abstrakt

10.5.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W obu włączonych do analizy badaniach wiek pacjentów mieścił się w przedziale od 2 do < 16 lat. W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do omówionych badań.

Tabela 93.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (Piga 2007, Piga 2008)

Parametr		Piga 2007		Piga 2008
		DSX	DSX vs DFO*	DSX
Liczba pacjentów, N=434		289	145	168
Przedział wiekowy pacjentów, n (%)	2 do <6 lat	50	20	30
	6 do <12	123	69	74
	≥12 do <16	116	56	64
Zdiagnozowana jednostka chorobowa, n (%):		talasemia beta, anemia sierpowatokrwinkowa, inne anemie wrodzone		talasemia beta
Wcześniejsza terapia deferoksaminą, n(%)		145*		-

*Pacjenci z badań typu *crossover*

10.5.3.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat zastosowanej w poszczególnych badaniach interwencji (Piga 2007, Piga 2008).

Tabela 94
Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonych badaniach (Piga 2007, Piga 2008)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie		Forma podawania leku	Czas trwania leczenia
Piga 2007	DSX	Raz dziennie		Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	1 rok + 3 lata faza <i>extension</i> ; mediana: 3,5 roku
		Dawka początkowa:	Średnia dawka leku:		
		5/10 mg/kg/dzień	22,9 ± 7,7 mg/kg/dzień		
		20 mg/kg/dzień	24,6 ± 7,6 mg/kg/dzień		
		30 mg/kg/dzień	26,3 ± 9,5 mg/kg/dzień		
Piga 2008	DSX	Średnia dawka leku: 22,5 ± 6,6 mg/kg/dzień		Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	1 rok + 4 lata faza <i>extension</i> ; mediana: 4,7 lat

W omawianej publikacji Piga 2007 do analizy włączono zsumowaną subpopulację dzieci pochodzącą z 4 odrębnych badań klinicznych (2 badania bez grupy kontrolnej, 2 badania *crossover* DSX vs DFO). 434 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 16 lat stosowało deferyzroks przez okres 12 miesięcy, a następnie zostali oni włączeni do fazy *extension* (4 lata) w trakcie, której kontynuowano terapię deferyzrokssem lub rozpoczynano terapię DSX w schemacie *crossover*.

Zwiększenie dawki leku rozpoczynano po 12 miesiącach terapii. Mediana okresu leczenia deferyazyroksem wynosiła 3,5 roku (42 miesiące).

W badaniu *Piga 2008* zostały zsumowane wyniki z dwóch badań klinicznych dla subpopulacji pacjentów w wieku od 2 do < 16 lat. W analizie została uwzględniona populacja pacjentów, która od momentu rozpoczęcia terapii otrzymywała deferyazyroks. Pacjenci stosowali DSX przez okres 56,1 miesiący (mediana 4,7 lat), średnia dawka leku była równa 22,5 (6,6 mg/kg/dzień). Średni poziom żelaza przyjmowany w trakcie terapii wynosił 0,4 (0,1 mg/kg/dzień). W 3 miesiącu trwania terapii średnia przyjmowana dawka leku wynosiła 19,8 (8,8 mg/kg/dzień), w 54 miesiącu wzrosła do 28,3 (7,3 mg/kg/dzień).

10.5.3.3. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa dokonana przez autorów badania *Piga 2007* i *Piga 2008* obejmowała: działania niepożądane (AEs), rezygnacje pacjentów z badania (ogółem i z powodu wystąpienia AEs), zgony oraz ocenę dojrzałości fizycznej i płciowej.

10.5.3.3.1 Działania niepożądane

Autorzy badania *Piga 2007* analizowali częstość pojawienia się działań niepożądanych, w analizowanej populacji pacjentów.

W abstrakcie *Piga 2008* zostały uwzględnione najczęściej występujące działania niepożądane, zweryfikowane przez badaczy.

Tabela 95
Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły działania niepożądane; DSX (*Piga 2007*, *Piga 2008*)

Działania niepożądane	<i>Piga 2007</i> n (%)	<i>Piga 2008</i> n (%)
Nudności	25	10 (6,0)
Wysypka skórna	35	9 (5,4)
Wymioty	26	12 (7,1)
Biegunka	19	-
Ból brzucha	21	12 (7,1)

W włączonym do analizy abstrakcie *Piga 2007* większość wyżej wymienionych działań niepożądanych pojawiła się w pierwszym roku trwania terapii. Ponadto w trakcie trwania fazy *extension* nie odnotowano zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby ani postępującego wzrostu kreatyniny w surowicy krwi. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: wymioty, nudności, ból brzucha, biegunka oraz wysypka skórna o stopniu łagodnym lub umiarkowanym.

W omawianym badaniu *Piga 2008* najczęściej pojawiającymi się działaniami niepożądanymi były wymioty i ból brzucha. Ponadto w analizowanej populacji pacjentów u 13 dzieci odnotowano

zwiększenie poziomu stężenia kreatyniny w osoczu krwi, przekraczające o > 33% górną granicę normy (oznaczone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów). Jednak wartość ta utrzymywała się na stałym poziomie przez dalszy ciąg badania. U 6 pacjentów (3,6%) z prawidłowym wyjściowym poziomem ALT i u 5 dzieci (3,0%) z ALT przekraczającym górną granicę normy, poziom ALT pod koniec trwania badania zwiększył się przekraczając ponad 10-krotnie górną granicę normy.

10.5.3.3.2 Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem

We włączonych do analizy eksperymentach (*Piga 2007*, *Piga 2008*) oceniano liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, którzy zrezygnowali z badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 96.
Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ogółem, DSX
(Piga 2007, Piga 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Piga 2007</i>	DSX	3,5 roku (mediana)	434	43 (10)
<i>Piga 2008</i>	DSX	██████████	168	31 (18,4)*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość rezygnacji ogółem mieściła się w przedziale od 10% do 18,4% pacjentów w okresie leczenia i obserwacji powyżej 3,5 lat. Powyższe dane wskazują na niski odsetek rezygnacji z badania w długim okresie obserwacji, co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

10.5.3.3.3 Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych

We włączonych analizach (*Piga 2007*, *Piga 2008*) oceniano liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych w długim okresie leczenia i obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 97.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu AEs, DSX (Piga 2007, Piga 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Piga 2007</i>	DSX	3,5 roku (mediana)	434	22 (5,1*)
<i>Piga 2008</i>	DSX	██████████	168	13 (7,7)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość rezygnacji z powodu działań niepożądanych była zbliżona w obu badaniach (*Piga 2007* i *Piga 2008*). Żadne z działań niepożądanych, które wystąpiły w pierwszym roku trwania terapii

nie nasiliły się w fazie *extension*. Na uwagę zasługuje fakt, iż w tak długim okresie obserwacji odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii ze względu na pojawienie się działań niepożądanych, jest relatywnie niski (poniżej 8%).

10.5.3.3.4 Zgony

Jedynie we włączonym do analizy abstrakcie *Piga 2008* zamieszczono informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon w trakcie terapii deferyzyrokssem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 98.
Liczby i odsetki występowania zgonów, DSX (Piga 2008)

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
<i>Piga 2007</i>	DSX	3,5 roku (mediana)	434	2 (0,5*)
<i>Piga 2008</i>	DSX		168	1 (0,6*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż odsetek zgonów analizowanych w powyższych badaniach był niski (0,5% - 0,6%). Żaden przypadek zgonu nie był związany z ocenianą terapią. Jeden zgon (*Piga 2008*) był spowodowany posocznicą u pacjenta poddanego splenektomii.

10.5.3.3.5 Dojrzałość fizyczna i płciowa

Autorzy analiz *Piga 2007* i *Piga 2008* oceniali również rozwój fizyczny pacjentów pediatrycznych poprzez pomiar wzrostu oraz rozwój płciowy w długim okresie obserwacji. W abstrakcie *Piga 2007* autorzy podają, iż ww. parametry oceniano co 6 miesięcy.

Zarówno wzrost, jak i rozwój płciowy wszystkich pacjentów przebiegały prawidłowo podczas trwania obserwacji i leczenia (3,5 – 4,7 lat).

10.5.4. Opis przypadków (*Bauters 2010* [21], *Endo 2010* [22] *Even-Or 2009* [22], oraz *Rheault 2011* [24])

Przeanalizowano również 3 publikacje stawowiące opisy przypadków dzieci z przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji otrzymujących leczenie deferyzyrokssem. Szczegółowe dane dotyczące opisu analizowanych *case reports* przedstawionych w publikacjach *Bauters 2010* [21], *Endo 2010* [22], *Even-Or 2009* [23] oraz *Rheault 2011* [24] zostały zamieszczone poniżej.

Tabela 99.

Opis działań niepożądanych na podstawie opisu przypadków - case reports (Bauters 2010, Even-Or 2009, Rheault 2010, Endo 2010) [21, 22, 23, 24]

Badanie	AEs	Opisy przypadków	Wnioski
Bauters 2010 [21]	Wrzód żołądka	<p>10-letnia pacjentka (waga 22 kg, wzrost: 121,5 cm) z talasemią beta leczona przez okres 5,5 roku deferyzyrokssem (dawka: 625 mg/dobę) oraz otrzymująca transfuzje koncentratu krwinek czerwonych raz na dwa tygodnie. W tym okresie pacjentka od czasu do czasu skarżyła się na ból brzucha z niewyjaśnionych przyczyn oraz utratę apetytu. Powyższe dolegliwości ustąpiły samoistnie. Istotnym jest fakt, iż pacjentka w przeszłości nie miała problemów żołądkowo-jelitowych.</p> <p>Wskutek wystąpienia nagłych i silnych krwawych wymiotów pacjentka trafiła natychmiastowo do szpitala i została poddana hospitalizacji. Przy przyjęciu do szpitala dziewczynka była hemodynamicznie stabilna oraz zgłosiła, iż od kilku dni występują u niej ciemne stolce. W badaniu stwierdzono: bóle w nadbrzuszu oraz powiększenie wątroby o 2 cm (w badaniu USG nie stwierdzono zmian w wątrobie). Poza typowymi objawami talasemii, u dziewczynki nie stwierdzono innych nieprawidłowości. Wyniki badań laboratoryjnych były w normie: poziom hemoglobiny wynosił 11,4 g/dl. Nie stwierdzono również żadnych objawów zakażenia, jak również nie odnotowano sytuacji stresowych dla pacjentki. U pacjentki wystąpiło jednak nadciśnienie wrotne. Gastroskopia wykazała wrzód żołądka dużych rozmiarów ze złożami fibryny. Mikroskopia i immunohistochemia biopsji błony śluzowej żołądka nie wykazała infekcji <i>Helicobacter pylori</i>. Pacjentka otrzymywała leczenie wspomagające w postaci kwasu foliowego (1 mg na dobę). Leczenie deferyzyrokssem natychmiast przerwano. Podejrzewano, iż terapia DSX mogła być główną przyczyną choroby wrzodowej żołądka. Dziewczynka została poddana leczeniu omeprazolem. W ciągu pierwszych 4 tygodni otrzymywała dawkę omeprazolu: 2 x 20 mg/dobę, a następnie przez okres kolejnych 2 tygodni dawkę zmniejszono do 1 x 20 mg/dobę. Leczenie zakończyło się powodzeniem, bez żądanych komplikacji. Po miesięcznym odstawieniu terapii DSX oraz braku dolegliwości brzusznych, z uwagi na wzrastający poziom ferrytyny (937 ng/ml), wznowiono leczenie deferyzyrokssem. Aby zapobiec wystąpieniu ponownej choroby wrzodowej żołądka, dziewczynka kontynuowała leczenie omeprazolem. Od tego czasu u dziewczynki nie wystąpiło już ww. działanie niepożądane.</p>	<p>Powyższy przypadek 10-letniej pacjentki z talasemią beta, u której wystąpił wrzód żołądka, najprawdopodobniej związany z zastosowanym leczeniem DSX. Zdaniem autorów publikacji, jest to pierwszy taki przypadek wrzodu żołądka związanego z ocenianą interwencją.</p> <p>A zatem, pomimo, iż omawiane działanie niepożądane jest zawarte w ChPL preparatu Exjade®, lekarze i pacjenci w czasie terapii DSX powinni zgłaszać jakiegokolwiek objawy sugerujące wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych tj. owrzodzenia czy krwawienia. W ramach profilaktyki owrzodzeń można pacjentom dodatkowo przepisywać leczenie np.: ranitydyną lub omeprazolem, mając na uwadze ewentualne interakcje z innymi lekami.</p>
Endo 2010 [22]	Zespół Fanconiego	<p>9-letni chłopiec ze zdiagnozowaną w wieku 3 lat niedokrwistością aplastyczną. Od 6 r.ż. chłopiec był na comiesięcznych transfuzjach. Po roku, u chłopca poziom ferrytyny zaczął się zwiększać, sugerując tym samym obciążenie żelazem wynikające z częstych transfuzji krwi. Leczenie DFX rozpoczął w wieku 8 lat. Odpowiedź na leczenie DSX była dobra. Jednak po roku od rozpoczęcia terapii DFX u pacjenta wystąpiły takie objawy jak złe samopoczucie oraz utrata apetytu. Badania laboratoryjne wykazały obecność pan-aminoacydurii i hipokalemii/hipofosfatemii, hiperpotasoturii/hiperfosfaturii. Na podstawie powyższych danych został zdiagnozowany zespół Fanconiego. Natychmiast przerwano leczenie DSX. Po kilku miesiącach zarówno objawy kliniczne, jak i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjne poprawiły się.</p>	<p>Jest to kolejny przypadek zespołu Fanconiego z powodu leczenia DFX (pierwszy w opinii autorów publikacji). Staranne monitorowanie czynności nerek u dzieci przyjmujących terapię DSX jest zatem koniecznością.</p>
Even-Or	Nabyty zespół Fanconiego	<p>W omawianym <i>case-study</i> przedstawiono dwa przypadki odwracalnego zespołu Fanconiego związanego z terapią deferyzyrokssem. Zespół Fanconiego to złożone zaburzenia czynności cewek nerkowych, które prowadzą do utraty z moczem różnych substancji, np.</p>	<p>Autorzy powyższej publikacji odnotowali dwa przypadki zaburzeń czynności</p>

Badanie	AEs	Opisy przypadków	Wnioski
2009 [23]	(odwracalny)	<p>aminokwasów, glukozy, fosforanów, kwasu moczowego, cytrynianów, magnezu, wapnia, potasu. Może być wrodzony lub nabyty, spowodowany przez ostrą lub przewlekłą chorobę nerek. W naszym przypadku mamy do czynienia ze schorzeniem nabytym.</p> <p><u>Case 1:</u> 18-letni mężczyzna chory od urodzenia na niedokrwistość aplastyczną (zespół <i>Diamonda – Blackfana</i>) oraz wymagający przewlekłych transfuzji krwi co 3-4 tygodnie. W związku z nadmiernym obciążeniem żelazem pacjent otrzymywał leczenie w postaci podskórnych wlewów deferoksaminy. W wieku 15 lat u pacjenta rozpoczęto leczenie deferazyroksiem w dawce 20 mg/kg/dzień. Stężenie kreatyniny w surowicy wzrosło z 0,6 mg/dL do 1,07 mg/dL. Na początku leczenia DSX nie odnotowano wystąpienia żadnego innego działania niepożądanego. Tolerancje zastosowanego leczenia DSX była dobra, a poziom ferrytyny spadł do 1,200 ng/dl. W tym czasie pacjent nie otrzymywał żadnych dodatkowych leków. Sześć miesięcy po rozpoczęciu leczenia DSX, stężenie fosforu zmniejszyło się z 3,5 mg/dl do 1,1 mg/dl. Wystąpiła łagodna hipokaliemia i hypouricemia. Badanie moczu wykazało: cukromocz, uricosurię, fosfaturię, kaliurię oraz aminoacydurię. Ocena TRP wyniosła 58% (norma > 85%). Brak dowodów na obecność kwasicy metabolicznej. Z uwagi na akceptowalny poziom ferrytyny, leczenie deferazyroksiem zostało przerwane. Przerwanie leczenia DSX skutkowało powrotem do normy wszystkich ocenianych powyżej parametrów gospodarki elektrolitowej. 6 miesięcy po odstawieniu leczenia DSX, poziom ferrytyny wzrósł do 1,728 ng/ml. Po omówieniu z pacjentem oraz jego rodzicami o możliwym związku pomiędzy zaburzeniami czynności nerek a leczeniem deferazyroksiem, zdecydowano się na ponowne leczenie DSX. Pod uwagę była również brana opcja braku leczenia czy leczenie podskórnymi wlewami DFO. Terapia deferazyroksiem została wznowiona od małej dawki 5 mg/kg mc. z mechanizmem stopniowego dochodzenia do dawki 20 mg/kg w ciągu kolejnych 19 miesięcy. Gdy pacjent doszedł do dawki DSX wynoszącej 10 mg/kg/dzień w przeciągu kilku tygodni wystąpiła łagodna hipofosfatemia z fosfaturią, unormowane przy udziale doustnych suplementów fosforu. U pacjenta odnotowano łagodną hypouricemię oraz białkomocz o niskiej masie cząsteczkowej. Cukromocz i inne nieprawidłowości już nie wystąpiły u chrego. Istotnym jest fakt, iż w obecnie w czasie leczenia deferazyroksiem, stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje w normie w 0,8 do 1 mg/dl. Pacjent kontynuuje leczenie wzrastającymi dawkami DSX bez dalszego pogorszenia funkcji kanalików nerkowych.</p> <p><u>Case 2:</u> 11-letnia pacjentka ze zdiagnozowaną talasemią beta. Z powodu przewlekłych transfuzji krwi potrzebuje leczenia chelatującego. W wieku 4 lat, przeszła transplantację szpiku kostnego, który został odrzucony przez organizm, natomiast w wieku 9 lat przeszła zabieg splenektomii. Z powodu przeładowania żelazem otrzymywała leczenie deferoksaminą. Jednak z powodu powikłań, poziom ferrytyny we krwi wzrósł do poziomu około 2.500 ng/ml. Leczenie deferazyroksiem rozpoczęła w wieku 8 lat (dawka: 20 mg/kg/dzień) z bardzo dobrą odpowiedzią. W tym czasie pacjentka nie otrzymywała dodatkowych leków. Leczenie przerwano po 17 miesiącach, gdy stężenie ferrytyny zmniejszyło się do poziomu 500-600 ng/ml, ale zostało ponownie wznowione po 5 miesiącach ze względu na wzrost ferrytyny do poziomu 1,146 ng/ml w dawce 30 mg kg/dzień. Sześć miesięcy później w rutynowych badaniach krwi stwierdzono u dziewczynki hipofosfatemię (1,2 mg/dl). Stężenie kreatyniny w surowicy i inne elektrolity</p>	<p>kanalików proksymalnych, kompatybilnych z zespołem Fanconiego. Opisywane przypadki wystąpienia nabytego zespołu Fanconiego były najprawdopodobniej związane z zastosowaną terapią DSX. Świadczy o tym fakt, iż po odstawieniu leczenia DSX ww. działanie ustępowało i wracało po wznowieniu terapii. Autorzy publikacji zwracają uwagę, iż rutynowa kontrola stężenie elektrolitów i fosforu, a także badanie moczu i elektrolitów w moczu może wykryć omawiane zaburzenia zanim wystąpią pierwsze objawy lub powikłania. Dodatkowo podkreślają, iż odwracalność i niepostępująca natura tego stanu sugeruje, że korzyści z terapii DSX w dalszym ciągu nadal przewyższają potencjalne ryzyko. Sugerują stopniowe wznowienie leczenia DSX wraz z dokładnym monitorowaniem tych pacjentów.</p> <p>Zgodnie z ChPL preparatu Exjade® występowanie tubulopatii nerkowej zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z beta talasemią. Zalecane jest wykonywanie raz na miesiąc badania w kierunku proteinurii. W razie potrzeby można również kontrolować dodatkowe wskaźniki czynności kanalików nerkowych (np. cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie w surowicy potasu, fosforanu, magnezu czy moczuanu, fosfaturię, aminoacydurię). Można również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności kanalików i (lub) w razie wystąpienia wskazań klinicznych. Jeśli pomimo zmniejszenia dawki i przerwy w podawaniu leku, stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje znacząco</p>

Badanie	AEs	Opisy przypadków	Wnioski
		<p>nie odbiegały od normy, jednak wystąpiła fosfaturia (TRP = 63,7%), cukromocz, łagodny białkomocz o niskiej masie cząsteczkowej oraz aminoacyduri. Z uwagi na powyższe podwyższone parametry oraz normalne stężenie ferrytyny (313 ng/ml), leczenie deferazyroksem zostało ponownie przerwane. Pacjentka została poddana terapii fosforem. W ciągu dwóch tygodni unormowano wskaźniki czynności kanalików nerkowych.</p>	<p>zwiększone i utrzymują się nieprawidłowe wartości innych wskaźników czynności nerek (np. proteinuria, Zespół Fanconiego), pacjenta należy skierować do specjalisty nefrologa i można rozważyć dalsze badanie specjalistyczne (takie jak biopsja nerki).</p>
<p>Rheault 2010 [24]</p>	<p>Nabyty zespół Fanconiego (odwracalny)</p>	<p><u>Case 1:</u> pacjent płci męskiej zamieszkały w Azji Południowej ze zdiagnozowaną w młodym wieku talasemią, wymagający co 4 tygodnie transfuzji krwinek czerwonych. Ze względu na podwyższony poziom ferrytyny 2,427 ng/ml pacjent w wieku 3,5 r.ż. zaczął otrzymywać podskórne leczenie deferoksaminą. W wieku 6 lat przeszedł na leczenie DSX (dawka 30 mg/kg/dobę). Chłopiec dobrze tolerował leczenie DSX przez około 18 miesięcy (stężenie ferrytyny w surowicy utrzymywało się na poziomie około 1300 ng/ml). W wieku 7 i pół lat, na dwa dni przed przyjęciem do szpitala u chłopca rozwinął się ból w dole pleców utrudniając chodzenie. Ponadto, pacjent miał mdłości oraz zmniejszony apetyt. Pacjent został hospitalizowany i w badaniach laboratoryjnych wykazały się liczne nieprawidłowości gospodarki elektrolitowej. Następnie pacjent został przyjęty do szpitala dziecięcego <i>University of Minnesota Amplatz</i> celem dalszej diagnostyki i leczenia. U pacjenta wykazano istotną dysfunkcję proksymalnego kanalik z fosfaturią (kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforu, 64%), glukozurią, hiperkalciurią i aminoacydurią. Powyższe wyniki oraz inne potwierdziły obecność zespołu Fanconiego. Za przyczynę wystąpienia zespołu Fanconiego uznano terapię deferazyroksem. Leczenie DSX zostało przerwane, a rozpoczęto uzupełnianie potasu i fosforu. Po odstawieniu leczenia DSX powyższe parametry biochemiczne szybko wróciły do normy. Po hospitalizacji pacjent przez kolejne 2 tygodnie przyjmował jeszcze przepisane suplementy. Z powodu nadmiaru żelaza w organizmie leczenie deferazyroksem zostało wznowione w nieco niższej dawce niż poprzednio (20 mg/kg/dzień). Przez kolejne 16 miesięcy pacjent pozostawał na zmniejszonej dawce DSX.</p> <p><u>Case 2:</u> pacjent ze zdiagnozowaną we wczesnym wieku talasemią, wymagający co 4-tygodniowych transfuzji krwi. Po kilku latach leczenia deferoksaminą, w wieku 7 i pół roku rozpoczęto terapię DSX w dawce 30 mg/kg/dzień (500 mg). W wieku 8 lat, podczas rutynowej kontroli w klinice nefrologii wykryto u pacjenta mikroskopijny krwimocz. Pozostałe wyniki były w normie. W moczu pacjenta wykryto 30 mg dl białka, ślady krwi, lekko podwyższony wskaźnik kreatyniny (0,38 mg/mg). Stosunek wapnia w moczu do kreatyniny był również podwyższony. Ze względu na łagodny charakter jej objawów, był zobowiązany do pojawienia się w klinice za kilka miesięcy celem dalszej obserwacji. W tym czasie przyjęto jej adaptowanego brata z zespołem Fanconiego. Kolejne badanie analizowanego pacjenta (case 2) wykazało białkomocz o niskiej masie cząsteczkowej z podwyższonym poziomem β-2 mikroglobulin. Poziom fosforu w surowicy, potasu i CO₂ były prawidłowe i pozostają tak od ponad 2 lat od rozpoczęcia leczenia DSX.</p>	<p>Długoterminowe konsekwencje dysfunkcji kanalików proksymalnych u pacjentów leczonych deferazyroksem są w dalszym ciągu nieznane i wymagają dalszych badań. Istnieje coraz więcej dowodów, że terapia deferazyroksem w grupie pacjentów pediatrycznych jest związana z wystąpieniem w dowolnym czasie tej terapii zespołu Fanconiego. Lekarze prowadzący powinni być świadomi tego powikłania. A zatem, pacjenci otrzymujący leczenie DSX powinni być rutynowo monitorowani w kierunku identyfikacji objawów dysfunkcji kanalików proksymalnych. W momencie wystąpienia dysfunkcji kanalików proksymalnych, należy zmniejszyć dawkę DSX lub rozważyć czasowe przerwanie leczenia.</p>

DSX – deferazyroks, DFO – deferoksamina; AEs – działania niepożądane

11. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Analiza porównawcza efektywności klinicznej deferazyroksu z deferoksaminą w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu talasemii beta

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne prospektywne badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia do analizy - *Cappellini 2006 (NCT00061750)*. Eksperyment bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferazyroksu z deferoksaminą w terapii pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu talasemii beta. Włączone do analizy badanie jest wielośrodkowym, niezależnym (*open-label*) eksperymentem typu *non-inferiority*. Zaprezentowane poniżej wyniki

dotyczą wyodrębnionej populacji pacjentów pediatrycznych i zostały one ocenione zarówno dla rocznego, jak również 5-letniego okresu obserwacji (*faza extension*).

Przedstawione wyniki analizy dotyczą jedynie wyodrębnionej populacji pediatrycznej: 299 pacjentów włączonych do *core phase* (154 pts w grupie DSX oraz 145 pts w grupie DFO) oraz 273 pacjentów włączonych do fazy *extension* (153 pts w grupie DSX oraz 120 pts w grupie *crossover*).

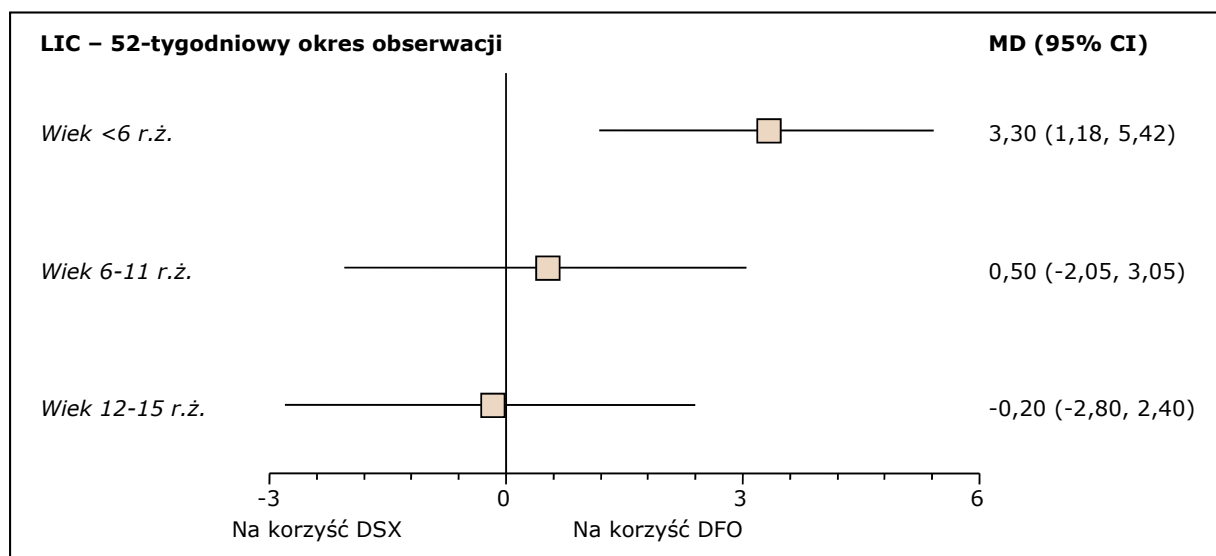
Analiza skuteczności klinicznej (52 tyg.)

Stężenie żelaza w wątrobie (LIC)

W badaniu *Cappellini 2006* w przypadku obu interwencji we wszystkich analizowanych grupach wiekowych odnotowano znaczący spadek LIC po roku terapii względem wartości wyjściowych. Różnice między ocenianymi grupami były nieznaczne, co może sugerować podobną skuteczność obu leków. Obliczone różnice średnich końcowych wykazały, że jedynie w grupie dzieci poniżej 6 roku życia pacjenci uzyskali znamienne większy spadek wartości LIC po roku

terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych na korzyść deferoksaminy (DFO). Powyższy wynik mógł być spowodowany brakiem równowagi w dawkowaniu obu leków chelatujących (pacjentom przyjmującym DFO pozwolono pozostać przy dawkowaniu stosowanym przed badaniem, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

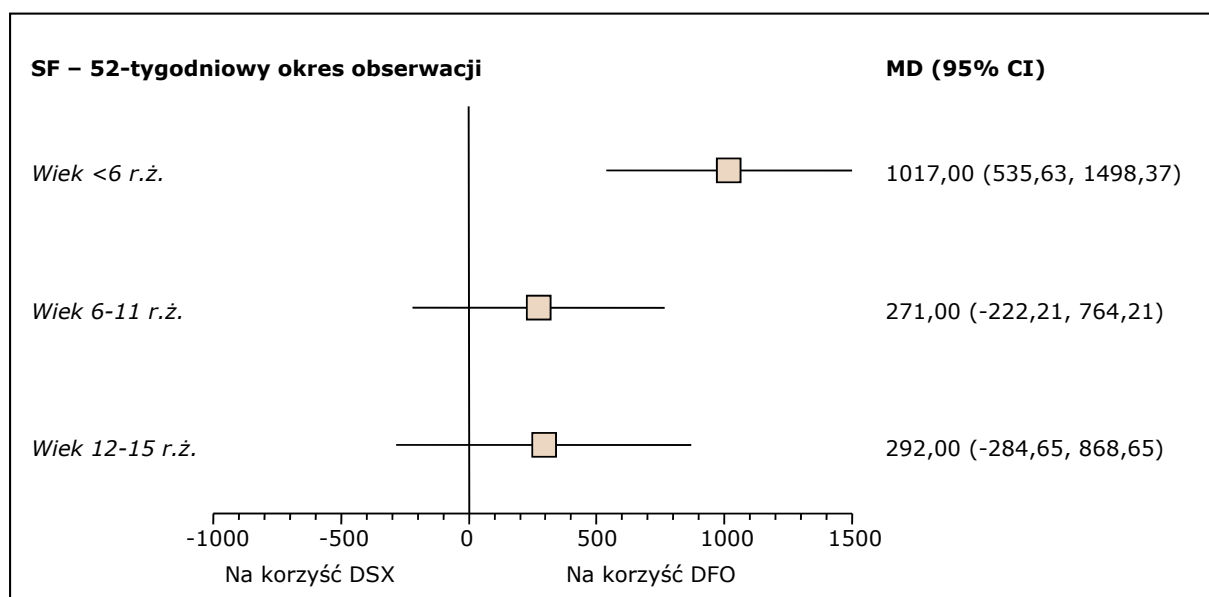


Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)

Po 52 tyg. okresu leczenia doszło do spadku stężenia ferrytyny w surowicy krwi względem wartości wyjściowych we wszystkich subpopulacjach oprócz dzieci poniżej 6. roku życia stosujących deferyazyroks (DSX). W przypadku grupy pacjentów w wieku 6 – 11 lat w obu ramionach terapeutycznych spadek SF był porównywalny, w pozostałych grupach wiekowych spadek w grupie DFO był większy niż w grupie DSX. Obliczone różnice średnich końcowych wskazują, że tylko dla grupy dzieci poniżej 6. roku życia wykazano

istotnie większy wzrost wartości SF po roku terapii, w odniesieniu do wartości wyjściowych na niekorzyść DSX. Powyższy wynik może być spowodowany brakiem równowagi w dawkowaniu obu leków chelatujących (pacjentom przyjmującym DFO pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole).

Szczegółowe informacje zebrano poniżej w formie wykresu.



Analiza bezpieczeństwa (52 tyg.)

Rezygnacje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, zgony, działania niepożądane, dojrzałość płciowa

Autorzy badania Cappellini 2006 przedstawili dane dotyczące rezygnacji pacjentów pediatrycznych z powodu wystąpienia działań niepożądanych w krótkim okresie obserwacji. Spośród 154 pacjentów stosujących deferyazyroks, jedynie 5 pts (3,2%) zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W trakcie badania w grupie DSX zaobserwowano jeden zgon z niewyjaśnionej przyczyny.

W badaniu analizowano również częstość pojawienia się działań niepożądanych w 52-tygodniowym okresie obserwacji. Terapia DSX była w większości przypadków dobrze tolerowana. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem deferyazyroksu zaliczono: ból brzucha, nudności,

wymioty, biegunkę oraz wysypkę skórą. W czasie trwania badania nie zaobserwowano związanej z leczeniem neutropenii, agranulocytozy, ani bólu stawów.

Rozwój seksualny dzieci przebiegał bez odchyień w obu grupach terapeutycznych.

Z powodu braku danych dotyczących analizowanych punktów końcowych w grupie komparatora, oraz brak danych liczbowych niemożliwym było przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – faza *extension* (5-letni okres obserwacji)

Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF)

Autorzy badania *Cappellini 2006* w fazie *extension* w skuteczności klinicznej poddali ocenie jedynie stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF). Stwierdzono, iż w obu porównywanych grupach obserwowano statystycznie istotne obniżenie się stężenia ferrytyny w surowicy

($p < 0,001$). Mediana SF spadła z 2409 ng/ml na wyjściu do 1208 ng/ml po 5 latach terapii DSX, natomiast w grupie *crossover* mediana SF obniżyła się z 1922 ng/ml na wyjściu do 1047 ng/ml po 5 latach obserwacji.

Dojrzałość fizyczna i płciowa, rezygnacje z udziału w badaniu, zgony

W fazie *extension* badania *Cappellini 2006* poddano ocenie dojrzałość fizyczną (wzrost i wagę) oraz dojrzałość płciową pacjentów poniżej 16 r.ż. dla analizowanego okresu obserwacji (5 lat).

Należy jednak zauważyć, iż zwłaszcza w przypadku najmłodszych dzieci po zastosowanym okresie obserwacji przyrost BMI-SDS występuje jedynie w kohorcie *crossover*.

Dla 273 pacjentów pediatrycznych (kohorta DSX: 153 pacjentów vs kohorta *crossover*: 120 pacjentów) biorących udział w fazie *extension* poszczególne krzywe określające wzrost pacjentów wykazywały tendencje wzrostowe, jednak raczej w dolnych granicach percentyla. Bezwzględna zmiana h-SDS po 5 latach leczenia DSX lub DFO względem wartości wyjściowych dla pacjentów w wieku od 2 do < 6 i od 6 do < 12 lat sugeruje nieznacznie mniejszy wzrost w porównaniu z populacją normalną. Natomiast w przypadku pacjentów w wieku od 12 do < 16 wyniki nie odbiegają od normy.

Wyjściowa ocena dojrzałości płciowej pacjentów (dla kobiet: rozwój piersi; dla mężczyzn: objętość jąder oraz dla obu płci: ocena męskich i żeńskich włosów łonowych) w wieku od 12 do < 16 r.ż. była prawidłowa i zgodna z normami określonymi skalą *Tanner'a*.

Pomiędzy porównywanymi grupami (kohorta DSX vs kohorta *crossover*) nie odnotowano różnic znamienych statystycznie odnośnie zmian BMI-SDS względem wartości wyjściowych po 5 latach terapii.

5-letni okres obserwacji ukończyło 107 (69,9%) pacjentów pediatrycznych (tj. poniżej 16 r.ż.) z grupy DSX oraz 102 dzieci (85%) z kohorty *crossover*. Najczęstszym powodem rezygnacji w obu analizowanych grupach terapeutycznych było wystąpienie działań niepożądanych oraz wycofanie zgody pacjenta na badanie.

W trakcie badania podczas 5-letniej terapii w grupie DSX zaobserwowano jeden zgon z niewyjaśnionej przyczyny.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej deferyroksu z deferoksaminą w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy *Vichinsky 2006*. Badanie bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferyroksu i deferoksaminy w terapii pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej. Włączone do analizy badanie jest wielośrodkowym

eksperymentem, który przeprowadzono dla 1-rocznego okresu leczenia i obserwacji (*Vichinsky 2006*), i który następnie wydłużono na kolejne 4 lata (faza *extension*).

Przedstawione wyniki analizy dotyczą jedynie wyodrębnionej populacji pediatrycznej: 98 pacjentów włączonych do *core phase* (67 pts w grupie DSX oraz 31 pts w grupie DFO) oraz 90 pacjentów włączonych do fazy *extension*.

Analiza skuteczności klinicznej (52 tyg.)

We włączonym do analizy eksperymencie *Vichinsky 2006* w analizie skuteczności uwzględniono punkty końcowe takie jak: stężenie żelaza w wątrobie (LIC) oraz poziom ferrytyny w surowicy krwi (SF) oraz ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*). Z uwagi na małą liczbę danych przedstawionych dla analizowanej populacji pediatrycznej niemożliwym było przeprowadzenie obliczeń statystycznych; większość wyników jest przedstawiona jedynie opisowo.

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu *Vichinsky 2006*, można stwierdzić, iż spadek stężenia żelaza w wątrobie w grupie DSX otrzymujących transfuzje wymienne jest prawie 5-krotnie większy w porównaniu z grupą DFO ($-6,6 \pm 5,6$ mg Fe/g suchej masy vs $-1,4 \pm 3,9$ mg Fe/g suchej masy), co sugeruje wyższą skuteczność DSX w porównaniu z DFO w populacji pacjentów pediatrycznych obciążonych żelazem i poddawanych transfuzjom wymiennym, w trakcie których $LIC \geq 5$ mg Fe/g dw.

Bezpieczeństwo (52 tyg.)

We włączonym do analizy badaniu *Vichinsky 2006* analiza bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej obejmowała częstość występowania: działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, rezygnacji pacjentów z badania oraz ocenę parametrów laboratoryjnych w okresie obserwacji równym 52 tygodnie.

Spośród 195 pts odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z badania był zbliżony w obu porównywanych grupach (DSX: 11,4% vs DFO: 11,1%). Szybkość wzrostu analizowanej populacji

Autorzy podkreślają, że obniżenie wartości LIC było podobne w poszczególnych grupach wiekowych (a więc również u dzieci od 2 do < 16 r. ż.).

Po 52-tyg. leczenia średnia zmiana stężenia ferrytyny była znacząco wyższa w grupie chorych stosujących DFO w porównaniu z grupą leczoną DSX dla ogólnej populacji pacjentów (dorośli i dzieci).

Podczas trwania eksperymentu stosunek przyjmowanej do zleconej dawki leku był wysoki i większy w grupie DSX w porównaniu do DFO (1,16 vs 0,97). Wynik ten wskazuje na wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej, który w konsekwencji prowadzi do polepszenia jakości życia pacjentów przewlekle obciążonych żelazem, a także do zminimalizowania kosztów hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikających z nieodpowiednio prowadzonej terapii.

dzieci była również zbliżona pomiędzy grupą DSX, a DFO, bez względu na ocenianą grupę wiekową.

Zmiana szybkości wzrostu u dzieci w wieku < 6 lat, od 6 do < 12 lat i od 12 do < 16 lat w grupie DSX wynosiła odpowiednio: $7,1 \pm 1,7$, $6,0 \pm 3,2$ oraz $4,6 \pm 4,0$ cm/rok, natomiast w grupie DFO odpowiednio: $6,1 \pm 1,9$, $4,8 \pm 2,5$ oraz $3,4 \pm 3,8$ cm/rok.

Nie odnotowano również różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie dojrzałości płciowej wg skali *Tannera*.

Analiza skuteczności klinicznej - faza *extension* (5-letni okres obserwacji)

We włączonej do przeglądu fazie *extension* badania *Vichinsky 2006* ocenianym punktem końcowym w populacji pacjentów pediatrycznych przewlekle obciążonych żelazem było jedynie stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF). Pomimo braku oceny parametru LIC, autorzy podkreślają, iż utrzymywanie się parametrów ALT i AST na prawidłowym poziomie poprzez cały okres trwania badania, sugeruje brak wpływu zastosowanej terapii na funkcje wątroby.

U pacjentów kontynuujących leczenie DSX w fazie *extension* (do 5 lat) stężenie ferrytyny w surowicy krwi obniżało się stopniowo (największe spadki SF przy dawkach średnich powyżej 20 mg/kg/d). Dla pacjentów ogółem (185 pts) zmiana mediany SF wynosiła - 198 ng/ml (95% CI: -357; 267), natomiast dla pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 4 lata (67 pts) obliczona zmiana

mediany SF wynosiła -591 ng/ml (95% CI: -1411; -280) i była istotna statystycznie ($p = 0,027$).

Autorzy stwierdzili, że względny spadek stężenia ferrytyny w surowicy krwi był większy u pacjentów dorosłych w porównaniu z populacją pediatryczną. Jednak należy mieć na uwadze, iż u pacjentów w wieku od 2 do < 16 lat początkowa dawka DSX była mniejsza niż u pacjentów dorosłych (średnia dawka w miesiącach 0-3 wynosiła $15,6 \pm 6,4$ mg/kg/d vs $16,4 \pm 6,7$ mg/kg/d). W celu uzyskania

obniżenia względnej mediany poziomów SF po rozpoczęciu terapii u pacjentów pediatrycznych (z wyższymi średnimi rocznymi przyjmowania żelaza w porównaniu do pacjentów dorosłych) wymagane było zwiększenie średniej dawki DSX do ≥ 25 mg/kg/d.

Wyniki te wskazują na pozytywny efekt stosowania deferyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem mierzonego zmianą stężenia SF.

Bezpieczeństwo - faza *extension* (5-letni okres obserwacji)

Dane dotyczące bezpieczeństwa dla długiego okresu obserwacji (do 5 lat) przedstawione dla populacji pacjentów pediatrycznych (90 pts) uwzględniały ogólną ocenę rezygnacji z badania oraz ocenę dojrzałości fizycznej i płciowej dzieci

Z 185 pacjentów uczestniczących w fazie *extension* 62 chorych ukończyło 4 dodatkowe lata terapii DSX (123 pts zrezygnowało z badania: w tym 14 pts z powodu AEs i 3 pts z powodu zgonu).

W populacji pacjentów pediatrycznych uczestniczących w fazie *extension* stwierdzono stabilny wzrost parametrów wagi i wysokości dzieci w wieku od 2 do < 16 lat.

Rozwój płciowy nastoletnich pacjentów (oceniany na podstawie skali *Tannera* rozwoju piersi, jąder, męskich i żeńskich włosów łonowych) przebiegał prawidłowo.

Analiza efektywności klinicznej deferyroksu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem na podstawie badań innych niż randomizowane próby kliniczne

Dodatkowo, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa deferyroksu w populacji pediatrycznej do analizy włączono odnalezione badania inne niż randomizowane: *ESCALATOR*, *NCT 00235391*, *EPIC*, *Galanello 2006*, *Aydinok 2012*, *Jeong 2010*.

Analiza powyższych badań wykazała, iż LIC oraz SF spada lub utrzymuje się na niezmiennym poziomie (należy pamiętać, iż większość pacjentów włączana do badań przyjmowała wcześniej różne leki chelatujące) podczas leczenia deferyroksiem. Jedynie w badaniu *Galanello 2006* leczenie DSX nie wiązało się ze spadkiem wartości LIC i SF, ale może to wynikać z relatywnie późnego zwiększenia dawki początkowej wynoszącej 10 mg/kg w omawianym badaniu. Ponadto dawka 10 mg/kg jest najniższą zalecaną dawką leku dla pacjentów poddawanych częstym transfuzjom krwi, co również można uznać za przyczynę nieznacznego zwiększenia stężenia żelaza w wątrobie po zastosowaniu ocenianej interwencji.

Ponad to w badaniu *ESCALATOR* dokonano oceny takich parametrów jak *compliance*, satysfakcja leczenia (*satisfaction*), wygoda/łatwość stosowania preparatu (*convenience*), szkolna frekwencja (*attendance*) oraz ich osiągnięcia (*performance*) w populacji pacjentów pediatrycznych. Analiza wyników dla tych punktów końcowych wykazała duże korzyści wynikające z formy podawania DSX (większy komfort pacjenta wynikający z doustnego podawania preparatu).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż deferyroks jest lekiem bezpiecznym. W długich okresach czasu oraz licznych populacjach nie odnotowano działań niepożądanych zmieniających znacznie profil bezpieczeństwa przedstawiony w analizie badań typu RCT.

12. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE GRADE

Tabela 100.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego DSX vs DFO w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu talasemii beta/anemii sierpowato krwinkowej; 52 tyg. okres obserwacji (Cappellini 2006, Vichinsky 2006)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/ (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: stężenie żelaza w wątrobie (LIC)								
<i>Cappellini 2006</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	-	< 6 r.ż.: MD = 3,3 (1,18; 5,42) 6 – 11 r.ż.: MD = 0,5 (-2,05; 3,05) 12-15 r.ż.: MD = -0,2 (-2,80; 2,40)	średnia*^	krytyczna
punkt końcowy: stężenie ferrytyny (SF)								
<i>Cappellini 2006</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	-	< 6 r.ż.: MD = 1017 (535,63; 1498,37) 6 – 11 r.ż.: MD = 271 (-222,21; 764,21) 12-15 r.ż.: MD = 292 (-284,65; 868,65)	średnia*^	krytyczna
punkt końcowy: zgony								
<i>Cappellini 2006</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	W grupie DSX wystąpił jeden zgon z niewyjaśnionej przyczyny	niska*^#	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych								
<i>Cappellini 2006</i>	wiełosrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	Spośród 154 pacjentów pediatrycznych przyjmujących DSX, jedynie 5 (3,2%) chorych zrezygnowała z powodu AEs	niska*^#	ważna

Analiza efektywności klinicznej deferyzroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/ (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: działania niepożądane								
<i>Cappellini 2006</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	-	niska*^#	ważna
punkt końcowy: dojrzałość płciowa								
<i>Cappellini 2006</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	-	niska*^#	ważna
punkt końcowy: stężenie żelaza w wątrobie (LIC)								
<i>Vichinsky 2006</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	-	niska*^#	krytyczna
punkt końcowy: stężenie ferrytyny (SF)								
<i>Vichinsky 2006</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	-	niska*^#	krytyczna
punkt końcowy: ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (compliance)								
<i>Vichinsky 2006</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	Podczas trwania eksperymentu stosunek przyjmowanej do zleconej dawki leku był wysoki i większy w grupie DSX w porównaniu do DFO (1,16 vs 0,97).	niska*^#	krytyczna

Analiza efektywności klinicznej deferyzroku (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3,4}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/ (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: rezygnacje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych								
<i>Vichinsky 2006</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	Ogółem spośród 195 pts rezygnacje z badania odnotowano u 11,4% stosujących DSX oraz u 11,1% otrzymujących DFO.	niska*^#	ważna
punkt końcowy: dojrzałość płciowa								
<i>Vichinsky 2006</i>	wieloośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	nieznaczące ograniczenie (open label)	nie dotyczy	tak	1	-	niska*^#	ważna

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

*Zaburzenie istoty randomizacji wynikające z wyodrębnienia subpopulacji pacjentów pediatrycznych (3 grupy wiekowe)

^ Analiza ITT niezachowana

#Brak wystarczających danych liczbowych w celu przeprowadzenia analizy statystycznej; wyniki przedstawione w sposób opisowy lub jedynei dla jednej z grupy

13. WNIOSKI

13.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie deferyzroksu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z nadmiernym obciążeniem organizmu żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii jest równie skuteczny i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z deferokasaminą?

Z uwagi na rzadki charakter choroby celem opracowania była również ogólna ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa deferyzroksu w populacji pediatrycznej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy - *Cappellini 2006*, *Vichinsky 2006*. W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną deferyzroksu z deferoksaminą w terapii przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu talasemii beta (*Cappellini 2006*) oraz anemii sierpowatokrwinkowej (*Vichinsky 2006*).

Autorzy raportu nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych ww. badań ze względu na odmienne podłoże obciążenia żelazem (talasemia beta vs anemia sierpowatokrwinkowa) oraz z uwagi na brak zbieżnych danych liczbowych w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, iż wyniki dla analizowanej populacji pediatrycznej stanowiły jedynie subpopulację wyciągniętą z ww. badań (obniżona wiarygodność wyników wynikająca z zaburzenia istoty randomizacji).

Na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej efektywności klinicznej deferyzroksu w porównaniu z deferoksaminą u dzieci z talasemią beta (*Cappellini 2006*) można stwierdzić, iż różnice między ocenianymi grupami dla głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności (LIC oraz SF) były nieznaczące, co może sugerować podobną skuteczność obu leków. Spadek w LIC oraz SF był znamienne większy w grupie DFO w porównaniu do DSX jedynie w przypadku subpopulacji dzieci poniżej 6. roku życia. Powyższy wynik może wynikać z braku równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole.

W badaniu *Vichinsky 2006* sposób przedstawienia wyników dla populacji dziecięcej uniemożliwił dokonanie obliczeń statystycznych, wyniki zostały przedstawione opisowo. Redukcje LIC były podobne w obu grupach terapeutycznych (we wszystkich grupach wiekowych), co może sugerować podobną skuteczność obu leków. Oprócz tego podczas trwania eksperymentu stosunek przyjmowanej do złezonej dawki leku był większy w grupie DSX w porównaniu do DFO. Wynik ten wskazuje na wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej, który w konsekwencji prowadzi do polepszenia jakości życia pacjentów przewlekle obciążonych żelazem, a także do zminimalizowania kosztów hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikających z nieodpowiednio prowadzonej terapii

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w obu badaniach (*Cappellini 2006, Vichinsky 2006*) wykazała, iż terapia DSX nie wiąże się z występowaniem szczególnie poważnych działań niepożądanych. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem deferyzroksu zaliczono: ból brzucha, nudności, wymioty, biegunkę oraz wysypkę skórą. Mając zwłaszcza na uwadze stosunkowo niewielki procent pacjentów, którzy zrezygnowali z przyjmowania DSX z powodu działań niepożądanych, można uznać terapię tym lekiem za dobrze tolerowaną. Rozwój seksualny dzieci przebiegał bez odchyłań.

W długim okresie obserwacji terapia deferyzroksiem była skuteczna, co potwierdzają spadki wartości LIC i SF po zakończeniu terapii, jak również w fazach *extension* do badań *Cappellini 2006, Vichinsky 2006*. Długotrwała terapia DSX nie wiązała się z występowaniem poważnych działań niepożądanych, ponadto w fazach *extension* nie doszło do wystąpienia nowych, jak również nasilenia już istniejących AEs; świadczy to o dobrym profilu bezpieczeństwa leku.

Oprócz tego, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa deferyzroksu w populacji pediatrycznej do analizy włączono odnalezione badania inne niż randomizowane: *ESCALATOR, NCT 00235391, EPIC, Galanello 2006, Aydinok 2012, Jeong 2010*. Analiza powyższych badań wykazała, iż LIC oraz SF spada lub utrzymuje się na niezmiennym poziomie (większość pacjentów włączana do badań przyjmowała wcześniej różne leki chelatujące) podczas leczenia deferyzroksiem. Jedynie w badaniu *Galanello 2006* leczenie DSX nie wiązało się ze spadkiem wartości LIC i SF, ale może to wynikać z relatywnie późnego zwiększenia dawki początkowej wynoszącej 10 mg/kg w omawianym badaniu. Ponadto dawka 10 mg/kg jest najniższą zalecaną dawką leku dla pacjentów poddawanych częstym transfuzjom krwi, co również można uznać za przyczynę nieznacznego zwiększenia stężenia żelaza w wątrobie po zastosowaniu ocenianej interwencji. Ponadto w badaniu *ESCALATOR* dokonano oceny takich parametrów jak *compliance*, satysfakcja leczenia (*satisfaction*), wygoda/łatwość stosowania preparatu (*convenience*), szkolna frekwencja (*attendance*) oraz ich osiągnięcia (*performance*) w populacji pacjentów pediatrycznych. Analiza wyników dla tych punktów końcowych wykazała duże korzyści wynikające z formy podawania DSX (większy komfort pacjenta wynikający z doustnego podawania preparatu). Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż deferyzroks jest lekiem bezpiecznym. W długich okresach czasu oraz licznych populacjach nie odnotowano działań niepożądanych zmieniających znacznie profil bezpieczeństwa przedstawiony w analizie badań typu RCT.

Doustna droga podania leku jest dogodna dla wszystkich pacjentów. Ma to szczególne znaczenie w przypadku dzieci i młodzieży, u których poprzez znacznie lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich poprawią się rezultaty leczenia, dojdzie do ograniczenia tempa narastania powikłań i w konsekwencji wpłynie to na długość i jakość ich życia. W analizie głównej oraz w dodatkowej ocenie skuteczności, wykazano wysoki poziom ww. parametru tj. *compliance*.

Należy mieć na względzie fakt, iż oprócz deferyzroksu na polskim rynku jedynym dostępnym chelatorem żelaza jest deferoksamina (preparat Desferal®) podawana dzieciom w podskórnym wlewie ciągłym trwającym kilka-kilkanaście godzin. Częsta infuzja medykamentu diametralnie obniża jakość życia chorych. Z uwagi na fakt, iż populację docelową rozważanej technologii stanowią dzieci i młodzież w wieku od 2 roku życia do 18 roku życia, częste i długoterminowe hospitalizacje mogą znacząco wpłynąć na prawidłowy rozwój psychomotoryczny dziecka

(ograniczony kontakt z rówieśnikami, zaburzony system edukacji, ograniczony dostęp do edukacji i kultury), organizację dnia codziennego w rodzinie (konieczność opieki nad dzieckiem w szpitalu ogranicza lub całkowicie uniemożliwia aktywność zawodową, opieką nad pozostałymi dziećmi pozostaje obciążony bardziej jeden z rodziców lub krewny). Pobyty dziecka w szpitalu są dla rodziny również dodatkowym obciążeniem finansowym (np. koszty związane z dojazdami do ośrodków).

A zatem, pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Exjade® stosowanego w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi u pacjentów pediatrycznych z talasemią beta oraz innymi rodzajami niedokrwistości umożliwi pacjentom dostęp do aktywnej, bezpiecznej oraz skutecznej formy terapii, która przede wszystkim wpłynie na poprawę jakości ich życia, a w odniesieniu do rodzin zmniejszy wydatki oraz konieczność częstego przebywania z dzieckiem w szpitalu.

Sytuacja ww. grupy pacjentów jest szczególnie trudna ze względu na brak innej doustnej opcji terapeutycznej refundowanej w Polsce. Istotnym jest również fakt, iż akceptacja finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych stanowić będzie faktyczną realizację przyjętych celów i priorytetów zdrowotnych.

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

13.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż deferyazyroks (DSX) stosowany doustnie w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem jest akceptowalna. Zakres bezpieczeństwa stosowania DSX został określony na podstawie danych dla populacji ogółem (osoby dorosłe i dzieci) charakteryzujących się dużą liczebnością oraz bardzo długim horyzontem czasowym (5 lat).

W oparciu o dane z ChPL u osób otrzymujących terapię deferyazyroksiem bardzo często ($\geq 1/10$) obserwuje się zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. Wśród częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych wymienić należy: bóle głowy, biegunki, zaparcia, wymioty, nudności, bóle brzucha, rozdęcia brzucha, niestrawności, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypki, świąd, białkomocz.

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z badań klinicznych (*Cappellini 2006, Vichinsky 2006, NCT 00110617*), zawartymi również w ChPL, do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas przewlekłego leczenia deferyazyroksiem w populacji ogółem należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u około 26% pacjentów) oraz wysypka skórna (u około 7% pacjentów). Biegunka jest obserwowana częściej u dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Wyżej wymienione działania niepożądane są zależne od dawki, głównie łagodne do umiarkowanych, zwykle przemijające i w większości przypadków ustępują nawet pomimo kontynuowania leczenia. Podobnie jak w przypadku stosowania innych środków chelatujących żelazo, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Exjade® niezbyt często obserwowano utratę słuchu w zakresie dźwięków o wysokiej częstotliwości oraz zmętnienie soczewki (wczesną zaćmę). Tubulopatia nerkowa była głównie zgłaszana u dzieci i młodzieży z beta talasemią leczonych produktem leczniczym Exjade®.

Na podstawie danych z ChPL można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych działań niepożądanych w porównaniu do danych zawartych w badaniach klinicznych nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa stosowania leku Exjade®.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. Informacje dotyczące obserwowanych działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, których częstość występowania określono, jako nieznaną. Do działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych należą: pancytopenia, małopłytkowość, reakcje nadwrażliwości (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy), niewydolność wątroby, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, łysienie, ostra niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek. W okresie po wprowadzeniu ocenianego leku do obrotu zgłaszano ww. przypadki niewydolności wątroby, niekiedy śmiertelne, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą uprzednio marskością wątroby.

Dodatkowo, analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych (*Cappellini 2006a, Piga 2007, Piga 2008*) potwierdziła dobry profil bezpieczeństwa terapii deferyazyroksem. Częstość odnotowanych działań niepożądanych można uznać za niską oraz o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Długotrwałe leczenie deferyazyroksem jest dobrze tolerowane zarówno w populacji dzieci i dorosłych z różnymi typami anemii wymagającymi transfuzji.

Większość analizowanych *case reports* (*Endo 2010, Even-Or 2009* oraz *Rheault 2011*) zwraca szczególną uwagę na potrzebę monitorowania pacjentów pod względem wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem moczowym (np. zespołu Fanconiego). W tym celu istotne jest kontrolowanie wskaźników czynności kanalików nerkowych (np. cukromocz u pacjentów bez cukrzycy i małe stężenie w surowicy potasu, fosforanu, magnezu czy moczanu, fosfaturię, aminoacydurię). W przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności kanalików i (lub) w razie wystąpienia wskazań klinicznych należy również rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Podsumowując, w oparciu o przedstawione powyżej dane można wnioskować, iż terapia deferyazyroksem jest bezpieczną formą leczenia nie tylko pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 r.ż.), ale również w przypadku pacjentów dorosłych z przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku chorób wymagających przewlekłych transfuzji krwi.

14. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy: *Cappellini 2006, Vichinsky 2006*.

Autorzy raportu uznali, iż bezzasadnym jest przeprowadzenie statystycznej agregacji danych ww. dwóch badań ze względu na odmienne podłoże obciążenia organizmu żelazem (talasemia beta vs anemia sierpowatokrwinkowa) oraz brak zbieżności sposobu przedstawienia informacji w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Wyniki dla analizowanej populacji pediatrycznej były jedynie wyciągniętą subpopulacją z ww. badań. Wyodrębnienie subpopulacji dokonane na podstawie wieku pacjentów mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu systematycznego. W konsekwencji może to prowadzić do nierównowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych.

W celu przedstawienia szerszego profilu skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu u dzieci z nadmiernym obciążeniem żelazem w przebiegu różnych anemii, do analizy włączono badania inne niż randomizowane. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa opisano wyniki badań RCT dla populacji ogólnej (łącznie dzieci i dorośli) celem przedstawienia pełnego profilu bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu. Oprócz tego do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono badania inne niż randomizowane oraz opracowania wtórne, cechujące się niską wiarygodnością wewnętrzną lecz wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

Ze względu na brak adekwatnego narzędzia do oceny wiarygodności badań innych niż randomizowane włączonych do niniejszego przeglądu autorzy opracowanie zdecydowali się na opisowe przedstawienie oceny jakości danych.

14.1. Ograniczenia wyników

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. W próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej oceniano następujące typy punktów końcowych i surogatów:

- Stężenie żelaza w wątrobie (LIC);
- Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF);

- Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance*;
- *Satisfaction* i *convenience*;
- *Attendance, performance* i czas stracony na leczenie;
- dojrzałość fizyczna (wzrost i waga) i płciowa;
- rezygnacja z badania (w tym z powodu działań niepożądanych);
- działania niepożądane (ogółem i poważne);
- nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (stężenie kreatyniny w surowicy krwi >ULN, poziom ALT 5 x ULN);
- Ocena histologiczna wątroby w skali Ishaka;
- Ocena funkcji serca;
- Zgony.

W badaniu *Cappellini 2006* stężenie żelaza w wątrobie (LIC) było oznaczane za pomocą różnych metod diagnostycznych: biopsja oraz SQUID (za pomocą interferometru kwantowego, ang. *Superconducting Quantum Interference Device*).

W analizie bezpieczeństwa, w próbie klinicznej *Cappellini 2006* nie podano zarówno konkretnych wartości liczbowych dotyczących występowania działań niepożądanych, jak również wyników oceny dla grupy stosującej deferoksaminę, co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków na temat profilu bezpieczeństwa stosowanej interwencji.

Obliczone różnice średnich końcowych dla stężenia żelaza w wątrobie (LIC) w badaniu *Cappellini 2006* wykazały, że jedynie w grupie dzieci poniżej 6 roku życia pacjenci uzyskali znamienne większy spadek wartości LIC po roku terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych na korzyść deferoksaminy. Powyższy wynik może wynikać z braku równowagi w dawkach obu leków chelatujących. Brak równowagi miał miejsce, ponieważ pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole.

W badaniu *Vichinsky 2006* forma przedstawienia danych dla populacji dziecięcej pozwoliła jedynie na opisowe przedstawienie wyników bez obliczeń statystycznych.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy pacjenci przyjmowali inne leki chelatujące przed rozpoczęciem terapii deferazyroksem (początkiem badań).

We wszystkich badaniach dozwolone były modyfikacje dawek w dużym zakresie, w zależności od efektu.

15. DYSKUSJA

15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla deferazyroksu nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.). W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (podtyp II A) spełniające kryteria włączenia do analizy - *Cappellini 2006*, *Vichinsky 2006*. W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną deferazyroksu z deferoxaminą w terapii przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu talasemii beta (*Cappellini 2006*) oraz anemii sierpowatokrwinkowej (*Vichinsky 2006*). Autorzy raportu uznali, iż bezzasadnym jest przeprowadzenie statystycznej agregacji danych ww. dwóch badań ze względu na odmienne podłoże obciążenia organizmu żelazem (talasemia beta vs anemia sierpowatokrwinkowa) oraz brak zbieżności sposobu przedstawienia informacji w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, należy mieć również na uwadze, iż wyniki dla analizowanej populacji pediatrycznej były jedynie wyciągniętą subpopulację z ww. badań.

Oprócz tego, w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa deferazyroksu w populacji pediatrycznej do analizy włączono odnalezione badania inne niż randomizowane: *ESCALATOR*, *NCT 00235391*, *EPIC*, *Galanello 2006*, *Aydinok 2012*, *Jeong 2010*.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych (należy do nich deferazyroks) jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Informacje na temat populacji pediatrycznej z powyższych badań zostały zaczerpnięte z osobnych publikacji i/lub abstraktów konferencyjnych. Do analizy zostały włączone również fazy *extension*.

Dane dotyczące populacji ogólnej z badań *Cappellini 2006*, *Vichinsky 2006*, *NCT 00235391*, *EPIC*, *NCT 00110617* zostały przedstawione w dodatkowej analizie skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa deferazyroksu.

Ponadto, w procesie wyszukiwania publikacji odnaleziono 3 opracowania (*Piga 2007*, *Piga 2008*, *Cappellini 2006a*), które zostały przedstawione w dodatkowej analizie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa deferazyroksu.

15.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi wykorzystuje się terapię chelatującą, której prowadzenie ma na celu obniżenie poziomu żelaza w organizmie, zapobiegając i/lub zmniejszając toksyczne skutki podwyższonego stężenia tego pierwiastka w płynach ustrojowych i narządach [2].

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz danych sprzedażowych, wykorzystanych w analizie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, ustalono, że w Polsce terapię chelatującą u pacjentów z nadmiarem żelaza, na skutek odbywanych transfuzji krwi, prowadzi się przede wszystkim przy zastosowaniu deferoksaminy (preparat *Desferal*[®]). Zgodnie z opisem projektu programu terapeutycznego, standardem w leczeniu chelatującym od 40 lat jest podawanie deferoksaminy [3]. Zarejestrowany w Polsce preparat *Ferriprox*[®], którego substancją czynną jest deferypron stosowany w terapii chelatującej nie spełnia kryteriów, kwalifikujących go jako technologię medyczną, która mogłaby w pełni zastąpić pozostałe chelatory. Deferypron jest bowiem wskazany jedynie w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią (*thalassaemia major*), u których stosowanie deferoksaminy jest przeciwwskazane lub niewystarczające [4]. Ponadto według dostępnych źródeł literaturowych deferypron włączany jest do terapii chelatującej po niepowodzeniu leczenia deferazyroksiem i/lub deferoksamina [5, 6, 7]. Deferypron nie stanowi zatem alternatywnej opcji leczenia, która w pełni mogłaby zaspokoić potrzeby analizowanej populacji obejmującej pacjentów pediatrycznych z talasemią beta, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, niedokrwistością aplastyczną (w tym zespołem Diamonda – Blackfana, anemią Fanconiego), inną bardzo rzadką niedokrwistością wrodzoną, nabytą niedokrwistością hemolityczną lub zespołem mielodysplastycznym (MDS). Poza preparatami *Ferriprox*[®] i *Desferal*[®] w Polsce nie zarejestrowano innych leków chelatujących wykorzystywanych w leczeniu nadmiernego obciążenia żelazem [8].

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat standardów leczenia przeciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji preparatów krwi, po uwzględnieniu wytycznych AOTM oraz dostępnych badań klinicznych, adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji (deferazyroks w postaci preparatu *Exjade*[®]) jest inny lek chelatujący, stosowany w postaci podskórnych wlewo: deferoksamina (DFO).

15.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego *Exjade*[®] [9], deferyroks wskazany jest w leczeniu:

- przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych;
- przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:
 - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat;
 - u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych;
 - u pacjentów z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Przedmiotem analizy jest ocena efektywności preparatu *Exjade*[®] stosowanego doustnie u pacjentów pediatrycznych, z potwierdzonym przewlekłym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi, z talasemią beta, niedokrwistością sierpowatokrwinkową, niedokrwistością aplastyczną (w tym zespół Diamonda – Blackfana, anemia Fanconiego), inną bardzo rzadką niedokrwistością wrodzoną, nabytą niedokrwistością hemolityczną lub zespołem mielodysplastycznym. Populacja ta jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, do których zaliczono: dzieci powyżej 2 roku życia i młodzież poniżej 18 roku życia, u których w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) doszło do przewlekłego obciążenia żelazem, a także u innych pacjentów z nadmiarem żelaza w organizmie, u których prowadzona jest terapia chelatująca rozpoczęta poniżej 18 roku życia oraz przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie [10].

Populacja pacjentów włączonych do opracowania jest zgodna z populacją zdefiniowaną powyżej.

Zarejestrowany okres obserwacji w analizowanych badaniach RCT (*Cappellini 2006*, *Vichinsky 2006*) wynosił: 52 tygodnie. Okresy obserwacji w analizowanych eksperymentach

klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

W niniejszym przeglądzie efektywność kliniczną deferyazyroksu oceniano także podczas wieloletnich obserwacji pacjentów (*fazy extension* do badań *Cappellini 2006*, *Vichinsky 2006*, *ESCALATOR*, *Galanello 2006*), stanowiących odpowiednio długi czas dla odniesienia wyników do praktyki klinicznej. Do analizy włączono także pacjentów pediatrycznych otrzymujących terapię deferyazyroksem w ramach badań innych niż randomizowane (*ESCALATOR*, *NCT 00235391*, *EPIC*, *Galanello 2006*, *Aydinok 2012*, *Jeong 2010*). Długość trwania terapii oraz liczebność analizowanych populacji (po uwzględnieniu faktu, iż anemie będące podłożem nadmiernego obciążenia organizmu żelazem w wyniku częstych transfuzji czerwonych krwinek należą do chorób rzadkich) pozwalają odnieść uzyskane wyniki do rzeczywistej praktyki klinicznej. A zatem wiarygodność zewnętrzna badań innych niż randomizowane jest wyższa niż w próbach klinicznych typu RCT.

We włączonych do analizy eksperymentach klinicznych typu RCT pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: deferyazyroks stosowany doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu) w dawce 5, 10, 20 lub 30 mg/kg m.c. dziennie (grupa DSX) oraz powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5 dni w tygodniu), dawka: 20-60 mg/kg m.c. dziennie (grupa DFO). W badaniach innych niż randomizowane dawki deferyazyroksu wahały się od 5 do 40 mg/kg m.c. w zależności od początkowego obciążenia żelazem (mierzone za pomocą LIC oraz stężenia ferrytyny w surowicy) i zmian tego parametru w trakcie trwania badania.

Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianych interwencji były zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.

Należy jednak zaznaczyć, iż niektóre działania niepożądane mogą ujawniać się w dłuższym okresie czasu lub większej populacji. W związku z czym, w celu zidentyfikowania szerokiego profilu bezpieczeństwa w dodatkowej analizie bezpieczeństwa omówiono dodatkowo wyniki badań dla populacji ogólnej pacjentów (łącznie dzieci i dorośli).

15.4. Wiarygodność wewnętrzna

Włączonym do analizy badaniom typu RCT przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Badania bezpośrednio porównujące DSX vs DFO w leczeniu pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem wynikającym z częstych transfuzji krwi w przebiegu talasemii beta (*Cappellini 2006*) oraz anemii sierpowatokrwinkowej (*Vichinsky 2006*) cechują się odpowiednio niską oraz średnią wiarygodnością i uzyskały 2 oraz 3 punkty w skali Jadad. Ocena taka wynika głównie z faktu, iż nie zastosowano zaślepienia pacjentów względem zastosowanego leczenia. Powodem braku maskowania mogła być odmienna forma podawania leku (doustnie vs 8-12 h podskórne iniekcje), która wiązała się z trudnością przeprowadzenia eksperymentu w schemacie *double-dummy* głównie ze względów etycznych.

W badaniu *Vichinsky 2006* przeprowadzono randomizację w proporcji 2:1 do grup terapeutycznych DSX oraz DFO. Losowy przydział chorych do grup zapewniono przy użyciu

systemu IVRS. Zastosowana stratyfikacja dotyczyła 4 grup wiekowych (2 do < 6 lat, 6 do < 12 lat, 12 do < 16 lat, powyżej 16 lat). Wielkość bloku wynosiła 6. Natomiast w badaniu *Cappellini 2006* nie zastosowano maskowania oraz nie przedstawiono zastosowanej metody randomizacji. Istotnym jest fakt, iż pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na wiek (od 2 - 12 lat, od 12 do 18 lat oraz ≥ 18 r.ż.). Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia tezy *non-inferiority* deferazyroksu w porównaniu do deferoksaminy w przypadku osiągnięcia procentowej poprawy leczenia określonej w oparciu o stężenie żelaza w wątrobie (LIC) po roku leczenia.

Subpopulacje pediatryczne z badań RCT zostały wyodrębnione na podstawie abstraktów i/lub osobnych publikacji. Wyodrębnienie subpopulacji pediatrycznej dokonane na podstawie wieku pacjentów mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu systematycznego. W konsekwencji może to prowadzić do nierównowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych.

Oprócz tego do analizy włączono badania inne niż randomizowane w celu przedstawienia większej ilości danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deferazyroksu u dzieci z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji w przebiegu różnych anemii. Badania inne niż randomizowane cechują się niską wiarygodnością wewnętrzną ze względu na brak randomizacji cz podwójnego zaślepienia. Należy w tym miejscu podkreślić, iż deferazyroks jest lekiem sierocym i dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do takich terapii jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych o wysokiej jakości wewnętrznej, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Badania obserwacyjne oceniono za pomocą skali NOS [5]. W przypadku braku adekwatnego narzędzia do oceny wiarygodności badań innych niż randomizowane włączonych do niniejszego przeglądu autorzy opracowanie zdecydowali się na opisowe przedstawienie oceny jakości danych.

Biorąc pod uwagę fakt, iż niniejszy przegląd dotyczy choroby rzadkiej i leku sierocego można uznać, iż siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane badania kliniczne jest wysoka.

15.5. Dyskusja z przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań [1].

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwania badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);*
- *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
- *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 04-04-2012 r. a 05-04-2012 r.

Przeprowadzone wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia następujących przeglądów systematycznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego:

- Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Niemeyer CM, Bassler D, *Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease (Review), Cochrane. Database. Syst. Rev. 2010; CD007477 [11];*
- Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, *Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia (Review), Cochrane. Database. Syst. Rev., 2012; CD007476 [12];*
- McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, Dickson R, Dundar Y, Greenhalgh J, Modell B, Olujohungbe A, Telfer P, Walley T, *Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation, Health Technology Assessment 2009; Vol. 13: No. 1 [13].*

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji odnalezionych przeglądów systematycznych. Należy podkreślić, iż analizując ww. przeglądy ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w metodyce niniejszego raportu.

Wymienione powyżej opracowania wtórne spełniają formalne wymogi przeglądu systematycznego. Nie spełniają wszystkich predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej (PICO) w postaci braku odrębnych wyników dla populacji pediatrycznej. Odnalezione przeglądy uwzględniono jednak w niniejszej dyskusji ze względu na przedstawienie wyników dla poszerzonej populacji (populacja ogółem: dzieci i dorośli), które analizowano w rozdziale Dodatkowe dane na temat skuteczności klinicznej DSX. Wyniki te stanowią dodatkowe źródło wiarygodnych informacji na temat analizowanej interwencji co jest szczególnie istotne w przypadku chorób rzadkich.

W odnalezionych przeglądach analizowano m.in. efektywność kliniczną deferyzyroksu w leczeniu potransfuzyjnego przeciążenia organizmu żelazem u chorych z niedokrwistością

sierpowatokrwinkową (Meerpohl 2010), talasemią (Meerpohl 2012) oraz różnymi niedokrwistościami (McLeod 2009) w porównaniu z deferoksaminą i/lub placebo.

Autorzy przeglądów przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie danych w kilku bazach informacji medycznej, min. PubMed przez MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE.

Kryteria włączenia do wspomnianych badań wtórnych były szersze niż w przypadku prezentowanej analizy, obejmowały bowiem również publikacje dotyczące oceny efektywności innych chelatorów, oraz ich kombinacji w populacji ogółem (dzieci i dorośli).

Zidentyfikowane badania pierwotne włączone do niniejszej analizy zostały odnalezione i uwzględnione przez autorów wyżej wymienionych przeglądów systematycznych.

Punkty końcowe przedstawione we włączonych przeglądach są zbieżne z głównymi punktami ocenianymi w niniejszym raporcie: stężenie żelaza w wątrobie, poziom ferrytyny w surowicy oraz profil bezpieczeństwa (m.in. działania niepożądane, zmiany parametrów laboratoryjnych).

Wyniki efektywności deferazyroksu w leczeniu przeciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi, opublikowane w odnalezionych przeglądach są zbieżne z uzyskanymi w niniejszej analizie. Skuteczność DSX w obniżaniu stężenia żelaza w wątrobie oraz poziomu ferrytyny w surowicy krwi jest zbliżona do efektów terapeutycznych wywołanych przez deferoxaminę. W przeglądzie Meerpohl 2012, w którym badano również poziom satysfakcji pacjentów z leczenia, stwierdzono iż zadowolenie chorych z terapii DSX jest, w sposób statystycznie istotny, wyższe w porównaniu z DFO.

Profil działań niepożądanych przedstawiony w analizowanych przeglądach jest zbieżny z wynikami dodatkowej analizy bezpieczeństwa i został określony, jako dobrze tolerowany przez pacjentów z potransfuzyjnym nadmiernym przeciążeniem żelazem w przebiegu różnych typów niedokrwistości.

15.1. Dodatkowe dane na temat skuteczności klinicznej DSX

Dodatkowe informacje na temat skuteczności terapii DSX w populacji ogólnej (dzieci i dorośli) przedstawiono opierając się na danych zamieszczonych w dwóch badaniach RCT tj: Cappellini 2006 [14, 15, 16], Vichinsky 2006 [17, 18, 19, 20] (populacja pediatryczna z obu badań została opisana w analizie głównej) oraz w 4 badaniach innych niż randomizowane próby kliniczne: Jordan 2011 [21] (retrospektywne), Alvarez 2009 [22] oraz Piga 2007 [23] i Piga 2008 [25].

15.1.1. Cappellini 2006 [14, 15, 16]

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A): Cappellini 2006. Badanie bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferazyroksu (DSX) z deferoxaminą (DFO) w terapii przewlekłego obciążenia żelazem w przebiegu talasemii beta łącznie w populacji dzieci i dorosłych. Próba kliniczna Cappellini 2006 jest badaniem typu *non – inferiority*. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Wyniki dla populacji

pediatrycznej zostały szczegółowo opisane w analizie głównej niniejszego raportu, natomiast istotnym jest również przedstawienie wyników analizy skuteczność dla populacji ogółem (wyniki łącznie dla dzieci i dorosłych).

15.1.1.1. Stężenie żelaza w wątrobie [14]

Ocenianym we włączonym do analizy badaniu punktem końcowym było stężenie żelaza w wątrobie (LIC). U większości pacjentów włączonych do badania (84%) metodę pomiaru LIC stanowiła biopsja wątroby. Głównie w subpopulacji dzieci oraz pacjentów z przeciwwskazaniem do wykonywania biopsji wątroby posługiwano się metodą nieinwazyjną (SQUID). Na podstawie przeprowadzonego porównania zatwierdzonych metod pomiaru poziomu LIC stwierdzono różnicę pomiędzy omawianymi metodami wskazującą na mniejszą o połowę wartość LIC mierzoną metodą SQUID względem wartości otrzymanej na podstawie przeprowadzonej biopsji wątroby. Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały zaprezentowane dla *secondary efficacy population*.

Informacje na temat analizowanego punktu końcowego wśród pacjentów biorących udział w eksperymencie *Cappellini 2006* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101.
Średnia zmiana stężenia żelaza w wątrobie (LIC) po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO
(Cappellini 2006) [14]

Badanie	Wyjściowa wartość LIC	Okres obserwacji	Interwencja	Liczba pacjentów	Średnia zmiana LIC, mg Fe/g dw (SD)	Różnica średnich zmian* (95% CI)&
<i>Cappellini 2006 (II A)</i>	Dowolna	12 msc.	DSX	268	-2,4 (8,2)	0,5 (-0,67; 1,67)
			DFO	273	-2,9 (5,4)	
	< 7 mg Fe/g dw#		DSX	83	4,0 (3,8)	3,87 (2,94; 4,80)
			DFO	87	0,13 (2,2)	
	≥ 7 mg Fe/g dw		DSX	185	-5,3 (8,0)	-1,0 (-2,42; 0,42)
			DFO	186	-4,3 (5,8)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Sucha masa tkanki

&Wartość wyboldowana – istotność statystyczna

Na podstawie powyższych wyników widać, iż istotny statystycznie na niekorzyść DSX wynik uzyskano w grupie pacjentów z wartością wyjściową LIC < 7 mg Fe/g dw. Należy mieć tutaj na uwadze różnice dotyczące pozyskiwania danych do analizy (SQUID lub biopsja wątroby), które mogą modyfikować otrzymane wyniki, obniżając tym samym wiarygodność przeprowadzonej analizy. W pozostałych przypadkach wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Znamiennym wydaje się fakt, iż w subpopulacji pacjentów z LIC ≥ 7 mg Fe/g dw pomimo braku istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi parametrami, odnotowano znacznie większy spadek LIC w grupie DSX względem wartości wyjściowej w porównaniu z grupą DFO. Powyższa zależność sugeruje pozytywny wpływ terapii DSX na obniżenie wartości LIC głównie w grupie pacjentów,

u których wyjściowa wartość LIC była najwyższa oraz gdy lek był podawany w najwyższych dawkach. Otrzymane wyniki sugerują wyższą skuteczność DSX względem DFO w w/w podgrupie pacjentów.

W badaniu przedstawiono dodatkowe informacje na temat wskaźnika odpowiedzi na leczenie ocenianego w zależności od wyjściowej wartości LIC. Niniejsza analiza została przeprowadzona dla *primary efficacy population*.

Kryteria odpowiedzi na leczenie zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 102.
Kryteria odpowiedzi na leczenie w zależności od zmiany wartości LIC po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO (Cappellini 2006) [14]

Badanie	Wyjściowa wartość LIC w mg Fe/g dw#	Okres obserwacji	Odpowiedź na leczenie; LIC po roku terapii w mg Fe/g dw	Brak odpowiedzi na leczenie; LIC po roku terapii w mg Fe/g dw
Cappellini 2006 (II A)	od 2 do < 7	12 msc.	od 1 do < 7	< 1 lub ≥ 7
	od 7 do < 10		od 1 do < 7	< 1 lub ≥ 7
	≥ 10		zmniejszenie LIC o wartość ≥ 3	zmniejszenie LIC o wartość < 3

*Obliczono na podstawie dostępnych danych
#Sucha masa tkanki

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane na temat omawianego punktu końcowego.

Tabela 103.
Różnica w odsetkach pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO (Cappellini 2006) [14]

Badanie	Wyjściowa wartość LIC; mg Fe/g dw#	Okres obserwacji	Interwencja	N	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie		Różnica w % pacjentów odpowiedzią na leczenie 95 % (CI)&
					n (%)	95 % (CI)	
Cappellini 2006 (II A)	Dowolna	12 msc.	DSX	276	146 (52,9)	(47,0; 58,8)	-13,5 (-21,6; -5,4)
			DFO	277	184 (66,4)	(60,9; 72,0)	
	LIC < 7 mg Fe/g dw		DSX	85	34 (40,0)	(29,6; 50,4)	-42,8 (-55,9; -29,7)
			DFO	57	72 (82,8)	(74,8; 90,7)	
	LIC ≥ 7 mg Fe/g dw		DSX	191	112 (58,6)	(51,7; 65,6)	-0,3 (-10,2; 9,6)
			DFO	190	112 (58,9)	(52,0; 65,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych
#Sucha masa tkanki
&Wartość wyboldowane – istotność statystyczna

Zamieszczone w badaniu wyniki dotyczące różnic w odsetkach pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wykazują znamienność statystyczną na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku pacjentów z dowolną wyjściową wartością LIC oraz wynoszącą < 7 mg Fe/g dw.

Dane przedstawione w powyższej tabeli pozwalają wnioskować o braku spełnienia hipotezy *non – inferiority* w przypadku całkowitej *primary efficacy population* (PP-1), gdyż wartość górnej granicy 95% CI odpowiadająca różnicom pomiędzy odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupach DSX vs DFO była mniejsza od wstępnej zaplanowanej wartości marginesu równoważności wynoszącego – 15%. Powyższe hipoteza nie została także spełniona w przypadku pacjentów z wyjściową wartością LIC wynoszącą < 7 mg Fe/g dw. Należy jednak podkreślić, że pacjentom ze stężeniem żelaza w wątrobie < 7 mg Fe/g dw deferazyroks podawano w dawce 5 - 10 mg/kg, natomiast deferoksamina była stosowana w dawce 20 – 35 mg/ kg. Brak równowagi pomiędzy ocenianymi interwencjami mógł zatem wynikać z faktu, iż pacjentom przyjmującym deferoksaminę pozwolono pozostać przy dawkowaniu sprzed badania, nawet jeśli było ono większe niż dawka określona w protokole. Mając na uwadze wyniki płynące z badań przedklinicznych i klinicznych, należy zauważyć, iż terapia deferazyroksem może stanowić terapię równie skuteczną, co deferoksamina gdy dawki leków są podawane w proporcji 2:1. W niniejszej próbie klinicznej w grupie z wyjściową wartością LIC mieszczącą się w przedziale od 2 do 7 mg Fe/g dw pacjenci otrzymywali w porównaniu do DFO znacznie niższą dawkę DSX (proporcja dawek leku DSX vs DFO wynosiła 4:1). Powyższa zależność mogła w pewnym stopniu modyfikować wyniki płynące z przeprowadzonej analizy, obniżając tym samym jej wiarygodność.

W podgrupie pacjentów ze stężeniem żelaza w wątrobie ≥ 7 mg Fe/g dw leczonych DSX (20 i 30 mg/kg) lub DFO (30 i ≥ 50 mg/kg) przedstawiona w badaniu różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wyniosła -0,3 (95% CI: -10,2; 9,6), co wskazuje, że została spełniona hipoteza *non – inferiority*. Dolna granica przedziału ufności dla obliczonej różnicy nie przekraczała wartości marginesu wynoszącej -15%, dlatego możemy wnioskować o nie gorszej skuteczności deferazyroksu w porównaniu z deferoksaminą w analizowanej grupie pacjentów.

15.1.1.2. Poziom ferrytyny w surowicy krwi [14]

W badaniu *Cappellini 2006* zamieszczono informacje na temat średnich zmian poziomu ferrytyny w surowicy krwi (SF) w zależności od wyjściowej wartości LIC. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego zostały przedstawione dla *safety population*.

Szczegółowe dane na temat ocenianego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 104.
Średnia zmiana poziomu ferrytyny w surowicy (SF) po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO
(Cappellini 2006) [14]

Badanie	Wyjściowa wartość LIC, mg Fe/g dw#	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana SF, µg/l (SD)	Różnica średnich zmian* (95% CI)&
Cappellini 2006 (II A)	≤ 3	12 msc.	DSX	15	1189 (700)	978 (531,71; 1424,29)
			DFO	13	211 (459)	
	> 3; ≤ 7		DSX	73	833 (817)	801 (574,50; 1027,50)
			DFO	77	32 (585)	
	> 7; ≤ 14		DSX	80	-36 (721)	328 (126,66; 529,34)
			DFO	89	-364 (614)	
	> 14		DSX	115	-926 (1416)	77 (-302,97; 456,97)
			DFO	101	-1003 (1428)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#Sucha masa tkanki

&Wartość wyboldowana – istotność statystyczna

W przypadku większości subpopulacji oprócz pacjentów z LIC > 14 mg Fe/g dw uzyskano wyniki znamienne statystycznie na korzyść DFO. Na podstawie powyższych danych można wnioskować również na temat wpływu dawki przyjmowanego leku na wartość SF. I tak, DSX w dawce 5 oraz 10 mg/kg (stosowane odpowiednio w grupie pacjentów z LIC ≤ 3 oraz > 3 i ≤ 7), wiązał się ze wzrostem SF, w dawce 20 mg/kg (subpopulacja pacjentów z LIC > 7 i ≤ 14) – z utrzymywaniem się wartości niezmiennych, a w dawce 30 mg/kg (LIC > 14 mg Fe/g dw) – ze spadkiem SF.

15.1.2. Faza *extension* [15]

W analizowanej publikacji *Cappellini 2011* autorzy opublikowali wyniki fazy *extension* badania *Cappellini 2006* dotyczące oceny skuteczności leczenia DSX dla 5-letniego okresu obserwacji (populacja dorosłych i dzieci).

15.1.2.1. Stężenie ferrytyny w surowicy [15]

W fazie *extension* próby klinicznej *Cappellini 2006*, dla której wyniki opublikowano w publikacji *Cappellini 2011* analizowano stężenie ferrytyny w surowicy po 5 latach zastosowanej terapii w populacji pacjentów z talasemią β ogółem (dzieci i dorośli).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 105.
Mediana zmiany stężenia ferrytyny po 5-letnim okresie obserwacji (Cappellini 2006) [15]

Badanie	Interwencja	N	Mediana zmian poziomu SF po w fazie extension	Poziom istotności statystycznej, p
Cappellini 2006 (II A) ^	Kohorta DSX	196	706 ng/mL	p < 0,001
	Kohorta crossover*	147	1047 ng/mL	p < 0,001

* Kohorta crossover: 1 rok leczenia DFO + 4 lata leczenia DSX

^Faza extension

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w obu porównywanych grupach (kohorta DSX oraz crossover) obserwowano statystycznie istotne obniżenie się stężenia ferrytyny w surowicy (p < 0,001).

15.1.2.2. Satysfakcja z leczenia (*satisfaction*) i łatwość/wygoda stosowania preparatu (*convenience*) [16]

W analizowanej do badania Cappellini 2006 publikacji Cappellini 2007 [16] analizowano dane dla populacji ogółem dotyczące: oceny satysfakcji pacjentów pediatrycznych z leczenia (*satisfaction*) oraz wygody/łatwości stosowania preparatu (*convenience*), czasu utraconego na leczenie (*time lost for normal activities due to treatment*), preferencji pacjentów odnośnie typu leczenia (*treatment preferences*) oraz gotowości do kontynuacji leczenia (*willingness to continue study treatment*).

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy na podstawie samooceny zaliczyli się do grupy „satisfied”/„very satisfied” oraz „convenient”/„very convenient” w analizowanych okresach obserwacji i leczenia, względem wartości wyjściowych.

Tabela 106.

Liczby, odsetki pacjentów, którzy ocenili siebie jako „satisfied”/„very satisfied” oraz „convenient”/„very convenient” z terapii DSX względem wartości wyjściowych oraz oszacowane ilorazy szans (Cappellini 2006) [16]

Okres obserwacji	Liczby i odsetki pacjentów, n (%)				
	Pacjenci leczeni wcześniej DFO			Pacjenci nieleczeni wcześniej DFO&	
	DSX (N=289)	DFO (N=282)	DSX vs DFO OR (95% CI)*	DSX (N=7)	DFO (N=8)
„satisfied”/„very satisfied”					
██████████	131 (45,3)	127 (45,0)	1,01 (0,72; 1,43)	bd	bd
4 tygodnie	266 (92,0)	142 (50,4)	11,40 (6,90; 19,37)*	4 (57,1)	4 (50,0)
24 tygodnie	259 (89,6)	124 (44,0)	11,00 (6,93; 17,75)	7 (100,0)	3 (37,5)
1 rok	246 (85,1)	109 (38,7)	9,08 (5,97; 13,91)	7 (100,0)	4 (50,0)
„convenient”/„very convenient”					
██████████	42 (14,5)	49 (17,4)	0,81 (0,50; 1,30)	bd	bd
4 tygodnie	276 (95,5)	60 (21,3)	78,55 (41,03; 158,38)	5 (71,4)	2 (25,0)
24 tygodnie	265 (91,7)	49 (17,4)	52,50 (30,42; 91,76)	7 (100)	bd
1 rok	268 (92,7)	32 (11,3)	99,70 (54,14; 185,73)	7 (100)	1 (12,5)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

#Wartości wyboldowane – istotność statystyczna

&Z powodu niewielkiej liczebności grup nie szacowano ilorazu szans

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o wysokiej korzyści analizowanej terapii deferyzrokiem w ocenie pacjenta. Wśród pacjentów wcześniej leczonych DFO, po 4, 24 tygodniach i po roku obserwacji w czasie leczenia, w grupie leczonej DSX było istotnie więcej pacjentów zadowolonych lub bardzo zadowolonych z terapii w porównaniu z leczeniem DFO ($p < 0,001$).

Ponadto, dane z publikacji Cappellini 2007 wskazują, iż we wszystkich okresach obserwacji odsetki pacjentów niezadowolonych/bardzo niezadowolonych („dissatisfied”/„very dissatisfied”) były wyższe w grupie osób leczonych DFO w porównaniu do DSX i wynosiły odpowiednio: 28,0% vs 0,7%, 31,2% vs 2,4% oraz 38,3% vs 5,9%.

Wśród pacjentów wcześniej leczonych DFO, po 4, 24 tygodniach i po roku obserwacji, w grupie objętej terapią z wykorzystaniem DSX odsetki pacjentów „convenient”/„very convenient” z terapii były istotnie wyższe w porównaniu z leczeniem DFO ($p < 0,001$).

Ze względu na niewielkie liczby pacjentów nieleczonych DFO przed włączeniem do badania, po 4, 24 tygodniach i po roku obserwacji (7 w grupie DSX i 8 w grupie DFO) nie obliczano ilorazu szans wystąpienia punktów końcowych dotyczących zadowolenia z leczenia oraz łatwości/ wygody stosowania preparatu.

15.1.2.3. Czas utracony na leczenie (time lost for normal activities due to treatment) [16]

Autorzy randomizowanego badania *Cappellini 2006* przedstawili dane dotyczące czasu normalnej aktywności utraconego na rzecz leczenia chelatującego (*time lost for normal activities due to treatment*). Parametr ten oceniono przy użyciu stosownego kwestionariusza w trzech okresach obserwacji: 4 i 24 tygodnie oraz 1 rok.

Stwierdzono, iż czas utracony na leczenie wśród pacjentów leczonych wcześniej deferoxaminą, był dłuższy w grupie leczonej w trakcie trwania badania DFO i wynosił średnio (z odchyleniem standardowym): 11,1 (23,0), 11,7 (28,5) i 11,2 (21,8) godziny/miesiąc dla 4, 24 tygodniowego i rocznego okresu obserwacji, w porównaniu z DSX odpowiednio 1,9 (8,4), 1,5 (6,0) i 2,8 (16,8) godziny/miesiąc dla tych samych okresów obserwacji. Czas utracony na leczenie wśród pacjentów nieobjętych wcześniejszym leczeniem deferoxaminą, był dłuższy w grupie leczonej w trakcie trwania badania DFO i wynosił średnio (z odchyleniem standardowym): 3,1 (5,9), 7,0 (12,6) i 6,0 (6,0) godziny/miesiąc dla 4, 24 tygodniowego i rocznego okresu obserwacji, w porównaniu z DSX odpowiednio 1,3 (3,3), 0 i 0,6 (1,5) godziny/miesiąc dla analogicznych punktów czasowych.

15.1.2.4. Preferencje pacjentów odnośnie typu leczenia (treatment preferences) [16]

W badaniu *Cappellini 2006* u 96,9% pacjentów leczonych przed włączeniem do badania deferoxaminą a w czasie trwania próby klinicznej deferazyroksem odnotowano preferencje co do leczenia chelatującego w formie przyjmowania preparatu zawierającego DSX. Jedynie 0,7% pacjentów preferowało DFO. Pozostała część respondentów nie udzieliła odpowiedzi (1,0%) lub nie miała określonych preferencji (1,4%). Wśród przyczyn preferencji pacjentów dotyczących wyboru chelatora w postaci DSX wymieniano: bardziej wygodny w stosowaniu (37,4% respondentów), brak dolegliwości bólowych związanych z podaniem, charakterystycznych dla DFO (25,3%), mniejsza uciążliwość w ciągu dnia (22,8%), mniejsza uciążliwość w nocy (6,2%), mniejsza uciążliwość dla rodzin pacjentów (4,2%), inne przyczyny (3,1%). 1,0% pacjentów nie udzieliło odpowiedzi na pytanie odnośnie przyczyny swoich preferencji co do wyboru chelatora.

15.1.2.5. Prawdopodobieństwo/gotowość do kontynuacji leczenia (likelihood of continuing treatment/willingness to continue study treatment) [16]

W badaniu *Cappellini 2006*, po zakończeniu rocznego okresu obserwacji, 13,8% leczonych deferoxaminą przed włączeniem do próby klinicznej i zakwalifikowanych do grupy objętej terapią z udziałem DFO w czasie badania wyraziło gotowość do kontynuacji leczenia DFO. Natomiast 85,8% pacjentów z grupy DSX wyraziło gotowość do kontynuacji leczenia za pomocą DSX. Różnica pomiędzy porównywanymi interwencjami jest istotna statystycznie ($p < 0,001$). 64,5% pacjentów leczonych DFO nie wykazało chęci kontynuacji terapii DFO. W grupie DSX odsetek pacjentów, którzy nie wyrazili gotowości do dalszego leczenia deferazyroksem wyniósł 3,5%.

Wśród pacjentów nieobjętych wcześniej leczeniem chelatującym, po zakończeniu rocznego okresu obserwacji, 50% leczonych deferoksamina (4 pacjentów) wykazało gotowość do kontynuacji leczenia z użyciem DFO, natomiast 100% pacjentów leczonych w czasie trwania badania deferazyroksem (7 pacjentów) wykazało gotowość do kontynuacji terapii tym chelatorem.

15.1.3. Vichinsky 2006 [17, 18, 19, 20]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy *Vichinsky 2006*. Badanie bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną deferazyroksu i deferoksaminy w terapii pacjentów z przewlekłym obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami krwi w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej. Włączone do analizy badanie jest wielośrodowym eksperymentem, który przeprowadzono dla 1-rocznego okresu leczenia i obserwacji i który następnie wydłużono na kolejne 4 lata - faza *extension* (*Vichinsky 2006*).

Szczegółowe informacje odnośnie publikacji do badania, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryterii włączenia/wykluczenia z eksperymentu oraz zastosowanych interwencji, znajdują się w rozdziale 7, gdzie skupiono uwagę wyłącznie na danych dotyczących populacji dzieci od 2 do < 16 r.ż.

15.1.3.1. Stężenie żelaza w wątrobie (52 tyg.) [17]

We włączonym do analizy badaniu *Vichinsky 2006* jednym z punktów końcowych, który oceniano w analizie skuteczność było stężenie żelaza w wątrobie. Autorzy podają wyniki LIC jedynie dla ogólnej populacji pacjentów (od 2 do < 65 r.ż.). Zmiana LIC u pacjentów stosujących DSX wynosiła $-3,0 \pm 6,2$ mg Fe/g suchej masy i była podobna do zmiany LIC u pacjentów leczonych DFO ($-2,8 \pm 10,4$ mg Fe/g suchej masy). Na podstawie tych wyników można stwierdzić, iż statystycznie znamiennej redukcja LIC ($p < 0,05$) wystąpiła w grupie pacjentów otrzymujących deferazyroks w dawce 10 – 30 mg/kg, a także w grupie stosującej deferoksaminę w dawce od 35 do < 50 mg/kg.

Największą zmianę LIC odnotowano w przypadku pacjentów otrzymujących transfuzje wymienne, którzy stosowali deferazyroks. Spadek LIC w tej grupie jest prawie 5-krotnie większy w porównaniu z grupą stosującą deferoksaminę ($-6,6 \pm 5,6$ mg Fe/g suchej masy vs. $-1,4 \pm 3,9$ mg Fe/g suchej masy), co sugeruje wyższą skuteczność DSX w porównaniu z DFO w populacji pacjentów obciążonych żelazem i poddawanych transfuzjom wymiennym, w czasie których LIC ≥ 5 mg Fe/g dw.

15.1.3.2. Poziom ferrytyny w surowicy krwi [17]

Zmiana poziomu ferrytyny w surowicy krwi (SF) w momencie zakończenia badania względem wartości wyjściowych była zależna od dawki oraz skorelowana ze zmianami LIC obserwowanymi w badaniu.

Średnia zmiana SF w analizowanej populacji po 52 tygodniach terapii ocenianymi interwencjami była zauważalnie wyższa na korzyść DFO (autorzy badania nie stwierdzili istotności statystycznej w analizowanym punkcie końcowym), w grupie stosującej deferoksaminę (-558 ± 951 ng/ml) w porównaniu z grupą leczoną deferazyroksem (-183 ± 1651 ng/ml) dla populacji ogólnej pacjentów.

15.1.3.3. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance* [17]

Podczas trwania eksperymentu (52 tygodnie) stosunek przyjmowanej do zleconej dawki leku był wysoki i większy w grupie DSX w porównaniu do DFO (1,16 vs 0,97). Wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej w konsekwencji prowadzi do polepszenia jakości życia pacjentów przewlekle obciążonych żelazem, a także do zminimalizowania kosztów hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikających z nieodpowiednio prowadzonej terapii.

15.1.3.4. Satysfakcja z leczenia (*satisfaction*) i łatwość/wygoda stosowania preparatu (*convenience*) [17]

Ocenę satysfakcji pacjentów pediatrycznych i dorosłych z leczenia (*satisfaction*) oraz wygody/łatwości stosowania preparatu (*convenience*) w badaniu *Vichinsky 2006* przeprowadzono na podstawie 5-cio stopniowej skali Likerta.

Poniżej w tabeli przedstawiono odsetki pacjentów pediatrycznych i dorosłych, którzy na podstawie samooceny zaliczyli się do „*satisfied*”/„*very satisfied*” oraz „*convenient*”/„*very convenient*” w badanym okresie obserwacji i leczenia względem wartości wyjściowych.

Tabela 107.
Odsetki pacjentów ogółem, którzy stosowali wcześniej terapię DFO i ocenili siebie jako „*satisfied*”/„*very satisfied*” oraz „*convenient*”/„*very convenient*” po zakończeniu badania DSX vs DFO względem wartości wyjściowych (*Vichinsky 2006*) [17]

Badanie	Interwencja	Odsetki pacjentów, %			
		„ <i>satisfied</i> ”/ „ <i>very satisfied</i> ”		„ <i>convenient</i> ”/ „ <i>very convenient</i> ”	
		Na wyjściu	Po zakończeniu badania	Na wyjściu	Po zakończeniu badania
T	DSX	21	84,3	16,5	79,5
	DFO	21	23,7	16,5	18,4

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o ogromnej korzyści analizowanej terapii deferazyroksem w ocenie pacjenta w porównaniu z terapią DFO. Odsetki pacjentów zadowolonych lub bardzo zadowolonych z 12-miesięcznej terapii DSX oraz dla których stosowanie preparatu było wygodne/łatwe lub bardzo wygodne/łatwe wynosiły blisko 85% (odpowiednio: 84,3% i 79,5%) względem wartości wyjściowych wynoszących 21% i 16,5%. Natomiast u pacjentów stosujących DFO odpowiednio 23,7% oraz 18,4% pts było zadowolonych/bardzo zadowolonych oraz u których

stosowanie preparatu było wygodne/łatwe lub bardzo wygodne/łatwe względem odpowiednich wartości wyjściowych.

Publikacja Vichinsky 2008 [20] to *substudy* do opisywanego badania Vichinsky 2006, w której w sposób szczegółowy przedstawiono wyniki dla analizowanego punktu końcowego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108.
Liczy i odsetki pacjentów, którzy ocenili siebie jako „satisfied” / „very satisfied” oraz „convenient” / „very convenient” z terapii DSX względem wartości wyjściowych oraz oszacowane ilorazy szans (Vichinsky 2006) [20]

Okres obserwacji	Liczy i odsetki pacjentów, n (%)					
	Pacjenci leczeni wcześniej DFO			Pacjenci nieleczeni wcześniej terapią chelatującą DFO		
	DSX (N = 83)	DFO (N = 38)	DSX vs DFO OR (95% CI)*	DSX (N = 49)	DFO (N = 25)	DSX vs DFO OR (95% CI)*
<i>„satisfied” / „very satisfied”</i>						
█	14 (17)	11 (29)	0,50 (0,18; 1,38)	bd	bd	-
2 tygodnie	71 (86)	9 (24)	19,06 (6,62; 56,53)	36 (73)	6 (24)	8,77 (2,57; 32,05)
12 tygodni	74 (89)	16 (42)	11,31 (4,01; 32,79)	31 (63)	9 (36)	3,06 (1,01; 9,51)
24 tygodnie	72 (87)	14 (37)	11,22 (4,11; 31,12)	34 (69)	8 (32)	4,82 (1,53; 15,67)
1 rok	70 (84)	9 (24)	17,35 (6,12; 50,74)	29 (59)	6 (24)	4,59 (1,41; 16,31)
<i>„convenient” / „very convenient”</i>						
█	15 (18)	5 (13)	1,46 (0,45; 5,55)	bd	bd	-
2 tygodnie	66 (80)	6 (16)	20,71 (6,87; 68,48)	36 (73)	8 (32)	5,89 (1,83; 19,46)
12 tygodni	69 (83)	14 (37)	8,45 (3,24; 22,25)	35 (71)	6 (24)	7,92 (2,34; 28,72)
24 tygodnie	66 (80)	13 (34)	7,47 (2,93; 19,27)	35 (71)	6 (24)	7,92 (2,34; 28,72)
1 rok	66 (80)	7 (18)	17,19 (5,96; 53,02)	31 (63)	5 (20)	6,89 (2,00; 26,92)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

#wartości wyboldowane – istotność statystyczna

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o ogromnej korzyści analizowanej terapii deferytryksem w ocenie pacjenta. Wśród pacjentów leczonych przed włączeniem do badania DFO,

po 2, 12, 24 tygodniach i po roku obserwacji, w grupie objętej w czasie badania terapią z wykorzystaniem DSX odsetki pacjentów zadowolonych lub bardzo zadowolonych z terapii były istotnie wyższe w porównaniu z leczeniem DFO ($p < 0,0001$) dla wyników po trzech pierwszych okresach obserwacji oraz $p < 0,001$ dla wyników po roku obserwacji).

Ponadto we wszystkich okresach obserwacji w grupie osób leczonych DSX, nie zanotowano pacjentów niezadowolonych/bardzo niezadowolonych („*dissatisfied*”/”*very dissatisfied*”), natomiast w grupie DFO około 40-50% pacjentów określiło stopień satysfakcji jako: „*dissatisfied*”/”*very dissatisfied*”.

Wśród pacjentów nieleczonych przed włączeniem do badania, terapią chelatującą, po 2, 12, 24 tygodniach i po roku obserwacji, w grupie objętej terapią z wykorzystaniem DSX odsetki pacjentów zadowolonych lub bardzo zadowolonych z terapii były istotnie wyższe w porównaniu z leczeniem DFO ($p < 0,01$).

W przypadku chorych wcześniej leczonych DFO, po 2, 12, 24 tygodniach i po roku obserwacji, w grupie objętej terapią z wykorzystaniem DSX odsetki pacjentów „*convenient*”/”*very convenient*” z terapii były istotnie wyższe w porównaniu z leczeniem DFO ($p < 0,0001$).

Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej DFO, po 2, 12, 24 tygodniach i po roku obserwacji, w grupie objętej terapią z wykorzystaniem DSX odsetki pacjentów „*convenient*”/”*very convenient*” z terapii były istotnie wyższe w porównaniu z leczeniem DFO ($p \leq 0,0001$).

15.1.3.5. Czas stracony na leczenie (*time lost for normal activities due to treatment*) [17, 20]

Autorzy badania *Vichinsky 2006* przedstawili dane dotyczące czasu normalnej aktywności utraconego na rzecz leczenia chelatującego (*time lost for normal activities due to treatment*). Parametr ten oceniono przy użyciu stosownego kwestionariusza, w trzech okresach obserwacji: 12 i 24 tygodnie oraz 1 rok.

Stwierdzono, iż czas utracony na leczenie dla wszystkich wymienionych wyżej okresów obserwacji wśród pacjentów leczonych wcześniej deferoxaminą, był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej w trakcie badania DFO (odpowiednio 28, 19 i 6 godziny dla 12, 24 tygodniowego i rocznego okresu obserwacji) w porównaniu z DSX (odpowiednio 2, 3 i 2 godziny). Wśród pacjentów nieobjętych wcześniejszym leczeniem chelatującym, w okresach obserwacji 12 i 24 tygodnie oraz 1 rok, czas utracony z powodu leczenia w ciągu ostatniego miesiąca terapii „w grupie DFO był dłuższy (37, 23 i 4 godziny) w porównaniu do grupy leczonej DSX (2, 2 i 1 godzina).

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o korzyści analizowanej terapii deferazyrokssem w ocenie pacjenta w wszystkich analizowanych okresach obserwacji.

15.1.3.6. Preferencje pacjentów odnośnie typu leczenia (*treatment preferences*) [20]

W badaniu *Vichinsky 2006* u 77% pacjentów leczonych przed włączeniem do badania deferoksaminą a w czasie trwania próby klinicznej deferazyroksem odnotowano preferencje co do leczenia chelatującego w formie przyjmowania preparatu zawierającego DSX. Jedynie 1% pacjentów preferowało DFO. Pozostała część respondentów nie udzieliła odpowiedzi (17%) lub nie miała określonych preferencji (5%). Wśród przyczyn preferencji pacjentów dotyczących wyboru chelatora w postaci DSX wymieniano: bardziej wygodny w stosowaniu (39% respondentów), brak dolegliwości bólowych związanych ze podaniem, charakterystycznych dla DFO (16%), mniejsza uciążliwość w ciągu dnia (18%), mniejsza uciążliwość w nocy (6%), inne przyczyny (15%). 7% pacjentów nie podało konkretnej przyczyny swoich preferencji odnośnie wyboru chelatora.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować o korzyści analizowanej terapii deferazyroksem w ocenie pacjenta i jego preferencji odnośnie wyboru stosowanego leczenia chelatującego.

15.1.3.7. Prawdopodobieństwo/gotowość do kontynuacji leczenia (*likelihood of continuing treatment*)

W badaniu *Vichinsky 2006*, po zakończeniu rocznego okresu obserwacji, 11% leczonych deferoksaminą przed włączeniem do próby klinicznej i zakwalifikowanych do grupy objętej terapią z udziałem DFO w czasie badania wyraziło gotowość do kontynuacji leczenia DFO, natomiast 84% pacjentów z grupy DSX wyraziło gotowość do kontynuacji leczenia za pomocą DSX. 53% pacjentów leczonych DFO nie wykazało chęci kontynuacji terapii DFO. W grupie DSX odsetek pacjentów, którzy nie wyrazili gotowości do dalszego leczenia deferazyroksem wyniósł 1%. Różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami są istotnie statystycznie ($p < 0,0001$).

Wśród pacjentów nieobjętych wcześniej leczeniem chelatującym, po zakończeniu rocznego okresu obserwacji, 12% leczonych deferoksaminą wykazało gotowość do kontynuacji leczenia z użyciem DFO, natomiast 63% pacjentów leczonych w czasie trwania badania deferazyroksem wykazało gotowość do kontynuacji terapii tym chelatorem. 40% pacjentów leczonych DFO nie wykazało chęci kontynuacji terapii deferoksaminą. W grupie DSX odsetek pacjentów, którzy nie wyrazili gotowości do dalszego leczenia deferazyroksem wyniósł 4%. Różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami są istotnie statystycznie ($p < 0,0001$).

15.1.3.8. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF) (5-letni okres obserwacji) [18, 19]

Autorzy fazy *extension* [18, 19] próby klinicznej *Vichinsky 2006* przeprowadzili ocenę stężenia ferrytyny w surowicy krwi w okresie do 5 lat względem wartości wyjściowych.

U pacjentów kontynuujących leczenie DSX w fazie *extension* omawianego badania (do 5 lat) stężenie ferrytyny w surowicy krwi stopniowo się obniżało (największe spadki SF przy dawkach średnich powyżej 20 mg/kg/d). Dla pacjentów ogółem (185 pts) zmiana mediany SF wynosiła –

198 ng/ml (95% CI: -357; 267), natomiast dla pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 4 lata (67 pts) obliczona zmiana mediany SF wynosiła -591 ng/ml (95% CI: -1411; -280) i była istotna statystycznie ($p = 0,027$).

Autorzy stwierdzili, że względny spadek stężenia ferrytyny w surowicy krwi był większy u pacjentów dorosłych w porównaniu z populacją pediatryczną. Jednak należy mieć na uwadze, iż u pacjentów w wieku od 2 do < 16 lat początkowa dawka DSX była mniejsza niż u pacjentów dorosłych (średnia dawka w miesiącach 0-3 wynosiła $15,6 \pm 6,4$ mg/kg/d vs $16,4 \pm 6,7$ mg/kg/d). W celu uzyskania obniżenia względnej mediany poziomów SF po rozpoczęciu terapii u pacjentów pediatrycznych (z wyższymi średnimi rocznymi przyjmowania żelaza w porównaniu do pacjentów dorosłych) wymagane było zwiększenie średniej dawki DSX do ≥ 25 mg/kg/d.

Wyniki te wskazują na pozytywny efekt stosowania deferyazyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem mierzonego zmianą stężenia SF.

15.1.4. *Piga 2007, Piga 2008* [23, 24, 25]

We włączonych do przeglądu badaniach (*Piga 2007, Piga 2008*) punktem końcowym dotyczącym analizy skuteczności było: stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF).

Poniżej przedstawiono punkty końcowe analizowane w badaniach.

Tabela 109.

Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonych próbach (*Piga 2007, Piga 2008*) [23, 25]

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawiania wyników
<i>Piga 2007</i>	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF	Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 12 i 42 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej	mediana
<i>Piga 2008</i>	Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF	Średnia wartość stężenia ferrytyny w surowicy krwi po 52 miesiącach terapii względem wartości wyjściowej	mediana

15.1.4.1. Stężenie ferrytyny w surowicy krwi

We włączonym do dyskusji niniejszego przeglądu abstrakcie *Piga 2007* wyniki dotyczące stężenia ferrytyny w surowicy krwi zostały przedstawione jedynie dla populacji pacjentów stosujących deferyazyroks od momentu rozpoczęcia badania.

Autorzy próby klinicznej *Piga 2008* ocenę stężenia ferrytyny w surowicy krwi przeprowadzali raz w miesiącu.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje na temat ocenianego punktu końcowego.

Tabela 110.
Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po 12, 42 i 52 miesiącach leczenia DSX (Piga 2007, Piga 2008) [23, 25]

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Populacja	N	Wartość wyjściowa SF, ng/ml mediana (zakres)	Wartość SF po 12 msc. terapii, ng/ml mediana (zakres)	Wartość SF po 42 msc. terapii, ng/ml mediana (zakres)	Wartość SF po 52 msc. terapii, ng/ml mediana (zakres)
Piga 2007	DSX	3,5 roku (mediana)	Dzieci w wieku od 2 do <16 lat	292	2420	2618	1831	-
Piga 2008	DSX	[REDACTED]	Dzieci w wieku od 2 do <16 lat	168	2419	-	-	1472

Na podstawie danych zamieszczonych w abstraktach *Piga 2007*, *Piga 2008* można stwierdzić, iż w populacji pacjentów przewlekle obciążonych żelazem zastosowanie deferazyroksu powoduje obniżenie poziomu stężenia ferrytyny w surowicy krwi. Po zwiększeniu dawki leku w 12 miesiącu terapii nastąpił spadek poziomu SF niezależnie od poziomu dawki początkowej. Powyższe wyniki wskazują na pozytywny efekt stosowania deferazyroksu w terapii przewlekłego obciążenia żelazem mierzonego zmianą stężenia SF.

15.1.5. Jordan 2011 [21]

Badanie *Jordan 2011* [21] jest retrospektywną próbą kliniczną typu *open-cohort*, w której oceniano efektywność kliniczną deferazyroksu w populacji pacjentów ogólnej (zarówno dzieci i dorosłych) z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

W badaniu tym analizowano wyniki efektywności leczenia chelatującego wśród pacjentów pediatrycznych i dorosłych podzielonych na cztery grupy:

- leczeni tylko deferoxaminą (n = 217 pts); w wieku 2-59 lat (38,2% w tej grupie stanowią dzieci ≤ 12 roku życia);
- leczeni deferazyroksem ogółem (n = 275 pts); w wieku 2-86 lat (29,1% w tej grupie stanowią dzieci ≤ 12 roku życia). W tym:
 - wcześniej leczeni DFO (n = 105); w wieku 6-60 lat (25,7% w tej grupie stanowią dzieci ≤ 12 roku życia);
 - leczeni tylko DSX (n = 166 pts); w wieku 2-86 lat (31,3% w tej grupie stanowią dzieci ≤ 12 roku życia).

W analizowanym badaniu *Jordan 2011* autorzy opublikowali wyniki dotyczące: oceny *compliance* (stopnia dyscypliny terapeutycznej) i *persistence* (czasu właściwie prowadzonej terapii) oraz częstości hospitalizacji związanych z anemią sierpowatokrwinkową u pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych, w okresie trwania próby (24 miesiące).

15.1.5.1. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance* i *persistence*

Współczynniki *Kapłana-Meiera* do oceny czasu właściwie prowadzonej terapii (*medication persistence*) były istotnie statystycznie niższe w 6 oraz 12 miesiącu leczenia w grupie leczonej DFO (0,34 w 6 miesiącu oraz 0,21 w 12 miesiącu leczenia) w porównaniu z wynikami z grupy pacjentów leczonych deferyzoksem ogółem (odpowiednio 0,51 i 0,29; log-rank $p = 0,0002$), w grupie pacjentów leczonych przed włączeniem do badania DFO a w trakcie trwania próby deferyzoksem (odpowiednio 0,56 i 0,37; log-rank $p = 0,0002$) oraz z grupy leczonych tylko deferyzoksem (odpowiednio 0,47 i 0,24; log-rank $p = 0,0002$). Podobne wyniki zanotowano w przypadku wartości mediany czasu do przerwania leczenia (*median time to index drug discontinuation*). Czas do przerwania leczenia obserwowano w grupie leczonych tylko DFO (86 dni), a w grupach pacjentów leczonych DSX ogółem (187 dni), DSX jako drugiej po deferoksaminie linii leczenia (253 dni) oraz leczonych tylko DSX (178 dni). Dodatkowo po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających, stwierdzono, że we wszystkich grupach pacjentów leczonych deferyzoksem ryzyko wystąpienia braku właściwego prowadzenia terapii (*non-persistence*) było w sposób statystycznie istotny niższe w porównaniu do analogicznego ryzyka w grupie chorych objętych leczeniem DFO.

Średnia wartość MPR w grupie pacjentów leczonych DFO wyniosła 0,64 (*compliance* 41,8%) w porównaniu z 0,78 (*compliance* 54,9%, $p < 0,0001$, OR: 1,781, $p = 0,0035$) w grupie leczonych DSX ogółem, 0,75 (*compliance* 50,5%, $p = 0,0002$, OR: 1,399, $p = 0,2043$) w grupie leczonej DSX po uprzedniej terapii DFO oraz 0,80 (*compliance* 58,4%, $p < 0,0001$, OR: 2,086, $p = 0,0012$) w grupie leczonej tylko DSX. Istotność statystyczną stwierdzono w wynikach dla porównania: DFO vs DSX ogółem oraz DFO vs pacjenci leczeni tylko DSX.

15.1.5.2. Częstość hospitalizacji związanych z anemią sierpowatokrwinkową

Częstości hospitalizacji związanych z anemią sierpowatokrwinkową oceniane były w rok przed rozpoczęciem terapii chelatującej oraz po roku leczenia. Zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie częstości pobytu w szpitalu w dwóch grupach pacjentów: leczonych DSX ogółem z wartości 0,09/ pacjenta/miesiąc do 0,06/pacjenta/miesiąc ($p = 0,0105$) oraz leczonych tylko DSX z wartości 0,11/pacjenta/miesiąc do 0,07/pacjenta/miesiąc ($p = 0,0188$). W grupie pacjentów leczonych DFO częstość hospitalizacji związanych z chorobą podstawową utrzymała się na tym podobnym poziomie 0,08 w obu punktach czasowych ($p = 0,9483$). Natomiast w grupie chorych objętych przed włączeniem do badania leczeniem DFO a w trakcie próby klinicznej DSX częstość wystąpienia hospitalizacji zmniejszyła się w sposób nieistotny statystycznie z wartości 0,07 na 0,06 ($p = 0,5125$).

Nie odnotowano istotności statystycznej także w medianie długości trwania pobytu w szpitalu pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową dla każdego ocenianego w badaniu *Jordan 2011* porównania pomiędzy okresem 1 roku przed włączeniem do badania oraz po pierwszym roku od rozpoczęcia leczenia chelatującego.

15.1.6. Alvarez 2009 [22]

Badanie Alvarez 2009 [22] jest prospektywną, zbierającą dane z dwóch ośrodków medycznych, próbą kliniczną bez grupy kontrolnej, w której oceniano efektywność kliniczną deferazyroksu w populacji pacjentów ogólnej (dzieci i młodzież) z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

Liczebność badanej grupy, w której średnia wieku osiągnęła wartość $13,8 \pm 4,2$ lat (zakres: 7–21 lat) wynosiła 21 osób. Przed włączeniem do badania, większość chorych (17 pacjentów) leczonych było deferoksamina, 2 deferazyroksem oraz 2 nieobjętych było wcześniej terapią mającą na celu obniżenie poziomu żelaza w organizmie. Leczenie chelatujące obejmujące podawanie deferazyroksu w dawce 20-30 mg/kg trwało 1 rok. Efektywność terapii z wykorzystaniem DSX oceniano w czterech punktach czasowych: 1, 3, 6 miesięcy oraz w momencie zakończenia badania, czyli po 12 miesiącach.

W analizowanym badaniu Alvarez 2009 autorzy opublikowali wyniki dotyczące: przestrzegania zasad terapii (*adherence*). Oceny *adherence* przeprowadzano w oparciu o stosowny kwestionariusz (*The Barrier and Adherence Assessment Questionnaire*). Za dobre przestrzeganie zasad leczenia traktowano przyjmowanie przez $\geq 80\%$ czasu terapii przepisanej przez lekarza dawki (np. w 24 dni z 30 dni leczenia w miesiącu). Oceniano także: poziom ferrytyny w surowicy krwi oraz zadowolenie z leczenia i preferencje odnośnie wyboru typu chelatora.

15.1.6.1. Poziom ferrytyny w surowicy krwi

Średnie stężenie ferrytyny wahało się nieznacznie w czasie trwania badania. Wyjściowe stężenie ferrytyny w surowicy wynosiło 3602 ± 1750 ng/ml (zakres: 1659 - 7612 ng/ml). Pod koniec badania, średnie stężenie ferrytyny w surowicy wyniosło 4300 ± 3105 ng/ml (zakres: 778-10888 ng/ml). Nie stwierdzono istotności statystycznej zaobserwowanego średniego podwyższenia poziomu ferrytyny w surowicy. U pacjentów z potwierdzonym *adherence* $\geq 80\%$, średnia zmiana poziomu ferrytyny w surowicy po roku leczenia wyniosła 245 ng/ml (zakres 246,3 - 731,1). W grupie chorych, którzy nie przestrzegali zasad leczenia zanotowano wyższą średnią zmianę poziomu ferrytyny w surowicy, która wyniosła 982 ng/ml (zakres 933,9 - 2897). Nie stwierdzono istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Brak jest zatem korelacji pomiędzy *adherence* a poziomem ferrytyny w surowicy.

15.1.6.2. Przestrzeganie zasad terapii (*adherence*)

Średnie odsetki pacjentów przestrzegających zasad terapii chelatującej (*adherence*) dla analizowej grupy, w badaniu Alvarez 2009, wynosiły dla poszczególnych okresów obserwacji (1, 3, 6 i 12 miesięcy) odpowiednio: 83% (zakres 64-100%), 89% (zakres 72-100%), 65% (zakres 39-90%) oraz 78% (zakres 56-99%). W czasie trwania badania, u 15 z 21 pacjentów (71%) stwierdzono dobre przestrzeganie zasad terapii (*good adherence*). Średnia wartość *adherence* w badanej grupie pacjentów wyniosła $79 \pm 10\%$.

Autorzy badania opublikowali dane odnośnie przyczyn niezachowania *adherence* dla 12 respondentów, wskazując iż, nieprzestrzeganie zasad terapii spowodowane było: zapomnieniem (9 odpowiedzi), błędną kolejnością przyjmowania tabletek (2 odpowiedzi) oraz bólem (1 odpowiedź). Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy wystąpieniem działań niepożądanych a poziomem *adherence*.

15.1.6.3. Zadowolenie z leczenia i preferencje wyboru chelatora

W czasie jednorocznego okresu *follow-up*, u 90% pacjentów stwierdzono zadowolenie z leczenia DSX. Pacjenci preferowali leczenie DSX w wyniku następujących przyczyn: doustna forma podawania a tym samym eliminacja podskórnego stosowania innego chelatora. Jedynie 2 pacjentów nie było zadowolonych z terapii DSX z powodu wystąpienia biegunki i bólu brzucha. Obaj pacjenci podjęli decyzję o powrocie do leczenia deferoksaminą (jeden w 1. a drugi 9. miesiącu terapii), którą stosowali przed włączeniem do analizowanego badania.

15.1.7. Wnioski z dodatkowych danych na temat skuteczności

W dodatkowej analizie skuteczności zamieszczono dane na podstawie odnalezionych badań klinicznych, które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej z powodu wyników przedstawionych jedynie dla populacji ogólnej: dzieci i dorośli, bez wyodrębnienia populacji pediatrycznej oraz badań, z których wyekstrahowano dane dotyczące dzieci i młodzieży na potrzeby analizy głównej, a z których wyniki dla populacji ogólnej zamieszczono w niniejszym rozdziale.

W uwzględnionych próbach klinicznych analizowano następujące punkty końcowe:

- Satysfakcja z leczenia (*satisfaction*) i łatwość/wygoda stosowania preparatu (*convenience*);
- Czas utracony na leczenie (*time lost for normal activities due to treatment*);
- Preferencje pacjentów odnośnie typu leczenia (*treatment preferences*);
- Prawdopodobieństwo/gotowość do kontynuacji leczenia (*likelihood of continuing treatment/willingness to continue study treatment*);
- Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: *compliance* i *persistence*;
- Częstość hospitalizacji związanych z anemią sierpowatokrwinkową;
- Przestrzeganie zasad terapii (*adherence*);
- Stężenie żelaza w wątrobie;
- Poziom ferrytyny w surowicy krwi.

We wszystkich badaniach odsetki pacjentów zadowolonych były zdecydowanie wyższe w grupie leczonych deferyrokssem w porównaniu do deferoksaminy. Wyniki dotyczą wszystkich okresów obserwacji (2, 4, 12, 24 tygodnie, 1 rok). W grupie DSX przeciętnie około 84-92% pacjentów udzieliło odpowiedzi *very satisfied/satisfied* w porównaniu do 24-40% w grupie leczonych DFO. Różnice są statystycznie istotne na korzyść ocenianej interwencji (DSX).

Podobną tendencję zaobserwowano w przypadku oceny łatwości/wygoda stosowania leku. Przeciętnie około 80-95% pacjentów leczonych DSX odpowiedziało, iż deferazyroks jest wygodny lub bardzo wygodny w stosowaniu (*very convenient/convenient*) w porównaniu do około 11-35% pacjentów z grupy DFO. Wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść deferazyroksu dla wszystkich uwzględnionych w badaniach okresów obserwacji.

Czas utracony na leczenie wśród pacjentów leczonych wcześniej deferoksaminą, był znacznie dłuższy w grupie DFO w porównaniu do DSX (około 11 godzin/miesiąc vs około 1-3 godzin/miesiąc). Podobnie duże różnice zaobserwowano wśród pacjentów nieobjętych wcześniejszym leczeniem deferoksaminą (około 3-7 godzin/miesiąc vs około 0,5-1 godzin/miesiąc). W badaniu *Vichinsky 2008* autorzy zanotowali krótszy czas utracony na leczenie w grupie DSX dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (około 25-37 godzin/miesiąc vs około 2-3 godzin/miesiąc, wynik znamieny statystycznie). Podsumowując, stosowanie deferazyroksu wiąże się ze znacznym skróceniem długości czasu przeznaczonego na leczenie w porównaniu z DFO.

U zdecydowanej większości pacjentów (77-96%) leczonych przed włączeniem do badania deferoksaminą a w czasie trwania próby klinicznej deferazyroksiem odnotowano preferencje co do leczenia chelatującego w formie przyjmowania preparatu zawierającego DSX. Jedynie około 1,0% pacjentów preferowało DFO. Wśród przyczyn preferencji pacjentów dotyczących wyboru chelatora w postaci DSX wymieniano: bardziej wygodny w stosowaniu (37-39% respondentów), brak dolegliwości bólowych związanych z podaniem, charakterystycznych dla DFO (16-25%), mniejsza uciążliwość w ciągu dnia (18-23%), mniejsza uciążliwość w nocy (6%), inne przyczyny (8-15%).

W przypadku większości pacjentów leczonych DSX (około 85%) zanotowano gotowość do kontynuacji leczenia deferazyroksiem. Wśród pacjentów objętych terapią z udziałem DFO jedynie 11-13% wykazało chęć kontynuacji terapii tym chelatorem. Różnice są istotne statystycznie.

Podczas trwania analizowanych badań stosunek przyjmowanej do zleconej dawki leku był większy w grupie DSX w porównaniu do DFO (1,16 vs 0,97). Duże różnice pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi dla *compliance* i *persistence* stwierdzono w badaniu *Jordan 2011*, w którym czas właściwie prowadzonej terapii (*medication persistence*) były istotnie statystycznie niższy w 6 oraz 12 miesiącu leczenia w grupie leczonej DFO w porównaniu z wynikami z grupy pacjentów leczonych deferazyroksiem ogółem.

Średni odsetek pacjentów, u których stwierdzono dobre przestrzeganie zasad terapii (*good adherence*) z użyciem DSX (w badaniu *Alvarez 2009*) wyniósł 71% - średnia wartość *adherence* w badanej grupie pacjentów wyniosła 79±10%.

Wysoki stopień dyscypliny terapeutycznej w konsekwencji prowadzi do polepszenia jakości życia pacjentów przewlekle obciążonych żelazem, a także do zminimalizowania kosztów hospitalizacji oraz opieki zdrowotnej wynikających z nieodpowiednio prowadzonej terapii.

Na podstawie danych z uwzględnionych w niniejszej analizie badań dla populacji ogólnej, należy podkreślić statystyczną istotność efektów leczenia chelatującego z użyciem deferazyroksu w postaci obniżenia stężenia żelaza w wątrobie (LIC), co szczególnie widoczne jest w grupie z wysokim wyjściowym poziomem żelaza.

16. ZAŁĄCZNIKI

16.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 111
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	deferasirox	13
2.	"4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid"	0
3.	ICL670A	0
4.	ICL670	2
5.	ICL-670	1
6.	ICL-670A	0
7.	ICL 670	1
8.	ICL 670A	0
9.	Exjade	0
10.	"4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid"	0
11.	"4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid"	0
12.	cgp 72670	0
13.	cgp72670	0
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	13

Data wyszukiwania 04.05.2012 r. - 05.04.2012 r.

16.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 112
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	deferasirox	439
2.	"deferasirox" [Supplementary Concept]	298
3.	4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid	8
4.	ICL670A	443
5.	ICL670	445
6.	ICL-670	440
7.	ICL-670A	440
8.	ICL 670	440
9.	ICL 670A	440
10.	Exjade	440
11.	4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid	12
12.	4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid	1
13.	Search cgp 72670	0
14.	Search cgp72670	2
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	452

Data wyszukiwania 04.05.2012 r. - 05.04.2012 r.

Tabela 113
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	deferasirox	97
2.	"4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid"	0
3.	ICL670A	3
4.	ICL670	55
5.	ICL-670	5
6.	ICL-670A	0
7.	ICL 670	5
8.	ICL 670A	0
9.	Exjade	24
10.	"4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid"	3
11.	"4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid"	2
12.	cgp 72670	3
13.	cgp72670	3
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	111

Data wyszukiwania 04.05.2012 r. - 05.04.2012 r.

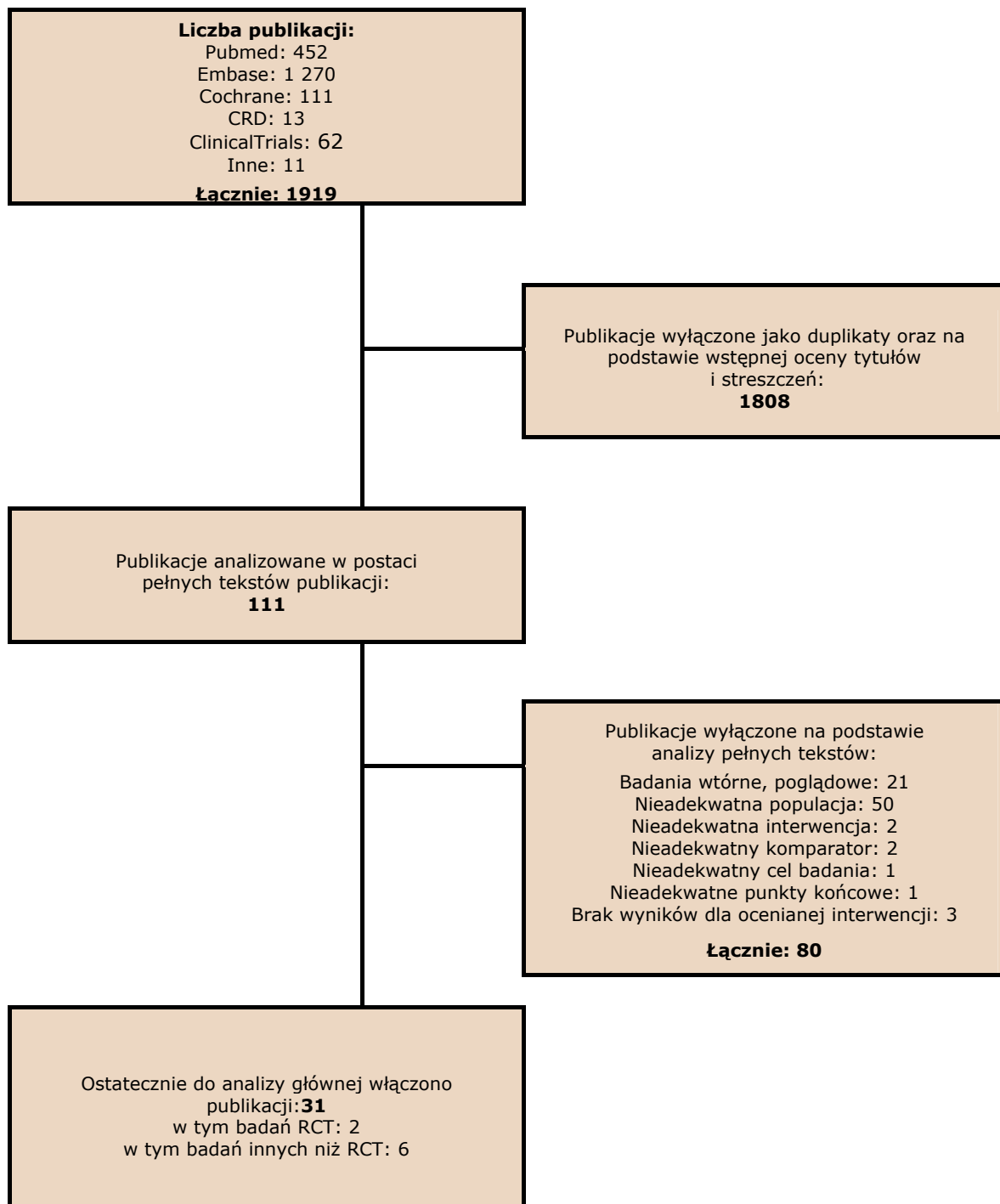
Tabela 114.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'deferasirox'/exp OR deferasirox	1,267
2.	'deferasirox'/exp	1,237
3.	icl670a	13
4.	icl670	79
5.	exjade	396
6.	'4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid'	7
7.	'4 [3, 5 bis (2 hydroxyphenyl) 1h 1, 2, 4 triazol 1 yl] benzoic acid'	1
8.	'cgp 72670'	7
9.	'icl 670'	146
10.	'icl 670a'	31
11.	cgp72670	2
12.	'4-(3,5-bis-(2-hydroxyphenyl)-(1,2,4)-triazol-1-yl)benzoic acid'	7
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1,270

Data wyszukiwania 04.05.2012 r. - 05.04.2012 r.

16.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



16.4. Opis skali Jadad

Tabela 115.
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

16.4.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 116.
Ocena wiarygodności badania Cappellini 2006

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2

Tabela 117.
Ocena wiarygodności badania Vichinsky 2006

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Tabela 118.
Ocena wiarygodności badania NCT 00110617

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2

16.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

16.5.1. Badania RCT

Tabela 119.
Charakterystyka badania Cappellini 2006 (II A)

Cappellini 2006– 2 pkt w skali Jadad (II A)			
Kryteria włączenia:		Interwencja	Punkty końcowe
52 tyg. okres obserwacji	Faza <i>extension</i> (5-letni okres obserwacji)*		
<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 2. roku życia; zdiagnozowana talasemia beta z przewlekłym obciążeniem; żelazem z powodu transfuzji krwi (LIC \geq 2 mg Fe/g dw); 8 transfuzji krwi rocznie; pisemna zgoda na udział w badaniu; stosowanie 2 efektywnych metod antykoncepcji (kobiety o potencjale rozrodczym); 	<ul style="list-style-type: none"> Zakończony udział w badaniu III fazy (Cappellini 2006) nad deferyzroksem dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (core phase); U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie podwójnej antykoncepcji; pisemna zgoda na udział w badaniu 	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano w stosunku 1 : 1 do jednej z grup otrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> deferyzroks (DSX); deferoksaminę (DFO); <p>Okres obserwacji: 1 rok</p> <p>Faza <i>extension</i>: 5 lat</p> <p>Dawka leku była ustalana indywidualnie na podstawie wartości LIC zmierzonego przed rozpoczęciem badania.</p> <p>W czasie trwania badania dozwolone było przeprowadzanie transfuzji krwi wg zapotrzebowania pacjentów. Modyfikacja dawek leków była możliwa ze względów bezpieczeństwa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie żelaza w wątrobie (LIC); Poziom ferrytyny w surowicy (SF); Działania niepożądane; Rezygnacje z udziału w badaniu; Zgony; Dojrzałość fizyczna
Kryteria wyłączenia:			
52 tyg. okres obserwacji	Faza <i>extension</i> (5-letni okres obserwacji)*		

<ul style="list-style-type: none"> • ALT >250 U/l (w ciągu roku przed włączeniem do badania); • przewlekła postać WZW typu B; • aktywna postać WZW typu C; • pozytywny wynik testu na HIV w wywiadzie; • stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy; • współczynnik białko/kreatynina w moczu > 0,5 mg/mg; • zespół nerczycowy; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • wydłużony skorygowany odstęp QT; • infekcja układowa na 10 dni przed włączeniem do badania; • zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz inne schorzenia towarzyszące uniemożliwiające prawidłowe wchłanianie leków ;przyjmowanych doustnie • inne zaburzenia uniemożliwiające zastosowanie terapii deferyazyroksem lub deferoksamina; • okulistyczne powikłania terapii chelatującej w wywiadzie; • niedostateczna odpowiedź na deferoksaminę; • niestosowanie się do zalecanej terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią • Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie 	<p>DSX: lek stosowany doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 5, 10, 20 lub 30 mg/kg dziennie</p> <p>DFO: powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5 dni w tygodniu). Dawka: 20-60 mg/kg dziennie (Pacjenci z LIC < 7 mg Fe/g dw leczenia wcześniej DFO mogli stosować dawkę przyjmowaną przed rozpoczęciem badania)</p>	
<p style="text-align: center;">Parametr^</p>	<i>Cappellini 2006</i>		
	52 tyg. okres leczenia		
	DSX	DFO	
Liczba pacjentów, N	296	290	
Liczba kobiet, n (%)	156 (52,7)	148 (51,0)	
Wiek, średnia w latach (SD) [zakres]	17 (9,47)	17,3 (9,96)	
Mediana wieku w latach (zakres)	15 (2 – 49)	15,5 (2 – 53)	

Analiza efektywności klinicznej deferyazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Rasa	Biała	263 (88,9)			251 (86,6)		
	Afroamerykanin	2 (0,7)			1 (0,3)		
	Azjata	9 (3,0)			10 (3,4)		
	Inna	22 (7,4)			28 (9,7)		
Grupa wiekowa, n (%)	< 6 lat	30 (10,1)			28 (9,7)		
	≥ 6 lat, < 12 lat	67 (22,6)			68 (23,4)		
	≥ 12 lat, < 16 lat	57 (19,3)			49 (16,9)		
	≥ 16 lat, < 50 lat	142 (48)			144 (49,7)		
	≥ 50 lat, < 65 lat	0 (0)			1 (0,3)		
Średnie LIC, mg Fe/g dw (SD)		14,1 (10,0)			13,2 (9,4)		
Mediana LIC, mg Fe/g dw (zakres)		11,3 (2,1 - 48,1)			11,0 (2,1 - 55,1)		
Średnia SF, µg/l (SD)		2765 (1897)			2597 (1835)		
Mediana SF, µg/l (zakres)		2212 (321 - 12646)			2091 (453 - 15283)		
Parametr#		52 tyg. okres leczenia					
		DSX			DFO		
		< 6 rż.	6-11 rż.	12-15 rż.	< 6 rż.	6-11 rż.	12-15 rż.
Grupa wiekowa, N		30	67	57	28	68	49
Średnia dzienna dawka w mg/kg		21,9 (7,61)	21,1 (8,49)	18,0 (9,00)	43,6 (9,11)	42,5 (9,11)	43,5 (9,62)
Parametr#		Faza extension (5-letni okres obserwacji)					
		Kohorta DSX [N = 153]			Kohorta crossover† [N = 120]		

Analiza efektywności klinicznej deferyazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

	od 2 do < 6 lat	od 6 do < 12 lat	od 12 do < 16 lat	od 2 do < 6 lat	od 6 do < 12 lat	od 12 do < 16 lat
Grupa wiekowa, n	28	69	56	19	56	45
Średnia dawka DSX w mg/kg/dzień	25,2 ± 6,1	22,7 ± 6,4	20,0 ± 6,4	23,2 ± 4,2	23,7 ± 5,5	22,7 ± 5,5

^Charakterystyka wyjściowa przedstawiona na populację ogółem

*Dane zaczerpnięte ze strony internetowej: <http://clinicaltrials.gov/>

#Charakterystyka wyjściowa przedstawiona na pacjentów poniżej 16 r.ż.

†Kohorta crossover: 1 rok leczenia DFO + 4 lata leczenia DSX

Typ badania: randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia typu *non-inferiority*

Podtyp badania: II A

Liczba ośrodków: 65 ośrodków w 12 krajów

Kryteria włączenia i wykluczenia: tak

Sposób określenia wielkości próby: po 234 pacjentów w każdej z grup wystarczyło, aby z mocą 90% i błędem 5% wykryć znamienne różnice między analizowanymi grupami (*non - inferiority*).

Opis metody randomizacji: brak informacji

Ukrycie kodu randomizacji: brak informacji

Zaślepienie badania: brak (*open label*)

Typ randomizacji: brak informacji

Analiza 'intention-to-treat': niezachowana

Utrata pacjentów z badania: po 52 okresie obserwacji: z grupy DSX zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych 5 pacjentów, ponadto odnotowano 1 zgon z niewyjaśnionej przyczyny; po 5 latach obserwacji w grupie DSX [N=153] zrezygnowało: ogółem 46 pts, z powodu działań niepożądanych: 13 pts, z powodu nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych: 2 pts, z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego: 4 pts, naruszenia protokołu: 1 pt, wycofania zgody na udział w badaniu: 6 pts, zatrzymania na końcu core phase: 19 pts oraz powodu zgonu 1 pt. W grupie crossover [N=120] zrezygnowało: ogółem 18 pts, z powodu działań niepożądanych: 6 pts, z powodu nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych: 2 pts, z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego: 7 pts, wycofania zgody na udział w badaniu: 6 pts

Upublicznienie: Blood YR: 2006 VL: 107 NO: 9 (52 tyg. okres obserwacji); Blood 2011, Jul 8: 118 (4), 884-9, Haematologica 2010, 95, [suppl 2], 429, abst 1040 (5 lat obserwacji -faza extension)

Sponsorzy: ██████████

Tabela 120.

Charakterystyka badania Vichinsky 2006 (II A)

Vichinsky 2006– 3 pkt w skali Jadad (II A)		
Kryteria włączenia:	Interwencja	Punkty końcowe

Vichinsky 2006– 3 pkt w skali Jadad (II A)			
<p>52 tyg. okres obserwacji</p>	<p>Faza <i>extension</i> (5-letni okres obserwacji)*</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 2 roku życia • anemia sierpowatokrwinkowa; • nadmiar żelaza w wyniku powtarzanych transfuzji krwi; • regularne transfuzje krwi lub transfuzje sporadyczne, jeśli pacjenci otrzymali \geq 20 jednostek krwinek czerwonych; • poziom ferrytyny w surowicy \geq 1000 μg/l; • LIC \geq 2 mg Fe/g dw w przypadku prostych transfuzji oraz \geq 5 mg Fe/dw w przypadku transfuzji wymiennych; • pisemna zgoda na udział w badaniu. • Dozwolona była terapia beta-blokerami lub inhibitorami konwertazy angiotensyny, podobnie jak wcześniejsze terapie chelatujące. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowe badanie podstawowe Vichinsky 2006 oceniające deferyazyroks (core phase); • poziom stężenia ferrytyny \geq 500 ng/ml; • Zdolność do przestrzegania wszystkich związanych z badaniem procedur, dyscypliny terapeutycznej, testów i badań laboratoryjnych; • U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie efektywnej (podwójnej) metody antykoncepcji, lub przebycie klinicznie udokumentowanej całkowitej histerektomii i/lub owariektomii, podwiązanie jajowodów lub brak menstruacji z powodu bycia w okresie postmenopauzalnym przez co najmniej 12 miesięcy; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano w stosunku 2 : 1 do jednej z grup otrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deferyazyroks (DSX); • deferoksaminę (DFO); <p>Okres obserwacji: 1 rok</p> <p>Faza <i>extension</i>: do 5lat</p> <p>W zależności od wyjściowych wartości LIC deferyazyroks był stosowany w dawce od 10 do 30 mg/kg.</p> <p>DSX: Lek stosowany doustnie w postaci zawiesiny raz dziennie na pół godziny przed śniadaniem (7 dni w tygodniu). Dawka: 5, 10, 20 lub 30 mg/kg dziennie</p> <p>DFO: Powolna podskórna infuzja, trwająca 8 – 12 h (5 dni w tygodniu). Dawka: 20-60 mg/kg dziennie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie żelaza w wątrobie (LIC); • Poziom ferrytyny w surowicy (SF); • Działania niepożądane; • Rezygnacje z udziału w badaniu • Ocena stopnia dojrzałości fizycznej i płciowej
<p>Kryteria wyłączenia:</p>			
<p>52 tyg. okres obserwacji</p>	<p>Faza <i>extension</i> (5-letni okres obserwacji)*</p>		

Vichinsky 2006– 3 pkt w skali Jadad (II A)			
<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy; • białkomocz (współczynnik białko/kreatynina w moczu $\geq 0,5$ mg/mg potwierdzony w trakcie 2 wizyt); • aktywna postać WZW typu B lub C; • blok przedsionkowo-komorowy, II lub III stopnia; • wydłużenie odstępu QT; • terapia digoksyną lub lekami o podobnym działaniu; • okulistyczne powikłania terapii chelatującej 	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi przekraczający stosowną do wieku górną granicę normy (ULN) w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania; • Pacjenci z ALT=500 U/l w czasie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania; • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie; • Potwierdzona zaćma lub utrata słuchu wskutek terapii chelatującej żelazem w okresie 4 tygodni przed baseline; • Pacjenci stosujący ocenianą w badaniu interwencję w okresie 4 tygodni przed lub miejscową terapię w okresie 7 dni przed pierwszą wizytą (<i>baseline</i>). 		
Parametr^	Vichinsky2006		
	52 tyg. okres leczenia		
	DSX		DFO
	52 tyg. okres obserwacji	Faza extension (5-letni okres obserwacji)	
Liczba pacjentów, N	132	185	63

Analiza efektywności klinicznej deferyazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Vichinsky 2006– 3 pkt w skali Jadad (II A)				
Liczba kobiet, n (%)		80* (60,6)	111 (60,0*)	35* (55,6)
Mediana wieku w latach (zakres)		15 (3-54)	19,2# (3-54)	16 (3-51)
Rasa	Kaukaska	8* (6,1)	11 (5,9*)	3* (4,8)
	Czarna	118* (89,4)	167 (90,3*)	61* (93,7)
	Inna	6* (4,5)	7 (3,8*)	1* (1,6)
Grupa wiekowa, n (%)	< 6 lat	4* (3,0)	5 (2,7)	3* (4,8)
	≥ 6 lat, < 12 lat	30* (22,7)	42 (22,7)	15* (23,8)
	≥ 12 lat, < 16 lat	33* (25,0)	43 (23,2)	13* (20,6)
	≥ 16 lat, < 50 lat	63* (47,7)	91 (49,2)	31* (49,2)
	≥ 50 lat, < 65 lat	2* (1,5)	4 (2,2)	1* (1,6)
Mediana stężenia ferrytyny w surowicy, ng/ml (zakres)		3460 (1082-12901)	3329 (405-12901)	2834 (1015-15578)
Wcześniejsza terapia DFO lub deferipronem, n(%)		83* (62,9)	-	38* (60,3)
Transfuzje krwi podczas terapii jednostki krwinek czerwonych, mediana (zakres)		12 (0; 24)	-	12 (1; 22)
Wyjściowa wartość ALT, %	≤2,5 ULN	83,3	-	92,1
	>2,5 ULN	15,9	-	7,9
	Brak danych	0,8	-	0

Analiza efektywności klinicznej deferyryksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Vichinsky 2006– 3 pkt w skali Jadad (II A)				
Stężenie ferrytyny, n (%)	500-1000 ng/ml	-	3 (1,6)	-
	>1000-2500 ng/ml	-	61 (33,0)	-
	>2500-4000 ng/ml	-	48 (25,9)	-
	>4000 ng/ml	-	73 (39,5)	-

^Charakterystyka wyjściowa przedstawiona na populację ogółem

*Dane zaczerpnięte ze strony internetowej: <http://clinicaltrials.gov/> oraz <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp>

#Srednia wieku

Typ badania: randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia

Podtyp badania: II A

Liczba ośrodków: 44 ośrodki

Kryteria włączenie i wykluczenia: tak

Sposób określenia wielkości próby: Wielkość próby obliczono na podstawie liczby pacjentów w grupie deferyryksu wymaganych do wykrycia działań niepożądanych o częstości występowania co najmniej 4% z 95% poziomem ufności zgodnie z metodą *Hanley i Lippman-Hand*.

Opis metody randomizacji: brak informacji

Ukrycie kodu randomizacji: brak informacji

Zaślepienie badania: brak (*open label*)

Typ randomizacji: przy użyciu systemu IVRS

Analiza 'intention-to-treat': niezachowana

Utrata pacjentów z badania: Ogółem spośród 195 pts rezygnacje z badania odnotowano u 11,4% stosujących DSX oraz u 11,1% otrzymujących DFO podczas 52-tygodniowego okresu obserwacji; Z 185 pts uczestniczących w fazie extension 62 pts ukończyło 4 dodatkowe lata terapii DSX (123 pts zrezygnowało z badania: w tym 14 pts z powodu AEs i 3 pts z powodu zgonu).

Upublicznienie: Br J Haematol. 2007 Feb;136(3):501-8, Acta haematologica 2008; 119 (3): 133-141, Blood 2005, 106:2334 (52 tyg. obserwacji); British Journal of Haematology 2011; 154: 387-397 (faza extension)

Sponsorzy: ██████████

16.5.2. Badania inne niż RCT

Tabela 121.
Charakterystyka badania ESCALATOR (IV C)

ESCALATOR (IV C)			
Kryteria włączenia:		Interwencja	Punkty końcowe
52 tyg. okres obserwacji	Faza extension (3-letni okres obserwacji)*		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 2 roku życia; zdiagnozowana talasemia beta z przewlekłym obciążeniem żelazem z powodu transfuzji krwi; wcześniejsza monoterapia deferoxaminą lub deferypronom lub terapią skojarzoną tych dwóch leków przy: wykazanej nieakceptowanej toksyczności względem deferoxaminy; słabej odpowiedzi pomimo zachowanego compliance dla DFO; udokumentowanym braku compliance przy stosowaniu $<50\%$ przepisanych dawek DFO w poprzednim roku; przeciwwskazaniu do stosowania DFO; LIC ≥ 2 mg Fe/g suchej masy oraz SF ≥ 500 ng/ml; adekwatna waga (9,4 kg u stosujących dawkę 20 mg/kg/d) pacjenta by otrzymywać najmniejsze tabletki leku; pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie ESCALATOR nad deferyksamem (core phase); U dziewcząt, które przeszły menarche (określenie oznaczające wystąpienie u dziewcząt pierwszej miesiączki) oraz u kobiet aktywnych seksualnie stosowanie efektywnej metody antykoncepcji lub przebycie klinicznie udokumentowanej całkowitej histerektomii i/lub owariektomii, lub podwiązanie jajowodów; pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>DSX podawany raz dziennie</p> <p>Dawka początkowa: 20 mg/kg/dzień*</p> <p>Modyfikacja dawki w krokach 5-10 mg/kg/d</p> <p>Okres obserwacji 1 rok; <i>core phase</i> +>1 rok faza extension, 2,8 lat (mediana)</p> <p>(Wszyscy pacjenci włączeni do badania ESCALATOR stosowali wcześniej monoterapię lub terapię skojarzoną z udziałem deferoxaminy i/lub deferypronu.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie żelaza w wątrobie (LIC); Stężenie ferrytyny w surowicy krwi Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej: <i>compliance i persistence</i> Satisfaction i convenience <i>Attendance, performance</i> i czas stracony na leczenie zgony Rezygnacje z badania Działania niepożądane, Ocena dojrzałości fizycznej i płciowej
Kryteria wykluczenia			

ESCALATOR (IV C)	
52 tyg. okres obserwacji	Faza <i>extension</i> (3-letni okres obserwacji)*
<ul style="list-style-type: none"> • średni poziom ALT > 300 U/l; • przewlekła postać WZW typu B; • aktywna postać WZW typu C z otrzymywanym leczeniem; • poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; • znaczący białkomocz; • zespół nerczycowy; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • choroby systemowe (sercowo-naczyniowe, nerkowe, wątrobowe) • jakiegokolwiek stany medyczne mogące oddziaływać na absorpcję, rozkład, metabolizm i wydzielanie deferyazyroksu; • leczenie z zastosowaniem badanego preparatu w ciągu ostatnich 4 tygodni; • nadużywanie leków lub alkoholu w ciągu ostatnich 12 miesięcy w wywiadzie; • niestosowanie się do zalecanej terapii lub protokołu (niepewni pacjenci, brak współpracy) stwierdzone w wywiadzie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • Pacjenci, którzy nie stosowali się do zaleceń lekarza (compliance) w przypadku wcześniejszych terapii lub, u których stwierdzono takie podejrzenie odnośnie protokołu badania ESCALATOR (<i>core phase</i> i <i>extension</i>).
Parametr	ESCALATOR (IV C)
	DSX
Liczba pacjentów, N	162^
Zdiagnozowana jednostka chorobowa, n (%)	Talasemia beta
Średnia wieku w latach (zakres)	9,5 (2 - 15)

Analiza efektywności klinicznej deferyazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

ESCALATOR (IV C)		
Rasa	Kaukaska	59 (36,4*)
	Orientalna	82 (50,6*)
	Inna	21 (13,0*)
Płeć, n (%)	Żeńska	80 (49,4*)
	Męska	82 (50,6*)
Wzrost w cm, średnia (SD) zakres		127,89 (16,63) 90 - 165
Waga w kg, średnia (SD) zakres		29,54 (10,0) 14 - 67
BMI w kg/m ² , średnia (SD) zakres		17,56 (2,59) 12,7 - 30,2
Wcześniejsza terapia, n (%)	Deferoksamina	145 (89,5)^^^
	Deferipron	1 (0,6)
	Deferoksamina+deferipron	16 (9,9)
Pacjenci poddani splenektomii, n (%)		46 (28,4)
Średni okres w latach otrzymywania transfuzji (SD)		8,6 (3,7)
Średnia liczba transfuzji w roku poprzedzającym badanie (SD)		15,5 (4,4)
WZW typu B w wywiadzie przez badacza, n (%)		3 (1,9)
WZW typu C w wywiadzie przez badacza, n (%)		44 (27,2)
Średnie wyjściowe stężenie żelaza w wątrobie - LIC w mg Fe/g dw (SD)		17,0# (8,5)
Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF w ng/ml, mediana (zakres)		3326## (914 - 13338)

ESCALATOR (IV C)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^W abstrakcie *Taher 2008* (faza *extension*) N = 166 pts pediatrycznych (prawdopodobnie uwzględnienie pacjentów z wszystkich 7 ośrodków medycznych);
^^W abstrakcie *Taher 2008*: 149 pts stosowało wcześniej deferoksaminy;
W abstrakcie *Taher 2008*: średnie LIC wyjściowe wynosiło 18,7 mg Fe/g dw;
##W abstrakcie *Taher 2008*: mediana SF wyjściowego wynosiła 3296 ng/ml

Typ badania: prospektywna próba typu *open-label* bez grupy kontrolnej

Podtyp badania: IV C

Liczba ośrodków: 6 ośrodków zlokalizowanych na Środkowym Wschodzie

Kryteria włączenia i wykluczenia: tak

Sposób określenia wielkości próby: Pierwotnie oszacowano, że 113 pts potrzeba, aby testem jednostronnym ($p = 0,025$) z mocą statystyczną 90% zaobserwować wskaźnik sukcesu terapii (redukcja LIC) > 50%. Jednakże z uwagi na pacjentów utraconych z badania w wyniku niepowodzenia leczenia, zakładając utratę pacjentów na poziomie pomiędzy 5% i 10% oszacowano, że w próbie powinno uczestniczyć 250 pacjentów

Opis metody randomizacji: nie dotyczy

Ukrycie kodu randomizacji: brak informacji

Zaślepienie badania: brak (*open label*)

Typ randomizacji: nie dotyczy

Utrata pacjentów z badania: po 12 msc obserwacji nie odnotowano żadnych przypadków rezygnacji z badania; (*faza extension*) odnotowano jeden zgon, rezygnacje ogółem 8 pts, utrata z okresu *follow-up* 6 pts oraz 1 pt zrezygnował z powodu AEs.

Upublicznienie: Journal compilation 2009; 82: 458-465; Acta Haematol 2010 (52 tyg. okres obserwacji); 123: 220-225, Blood 2008; 112: Abstract 3879, Blood 2008a; 112: Abstract 5409, Eur J Haematol. 2011;87:349-354 (*faza extension*)

Sponsorzy: ██████████

Tabela 122.

Charakterystyka badania NCT 00235391 (IV C)

NCT 00235391 (IV C)

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
--------------------	---------------------	-------------	----------------

NCT 00235391 (IV C)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 2 roku życia; ▪ Udokumentowane wrodzone zaburzenie krwinek czerwonych (np. talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwińkowa, niedokrwistości aplastyczne tj. zespół Diamonda – Blackfana oraz inne niedokrwistości wrodzone); ▪ Niemożność właściwego stosowania wcześniejszego leczenia zatwierdzonym lekiem chelatującym z powodu: udokumentowane <i>non-compliance</i> (zdefiniowane jako przyjęcie mniej niż 50% przepisanych dawek odpowiadającego leku chelatującego w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania), przeciwwskazań, niedopuszczalnej toksyczności przyjmowanego leku i/lub słaba odpowiedź na leczenie mimo prawidłowego jego przestrzegania; ▪ Przyjęcie co najmniej 20 transfuzji krwi; ▪ Wartość ferrytyny w surowicy ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ na początku badania; ▪ Możliwość stosowania wszystkich przewidzianych w badaniu procedur medycznych, leków oraz kryteriów oceny; ▪ Stosowanie podwójnej antykoncepcji (w przypadku kobiet o potencjale rozrodczym); ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie innym lekiem chelatującym niż oceniana interwencja tj. DSX (leczenie innym lekiem chelatującym musiało zostać przerwane co najmniej 24h przed włączeniem do badań); ▪ Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do innego trwającego badania klinicznego sponsorowanego przez firmę ██████████ dotyczącego ocenianej interwencji oraz którzy byli w zasięgu badanego ośrodka; ▪ Pacjenci, którzy wykazywali nietolerancję (nie dopuszczalne działanie niepożądane) terapii DSX we wcześniejszym leczeniu; ▪ Poziom kreatyniny w surowicy przekraczający górną granicę normy; ▪ ALT ≥ 500 U/L w okresie skryningu; ▪ Wystąpienie na 4 tygodnie przed włączeniem do badania katarakty związanej z terapią chelatującą lub utrata słuchu; ▪ Ciąża lub matka karmiąca piersią; ▪ Pacjenci stosujący ocenianą w badaniu interwencją w okresie do 4 tygodni przed włączeniem do badania lub miejscową terapię w okresie 7 dni przed pierwszą wizytą 	<p>DSX: Dawkowanie dostosowane do masy ciała uczestnika Zalecana początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m.c. W przypadku małej liczby transfuzji dawka DSX = 10 mg/kg oraz w przypadku znacznej liczby transfuzji mogła zostać zwiększona do 30 mg/kg</p> <p>Czas trwania leczenia: Mediana ~ 30 tyg.</p> <p>Maksymalnie do 104 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie ferrytyny w surowicy krwi • Zgony • Rezygnacje z badania • Działania niepożądane,
--	---	--	---

Analiza efektywności klinicznej deferyazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

NCT 00235391 (IV C)				
Parametr	NCT 00235391 (IV C)			
	DSX			
	DSX 1 (od 2 do < 6 r.ż.)	DSX 2 (od 6 do < 12 r.ż.)	DSX 3 (od 12 do < 16 r.ż.)	
Liczba pacjentów, N	97	200	172	
Średnia wieku w latach, (SD)	3,48 (1,13)	8,52 (1,64)	13,48 (1,20)	
Liczba chłopców, n	53	99	91	
Liczba dziewczynek, n	44	101	81	
Zdiagnozowana wyjściowa jednostka chorobowa, n	Talasemia beta (<i>major</i>)	Najwięcej dzieci miało zdiagnozowaną	118	114
	Talasemia beta (<i>intermedia</i>)	1	22	16
	Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa	8	41	31
	Niedokrwistość Diamonda – Blackfana	4	7	8
	Inna	10	12	3
Wcześniejsza terapia chelatująca, n	Deferoksamina	80	167	137
	Deferipron	1	8	11
	Deferoksamina+deferipron	2	16	21
	Inny lek chelatujący	6	6	3
	Brak informacji o wcześniejszych lekach	8	3	0

NCT 00235391 (IV C)				
Powody niemożności stosowania wcześniejszej terapii chelatującej, n	Nie stosowanie się do zaleceń (non-compliance)	57	125	106
	Przeciwwskazania	1	7	6
	Niedopuszczalne działania niepożądane	11	29	22
	Słaba odpowiedź na leczenie	20	34	38
	Dyskomfort	2	2	0
	Brak danych	6	3	0

Typ badania: prospektywna próba typu *open-label* bez grupy kontrolnej

Podtyp badania: IV C

Liczba ośrodków: wieloośrodkowe

Kryteria włączenia i wykluczenia: tak

Sposób określenia wielkości próby: brak danych

Opis metody randomizacji: nie dotyczy

Ukrycie kodu randomizacji: brak informacji

Zaślepienie badania: brak (*open label*)

Typ randomizacji: nie dotyczy

Utrata pacjentów z badania: DSX 1 (od 2 do < 6 r.ż.): rezygnacje ogółem-12 pts, z powodu działań niepożądanych 4 pts, nieprawidłowości w testach laboratoryjnych oraz stan pacjenta niewymagający leczenia -3 pts, wycofanie zgody na udział w badaniu; DSX 2 (od 6 do < 12 r.ż.): rezygnacje ogółem-18 pts, z powodu działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w testach labol.-po 5 pts, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz okresu follow-up- po 3 pts oraz z powodu niezadowolającego efektu terapeutycznego -2 pts; DSX 3 (od 12 do < 16 r.ż.): rezygnacje ogółem-24 pts, z powodu działań niepożądanych- 10 pts, nieprawidłowości w testach labol-4 pts, z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz okresu follow-up- po 3 pts, z powodu niezadowolającego efektu terap.-2 pts oraz z powodu naruszenia protokołu -1 pt. W trakcie leczenia odnotowano 1 przypadek zgonu w gr. wiekowej: od 12-16 r.ż.

Upublicznienie: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00235391?term=NCT+00235391&rank=1§=X0125#all>;

<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>

Sponsorzy: ██████████

Tabela 123.
Charakterystyka badania EPIC (IV C)

EPIC (IV C)			
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 2 roku życia; ▪ Przeładowanie żelazem w wyniku częstych transfuzji (niezależnie od pierwotnej choroby: talasemia beta, niedokrwistość sierpowatokrwińkowa, niedokrwistości aplastyczne tj. zespół Diamonda – Blackfana oraz inne niedokrwistości wrodzone) definiowane jako stężenie ferrytyny we krwi ≥ 1000 ng/ml lub mniejsze niż 1000 ng/ml w przypadku udokumentowanych wielokrotnych transfuzji (udokumentowane > 20 transfuzji lub przyjęcie 100 ml/kg masy ciała koncentratu krwinek czerwonych); ▪ Potwierdzone za pomocą R2 MRI stężenie żelaza w wątrobie ≥ 2 mg/g suchej masy; ▪ Pacjenci pediatryczni o masie ciała wystarczającej by móc przyjąć najmniejszą dostępną dawkę leku (to jest 125 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALT ≥ 300 U/L w okresie skryningu; ▪ Niekontrolowane, systemowe nadciśnienie; ▪ Stężenie kreatyniny we krwi ponad normę; ▪ Zespół nerczycowy w wywiadzie; ▪ Toksyczność oczna w leków chelatujących w wywiadzie; ▪ Choroby systemowe: sercowo-naczyniowe, nerkowe lub wątrobowe; ▪ Jakikolwiek zabieg chirurgiczny lub inna procedura medyczna mogąca wpłynąć na wchłanianie się deferyazyroksu; ▪ Przyjmowanie leków o działaniu systemowym lub stosowanych w chorobach tropikalnych, będących przedmiotem badań klinicznych, odpowiednio na 4 tygodnie lub 7 dni przed włączeniem do badania; ▪ Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu udokumentowane na 12 miesięcy przed włączeniem do badania; ▪ Nie stosowanie się do zaleceń lekarskich (brak compliance) podczas wcześniejszych terapii. 	<p>DSX: zalecana początkowa dawka dobową DSX: 20 mg/kg m.c. (dla pacjentów otrzymujących 2-4 jednostek koncentratu krwinek czerwonych miesięcznie). Początkowa dawka DSX 30 mg/kg m.c. była zalecana u pacjentów otrzymujących częstsze transfuzje natomiast dawka DSX 10 mg/kg m.c. u pacjentów wymagających rzadszych transfuzji. Dawki mogły być zmieniane w trakcie trwania badania w zależności od stężenia ferrytyny w surowicy krwi, występujących działań niepożądanych i opinii lekarza prowadzącego</p> <p>Okres trwania leczenia: 52 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie ferrytyny w surowicy krwi • Rezygnacje z badania • Działania niepożądane,
		EPIC (IV C)	
Parametr		DSX	
Liczba pacjentów, N		421	

Analiza efektywności klinicznej deferazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

EPIC (IV C)		
Średnia wieku w latach (zakres)		8,8 (2-15)
Liczba chłopców, n		234
Liczba dziewczynek, n		187
Zdiagnozowana wyjściowa jednostka chorobowa, n	Talasemia beta (<i>major</i>)	421
Wcześniejsza terapia chelatująca, n	Deferoksamina	280 [^]
	Deferipron	5 [^]
	Deferoksamina+deferipron	75 [^]

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Typ badania: prospektywna próba typu *open-label* bez grupy kontrolnej

Podtyp badania: IV C

Liczba ośrodków: wieloośrodkowe

Kryteria włączenie i wykluczenia: tak

Sposób określenia wielkości próby: brak danych

Opis metody randomizacji: nie dotyczy

Ukrycie kodu randomizacji: brak informacji

Zaślepienie badania: brak (*open label*)

Typ randomizacji: nie dotyczy

Utrata pacjentów z badania: rezygnacje ogółem -16 pts, z powodu działań niepożądanych-6 pts, z powodu działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach procedur medycznych-4 pts

Upublicznienie: *Haematologica*. 2010;95:557-566; *Haematologica*. 2009;94:78-79.

Sponsorzy: ██████████

Tabela 124.
Charakterystyka badania *Galanello 2006 (IV C)*

<i>Galanello 2006 (IV C)</i>				
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci w wieku od 2 do 17 lat; ▪ Talasemia beta (major), zależna od transfuzji krwi; ▪ Wcześniejsza terapia deferoxaminą w średniej dawce 20-60 mg/kg/dzień przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania; ▪ Stężenie ferrytyny w surowicy krwi (SF) ≥ 1000 ng/ml (potwierdzone w co najmniej 2 badaniach) lub stężenie żelaza w wątrobie (LIC) $\geq 2,5$ mg Fe/g suchej masy, oba parametry mierzone w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia; ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna postać WZW typu B lub C (markery: HBeAg, HBsAg lub HBc-IgM, HCVAb+, HCV RNA+); ▪ Poziom transamina z ponad pięciokrotnie przekraczający górną granicę normy; ▪ Stężenie kreatyniny w surowicy powyżej górnej granicy normy. 	<p>DSX: Tabletki 250 mg do sporządzania zawiesiny doustnej raz dziennie; Dawka początkowa: 10 mg/kg/d; Średnia dawka leku: 11,3 mg/kg/d mediana: 10,3 (zakres 9,1; 17,7)</p> <p>Czas trwania leczenia: 48 tyg</p> <p>DSX: 250 mg do sporządzania zawiesiny doustnej raz dziennie; Dawka początkowa: 10 mg/kg/d; Średnia dawka leku: 26,3 mg/kg/d (dzieci) i 27,8 mg/kg/d (młodzież)</p> <p>Czas trwania: 5 lat (faza extension)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie żelaza w wątrobie • Stężenie ferrytyny w surowicy krwi • Rezygnacje z badania • Działania niepożądane, • Dojrzałość fizyczna i płciowa 	
		<i>Galanello 2006 (IV C)</i>		
Parametr		DSX		
		DSX (dzieci 2 - <12 lat)	DSX (młodzież 12 - 17 lat)	DSX (łącznie 2 - 17 lat)
Liczba pacjentów, N		20	20	40
Średnia wieku w latach (SD)		6,7 (2,8)	14,1 (1,6)	10,4 (4,4)
Mężczyźni, n (%)		8 (40,0*)	9 (45,0*)	17 (42,5*)
Kobiety, n (%)		12 (60,0*)	11 (55,0*)	23 (57,5*)

Analiza efektywności klinicznej deferyazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Galanello 2006 (IV C)			
Średnie BMI, kg/m² (SD)	16,3 (3,2)	19,6 (2,8)	18 (3,4)
WZW typu C w wywiadzie, n (%)	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (5,0)
Splenektomia, n (%)	0 (0,0)	3 (15,0)	3 (7,5)

Typ badania: wieloośrodkowym badaniem II fazy, bez randomizacji i bez zaślepienia (typu open-label).

Podtyp badania: IV C

Liczba ośrodków: 4 ośrodki

Kryteria włączenie i wykluczenia: tak

Sposób określenia wielkości próby: brak danych

Opis metody randomizacji: nie dotyczy

Ukrycie kodu randomizacji: brak informacji

Zaślepienie badania: brak (*open label*)

Typ randomizacji: nie dotyczy

Utrata pacjentów po 48 tyg. okresie obserwacji z badania: utracono 1 pacjenta z badania z powodu działań niepożądanych; w fazie *extension* z badania zrezygnowało ogółem-16 pts, z powodu działań niepożądanych-8 pts, wycofania zgody na udział w badaniu-7 pts oraz 1 pt z powodu niezadowolającego efektu terapeutycznego

Upublicznienie: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00390858?term=NCT+00390858&rank=1>;

<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>

Sponsorzy ██████████

Tabela 125.
Charakterystyka badania Aydinok 2012 (IV C)

Aydinok 2012 (IV C)			
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> ▪ rekrutację dzieci dowolnej płci w wieku do 5 lat, u których wykonywano ponad 8 transfuzji rocznie, ▪ oraz u których niezbędne było zastosowanie terapii chelatującej żelazo (wskazany deferyryks lub dereroksamina jako terapia pierwszej linii przez okres co najmniej 12 miesięcy) w oparciu o poziom stężenia ferrytyny w surowicy krwi ($\geq 1000 \mu\text{g/l}$). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci, którzy zmienili leczenie pierwszej linii na inny lek wiążący żelazo; ▪ lub u których wstrzymano leczenie z jakiegokolwiek powodu (np. transplantacja komórek macierzystych). 	<p>Pacjentów przydzielono do 2 grup:</p> <p>DSX: Dawka początkowa: 20 mg/kg/d, raz dziennie, 7 dni w tygodniu;</p> <p>Dostosowanie dawki w krokach 5-10 mg/kg/d w zakresie od 0 do 40 mg/kg/d w oparciu o poziom ferrytyny w surowicy i markery bezpieczeństwa</p> <p>Czas trwania leczenia: Co najmniej 12 m-cy; Mediana: 2,29 lat</p> <p>DFO: 25-35 mg/kg/d w postaci 8-12h podskórnych infuzji, 5 dni w tygodniu;</p> <p>(dawki modyfikowane do 50 mg/kg/d w oparciu o poziomy ferrytyny w surowicy i markery bezpieczeństwa)</p> <p>Czas trwania leczenia: Mediana: 2,75 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie ferrytyny w surowicy krwi • Działania niepożądane, • Wzrost i dojrzałość płciowa
Parametr		Aydinok 2012 (IV C)	
		DSX	DFO
Liczba pacjentów, N		71	40
Mediana wieku w latach (zakres)		2,6 (1,2 – 5,9)	3,1 (1,3 – 5,9)
Mężczyźni, n (%)		27 (37,5)	18 (45)

Analiza efektywności klinicznej deferyazyroksu (Exjade®) u dzieci i młodzieży z nadmiernym obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi w przebiegu różnych anemii

Aydinok 2012 (IV C)		
Kobiety, n (%)	45 (62,5)	22 (55)
Czas od pierwszej transfuzji do chelatacji w latach , mediana (zakres)	1,6 (0,1 – 4,7)	2,2 (0,3 – 5,0)
Czas trwania chelatacji w latach, mediana (zakres)	2,29 (1,0 – 7,0)	2,75 (1,0 – 6,1)
Poziom AST w u/l, mediana (zakres)	35 (9 – 89)	37 (17 – 182)
Poziom ALT w u/l, mediana (zakres)	21 (8 – 178)	37,5 (10 – 200)
Poziom kreatyniny w surowicy w mg/dl, mediana (zakres)	0,23 (0,1 – 0,83)	0,3 (0,17 – 0,5)
Stężenie ferrytyny w surowicy krwi - SF (µg/l), mediana (zakres)	1513 (995 – 3241)	1848 (937 – 3945)
<p><u>Typ badania:</u> obserwacyjne badanie retrospektywne</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IV C</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 4 ośrodki na terenie Turcji</p> <p><u>Kryteria włączenie i wykluczenia:</u> tak</p> <p><u>Sposób określenia wielkości próby:</u> brak danych</p> <p><u>Opis metody randomizacji:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Ukrycie kodu randomizacji:</u> brak informacji</p> <p><u>Zaślepienie badania:</u> brak</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Utrata pacjentów</u> brak danych</p> <p><u>Upublicznienie:</u> <i>Eur J Haematol. 2012, 88 (431-438)</i></p> <p><u>Sponsorzy:</u> brak informacji</p>		

Tabela 126.
Charakterystyka badania Jeong 2010

Jeong 2010			
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
Dzieci z przewlekłym obciążeniem żelaza w wyniku częstych transfuzji uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, w przebiegu niedokrwistości aplastycznej oraz innych typów niedokrwistości wymagających transfuzji.	Brak danych	DSX w dawce 20-30 mg/kg/dobę Okres trwania badania: 52 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie ferrytyny w surowicy; ▪ ilość transfuzji; ▪ działania niepożądane ▪
<p><u>Typ badania:</u> badanie bez grupy kontrolnej</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> brak danych</p> <p><u>Kryteria włączenie i wykluczenia:</u> nieprecyzyjne przedstawienie kryteriów włączenia, brak danych na temat kryteriów wykluczenia</p> <p><u>Sposób określenia wielkości próby:</u> brak danych</p> <p><u>Opis metody randomizacji:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Ukrycie kodu randomizacji:</u> brak informacji</p> <p><u>Zaślepienie badania:</u> brak</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u> brak danych</p> <p><u>Upublicznienie:</u> . Haematologica 2010; 95[suppl.2]:703, abs. 1817</p> <p><u>Sponsorzy:</u> brak informacji</p>			

16.6. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

<i>Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....</i>				
Populacja		Interwencja		Punkty końcowe
<u>Kryteria włączenia:</u>				
<u>Kryteria wykluczenia:</u>				
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

17. PIŚMIENICTWO

17.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org, 2008.
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.

17.2. Badania włączone do analizy głównej

Analiza porównawcza efektywności klinicznej deferyazyroksu z deferoksaminą w leczeniu pacjentów pediatrycznych z zdiagnozowaną talasemią beta

1. Cappellini MD., Cohen A., Piga A., Bejaoui M., Perrotta S., Agaoglu L., Aydinok Y., Kattamis A., Kilinc Y., Porter J., Capra M., Galanello R., Fattoum S., Drelichman G., Magnano C., Verissimo M., Athanassiou-Metaxa M., Giardina P., Kourakli-Symeonidis A., Janka-Schaub G., Coates T., Vermlyen C., Olivieri N., Thuret I., Opitz H., Ressayre-Djaffer C., Marks P., Alberti D. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 2006 May 1; 107 (9): 3455-62.
2. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, Lai ME, Mangiagli A, Strauss G, Girot R, Watman N, Ferster A, Loggetto S, Abish S, Cario H, Zoumbos N, Vichinsky E, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Abetz L, Rofail D, Baladi JF. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther. 2007 May;29(5):909-17.
3. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, Drelichman G, Economou M, Fattoum S, Kattamis A, Kilinc Y, Perrotta S, Piga A, Porter JB, Griffel L, Dong V, Clark J, Aydinok Y. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood. 2011 Jul 28;118(4):884-93.
4. Y Aydinok, L Agaoglu, M Bejaoui, D Canatan, G Drelichman, M Economou, S Fattoum, A Kattamis, Y Kilinc, S Perrotta, L Griffel, D Lagrone, J Clark, MD Cappellini. Growth and development of paediatric patients with beta-thalassaemia treated with deferasirox for up to 5 years. Haematologica 2010; 95 [suppl.2]: 429, abs. 1040

5. Kattamis C., Kilinc Y., Fattoum S., Ferster A., Gallisai D., Maggio A., Dresse MF., Klingebiel T., Bourantas K., Canatan D., Maseruka H., Gathmann I., Ford J. Deferasirox (Exjade®, ICL670) Demonstrates Iron Chelating Efficacy Related to Transfusional Iron Intake in Pediatric Patients [abstract] *Blood* 2005, vl 106, no. 11 part 1, 756.
6. Cappellini M., Bejaoui M., Perrotta S., Agaoglu L., Kattamis A., Giardina P., et al. Phase III evaluation of once-daily, oral therapy with ICL670 (Exjade®) versus deferoxamine in patients with β -thalassemia and transfusional hemosiderosis. *Blood* 2004 VL: 104 no 11, Abstract 3619.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej deferazyroksu z deferoxaminą w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu anemii sierpowatokrwinkowej

7. Vichinsky E., Onyekwere O., Porter J., Swerdlow P., Eckman J., Lane P., Files B., Hassell K., Kelly P., Wilson F., Bernaudin F., Forni G.L., Okpala I., Ressayre-Djaffer C., Alberti D., Holland J., Marks P., Fung E., Fischer R., Mueller B.U., Coates T. Deferasirox in Sickle Cell Investigators: A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2006; 136: 501-508.
8. Vichinsky E., Pakbaz Z., Onyekwere O., Porter J., Swerdlow P., Coates T., Lane P., Files B., Mueller B.U., Cođc L., Forni G.L., Fischer R., Marks P., Rofail D., Abetz L., Baladi J.F. Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade, ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy of a randomized open-label phase II trial. *Acta haematologica* 2008; 119 (3): 133-141.
9. Vichinsky E, Pakbaz Z, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Coates T, Lane P, Files B, Mueller BU, Cođc L, Forni GL, Fischer R, Marks P, Rofail D, Abetz L, Baladi JF. Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade, ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy of a randomized open-label phase II trial. *Acta Haematol.* 2008;119(3):133-41.
10. Vichinsky E, Fischer R, Pakbaz Z, et al. 2005. Satisfaction and convenience of chelation therapy in patients with sickle cell disease (SCD): comparison between deferasirox (Exjade®, ICL670) and deferoxamine (DFO) [abstract]. *Blood* 2005, 106:2334.
11. Vichinsky E., Bernaudin F., Forni G.L., Gardner R., Hassell K., Heeney M.M., Inusa B., Kutlar A., Lane P., Mathias L., Porter J., Tebbi C., Wilson F., Griffel L., Deng W., Giannone V., Coates T. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade®) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 387-397.
12. Clinical Trial Results Database: C1CL670A0109E1 (*extension*). XXXXXXXXXX.
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>
13. NCT01090323: Evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and effects on liver iron concentration of ICL670 relative to deferoxamine (DFO).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090323?id=NCT01090323&rank=1>

Analiza efektywności klinicznej deferazyroksu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelaza na podstawie badań innych niż randomizowane próby kliniczne

14. Taher A., El-Beshlawy A., Elalfy M.S., Al Zir K., Daar S., Damanhoury G., Habr D., Kriemler-Krahn U., Hmissi A., Al Jefri A. Efficacy and Safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with β -thalassaemia: the ESCALATOR study. *Journal compilation* 2009; 82: 458-465.

15. Taher A., Jefri A.A., Elalfy M.S., Zir KA., Daar S., Rofail D., Baladi J.F., Habr D., Kriemler-Krahn U., El-Beshlawy A. Improved treatment satisfaction and convenience with deferasirox in iron-overloaded patients with β -thalassemia: results from the ESCALATOR trial. *Acta Haematol* 2010; 123: 220-225.
16. Taher A., Jefri A.A., Elalfy M.S., Zir KA., Daar S., Damanhoury G., Kriemler-Krahn U., Habr D., Hmissi A., El-Beshlawy A. Deferasirox (Exjade®) Treatment in Pediatric β -Thalassemia Patients with High Iron Burden: 2.8 Years Results from ESCALATOR Trial Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: Abstract 3879.
17. Taher A., El-Beshlawy A., Elalfy M.S., Al Zir K., Daar S., Damanhoury G., Habr D., Kriemler-Krahn U., Hmissi A., Al Jefri A. Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Deferasirox (Exjade®) during a Median of 2.7 Years of Treatment in Heavily Iron-Overloaded Patients with β -Thalassemia Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008a; 112: Abstract 5409.
18. Clinical Trial Results Database: C1CL670A2402E1 (extension). [REDACTED]. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>
19. NCT00171301: Extension Study of the efficacy and safety of deferasirox treatment in beta-thalassemia patients with transusional hemosiderosis (Study amended to 2-year duration) (ESCALATOR) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00171301?term=C1CL670A2402E1&rank=1§=X43876015#othr>
20. Taher A, Elalfy MS, Al Zir K et al. Achieving treatment goals of reducing or maintaining body iron burden with deferasirox in patients with (beta)-thalassaemia: Results from the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*. 2011;87:349-354.
21. Dane zamieszczone na stronie *Clinical Trials*: NCT 00235391: Expanded Access of Deferasirox to Patients With Congenital Disorders of Red Blood Cells and Chronic Iron Overload. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00235391?term=NCT+00235391&rank=1§=X0125#all>
22. Dane zamieszczone na stronie *Clinical Trial Results Database*: C1CL670A2203. [REDACTED]. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>
23. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95:557-566.
24. Filosa A, Elalfy M, Li C et al. Deferasirox in paediatric patients with thalassaemia major: 1-year results from a large paediatric cohort enrolled in the prospective, multicentre EPIC study. *Haematologica*. 2009;94:78-79.
25. Galanello R, Piga A, Forni GL et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with (beta)-thalassemia major. *Haematologica*. 2006;91:1343-1351.
26. Piga A, Galanello R, Foschini ML, Zappu A, Bordone E, Longo F, Forni GL, Lavagetto A, Bertrand Y, Maseruka H, Latham N, Alberti D. Once-Daily Treatment with the Oral Iron Chelator ICL670 (Exjade®): Results of a Phase II Study in Pediatric Patients with β -Thalassemia Major. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004 104: Abstract 3614
27. Piga A, Kebaili K, Galanello R et al. Cumulative efficacy and safety of 5-year Deferasirox (Exjade®). Treatment in pediatric patients with Thalassemia major: a phase II multicenter prospective trial. *Blood* 2008;112(11), abstract #5413

28. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trials: NCT 00390858: A 4-year Extension Study to Core 1-year Study of Iron Chelation Therapy With Deferasirox in β -thalassemia Major Pediatric Patients With Transfusional Iron Overload.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00390858?term=NCT+00390858&rank=1>
29. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trial Results Database: C1CL670A0106E1. XXXXXXXXXX
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>
30. Aydinok Y, Unal S, Oymak Y et al. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naive children with transfusional iron overload. *Eur J Haematol* 2012; 88: 431-438.
31. D Jeong, J Lee, N Chung, BS Cho, H Im, J Seo, J Park, Y Lim, K Ryu, DG Han, H Kook, TJ Hwang, SC Won, CJ Lyu, H Kang, H Shin, HS Ahn, Y Lim, Y Lee, H Kim. Efficacy and hematopoietic effect of deferasirox in transfusion-dependent iron overloaded children in Korean society of Korean society of pediatric Hematology Oncology: C1CL670AKR04T. *Haematologica* 2010; 95[suppl.2]:703, abs. 1817

17.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009
2. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 07-05-2012 r.]
3. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 07-05-2012 r.]
4. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 07-05-2012 r.]
5. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. EUROPEJSKIE PUBLICZNE SPRAWOZDANIE OCENIAJĄCE (EPAR) EXJADE Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. EMEA/H/C/670.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Exjade®
7. Cappellini MD., Cohen A., Piga A., Bejaoui M., Perrotta S., Agaoglu L., Aydinok Y., Kattamis A., Kilinc Y., Porter J., Capra M., Galanello R., Fattoum S., Drelichman G., Magnano C., Verissimo M., Athanassiou-Metaxa M., Giardina P., Kourakli-Symeonidis A., Janka-Schaub G., Coates T., Vermeylen C., Olivieri N., Thuret I., Opitz H., Ressayre-Djaffer C., Marks P., Alberti D. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006 May 1; 107 (9): 3455-62.
8. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, Drelichman G, Economou M, Fattoum S, Kattamis A, Kilinc Y, Perrotta S, Piga A, Porter JB, Griffel L, Dong V, Clark J, Aydinok Y. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*. 2011 Jul 28;118(4):884-93.
9. Vichinsky E., Onyekwere O., Porter J., Swerdlow P., Eckman J., Lane P., Files B., Hassell K., Kelly P., Wilson F., Bernaudin F., Forni G.L., Okpala I, Ressayre-Djaffer C., Alberti D., Holland J., Marks P., Fung E., Fischer R., Mueller B.U., Coates T. Deferasirox in Sick Cell Investigators: A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2006; 136: 501-508.

10. NCT01090323: Evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and effects on liver iron concentration of ICL670 relative to deferoxamine (DFO).
11. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090323?id=NCT01090323&rank=1>.
12. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trials: NCT 00110617: Study of Deferasirox Relative to Subcutaneous Deferoxamine in Sickle Cell Disease Patients. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00110617?term=NCT+00110617&rank=1>
13. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trial Results Database: C1CL670A2201. [REDACTED].
14. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95:557-566.
15. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trials: NCT 00235391: Expanded Access of Deferasirox to Patients With Congenital Disorders of Red Blood Cells and Chronic Iron Overload. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00235391?term=NCT+00235391&rank=1§=X0125#all>
16. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trial Results Database: C1CL670A2203. [REDACTED].
17. M.D. Cappellini, P. Giardina, J. Porter, T. Coates, M.G. Della Porta, J. Siegel, E. Glimm and J. Ford Long-Term Safety and Tolerability of the Once-Daily, Oral Iron Chelator Deferasirox (Exjade®, ICL670) in Patients with Transfusional Iron Overload. *Blood (American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 1768*.
18. Piga A., Vichinsky E., Forni GL., Kilinc Y., Maseruka H., Kattamis A. Long-Term Efficacy and Safety with Deferasirox (Exjade(R), ICL670), a Once-Daily Oral Iron Chelator, in Pediatric Patients *Blood 2007; 110 no 11*.
19. Piga A., Bejaoui M, Kilinc Y, et al, Long Term Treatment with the Once-Daily Oral Iron Chelator Deferasirox (Exjade®), ICL670) Is Effective and Generally Well Tolerated in Pediatric Patients. *Blood, Volume 108, Issue 11*.
20. Piga A., Forni G.K., Kattamis A., Kattamis Ch., Aydinok Y., Rodriguez M., Rojkaer L., Galanello R. Deferasirox (Exjade®) in Pediatric Patients with β -Thalassemia: Update of 4.7-Year Efficacy and Safety from Extension Study *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 3883*.
21. Tienen B., Veerle Mondelaers, Hugo Robays, Kathleen Hunnink, Barbara de Moerloose. Gastric ulcer in a child treated with deferasirox. *Pharm World Sci (2010) 32:112-113*.
22. Endo A, Someya T, Fujinaga S, Ohtomo Y and Shimizu T. Fanconi syndrome due to deferasirox in a child with aplastic anemia. *Pediatr Nephrol 25: 1823, 2010*.
23. Even-Or E, Becker-Cohen R, Miskin H. Deferasirox treatment may be associated with reversible renal Fanconi syndrome. *Am J Hematol. 2010 Feb;85(2):132-4*.
24. Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatr Blood Cancer. 2011 Apr;56(4):674-6. doi: 10.1002/pbc.22711. Epub 2010 Dec 6*.

17.4. Ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.

2. Matysiak M., Kowalczyk J.R., Postępowanie w stanach nadmiaru żelaza w organizmie, rozdział II Onkohematologia dziecięca – co nowego?, Kowalczyk J.R., Cornetis, Wrocław 2009, wydanie 2. <http://cornetis.pl/pliki/fragmenty/onkohematologia.pdf>
3. Committee for Orphan Medicinal Products – Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of 4-(3,5-bis-(hydroxy-phenyl)-1,2,4) triazol-1-yl)-benzoic acid for the treatment of chronic iron overload requiring chelation therapy, 2007, doc.ref.: EMEA/COMP/50/02 rev.2.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ferriprox®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>
5. Ho P.J., Tay L., Lindeman R., Catley L., Bowden D.K., Australian Guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias, Internal Medicine Journal 2011, 41, 516-524.
6. United Kingdom Thalassaemia Society. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2008.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence Multiple Technology Appraisal (MTA) - Desferrioxamine, deferiprone and deferasirox for the treatment of chronic iron overload in people with thalassaemia. Response to consultee and commentator comments on the draft scope.
8. <http://www.bil.aptek.pl>
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Exjade®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>
10. Projekt programu terapeutycznego zdrowotnego „Leczenie doustne stanów nadmiaru żelaza w organizmie” udostępniony przez producenta leku Exjade® Firmę ██████████.
11. MeerpohlJJ,AntesG,RückerG,FleemanN,NiemeyerCM,BasslerD,Deferasiroxformanagingtransfusionaliron overloadinpeoplewithsicklecelldisease(Review), Cochrane.Database.Syst.Rev.2010; CD007477.
12. MeerpohlJJ,AntesG,RückerG,FleemanN,MotschallE,NiemeyerCM,BasslerD,Deferasiroxformanagingironoverloadinpeoplewiththalassaemia(Review), Cochrane.Database.Syst.Rev.,2012; CD007476.
13. McLeodC,FleemanN,KirkhamJ,BagustA,BolandA,ChuP,DicksonR,DundarY,GreenhalghJ,ModellB,Olujuhun gbeA,TelferP,WalleyT,Deferasiroxforthetreatmentofironoverloadassociatedwithregularbloodtransfusions (transfusionalhaemosiderosis)inpatientssufferingwithchronicanaemia:asystematicreviewandeconomic evaluation, HealthTechnologyAssessment2009; Vol.13:No.1.
14. Cappellini MD., Cohen A., Piga A., Bejaoui M., Perrotta S., Agaoglu L., Aydinok Y., Kattamis A., Kilinc Y., Porter J., Capra M., Galanello R., Fattoum S., Drelichman G., Magnano C., Verissimo M., Athanassiou-Metaxa M., Giardina P., Kourakli-Symeonidis A., Janka-Schaub G., Coates T., Vermynen C., Olivieri N., Thuret I., Opitz H., Ressayre-Djaffer C., Marks P., Alberti D. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 2006 May 1; 107 (9): 3455-62
15. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, Drelichman G, Economou M, Fattoum S, Kattamis A, Kilinc Y, Perrotta S, Piga A, Porter JB, Griffel L, Dong V, Clark J, Aydinok Y. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood. 2011 Jul 28;118(4):884-93.
16. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, Lai ME, Mangiagli A, Strauss G, Girot R, Watman N, Ferster A, Loggetto S, Abish S, Cario H, Zoumbos N, Vichinsky E, Opitz H, Ressayre-Djaffer C, Abetz L, Rofail D, Baladi JF. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther. 2007 May;29(5):909-17.

17. Vichinsky E., Onyekwere O., Porter J., Swerdlow P., Eckman J., Lane P., Files B., Hassell K., Kelly P., Wilson F., Bernaudin F., Forni G.L., Okpala I., Ressayre-Djaffer C., Alberti D., Holland J., Marks P., Fung E., Fischer R., Mueller B.U., Coates T. Deferasirox in Sickle Cell Investigators: A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2006; 136: 501-508.
18. Vichinsky E., Bernaudin F., Forni G.L., Gardner R., Hassell K., Heeney M.M., Inusa B., Kutlar A., Lane P., Mathias L., Porter J., Tebbi C., Wilson F., Griffel L., Deng W., Giannone V., Coates T. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade®) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 387-397.
19. NCT01090323: Evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and effects on liver iron concentration of ICL670 relative to deferoxamine (DFO).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090323?id=NCT01090323&rank=1>.
20. Vichinsky E, Pakbaz Z, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Coates T, Lane P, Files B, Mueller BU, Coïc L, Forni GL, Fischer R, Marks P, Rofail D, Abetz L, Baladi JF. Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade, ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy of a randomized open-label phase II trial. *Acta Haematol.* 2008;119(3):133-41.
21. Jordan LB, Vekeman F, Sengupta A, Corral M, Guo A, Duh MS. Persistence and compliance of deferoxamine versus deferasirox in Medicaid patients with sickle-cell disease. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Apr;37(2):173-81.
22. Alvarez O, Rodriguez-Cortes H, Robinson N, Lewis N, Pow Sang CD, Lopez-Mitnik G, Paley C. Adherence to deferasirox in children and adolescents with sickle cell disease during 1-year of therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Oct;31(10):739-44.
23. Piga A., Vichinsky E., Forni GL., Kilinc Y., Maseruka H., Kattamis A. Long-Term Efficacy and Safety with Deferasirox (Exjade(R), ICL670), a Once-Daily Oral Iron Chelator, in Pediatric Patients *Blood* 2007; 110 no 11.
24. Piga A., Bejaoui M, Kilinc Y, et al, Long Term Treatment with the Once-Daily Oral Iron Chelator Deferasirox (Exjade®), ICL670) Is Effective and Generally Well Tolerated in Pediatric Patients. *Blood*, Volume 108, Issue 11.
25. Piga A., Forni G.K., Kattamis A., Kattamis Ch., Aydinok Y., Rodriguez M., Rojkaer L., Galanello R. Deferasirox (Exjade®) in Pediatric Patients with β -Thalassemia: Update of 4.7-Year Efficacy and Safety from Extension Studiem *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 3883.

17.5. Publikacje wyłączone z analizy głównej

1. Agarwal MB, Deferasirox : Oral, Once Daily Iron Chelator - An Expert Opinion, *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 77—February, 2010; 185-191 (**publikacja pogładowa**).
2. Angelucci E, Bowen D, Magalhaes SMM et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of deferasirox (exjade(registered trademark)) in patients with low/intermediate-1 risk MDS and transfusional iron overload. *Blood* 2009;114 (**nieadekwatna populacja**).

3. Arıkan, C., Nart, D., Karakas, Z., Sasmaz, I., Canatan, D., Agaoglu, L., Kilinc, Y., Canatar, A., Arıkan, O. O., Alnigenis, E. & Aydinok, Y. (2011). Relationship among cellular fibrosis markers and iron concentration and stage of fibrosis in the liver of beta thalassemia patients with transfusional iron overload. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 52, E11, **(nieadekwatny cel badania)**.
4. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-343 **(publikacja pogładowa)**.
5. Baum M. Renal Fanconi syndrome secondary to deferasirox: where there is smoke there is fire. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:525-526 **(publikacja pogładowa)**.
6. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:20 **(nieadekwatna populacja)**.
7. Breccia M, Latagliata R, Cannella L et al. Efficacy of deferasirox (Exjade) in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis patients: Report of 5 cases with hematological improvement. *Haematologica* 2009;94:126 **(nieadekwatna populacja)**.
8. Brissot P., Turlin B., Forni GL. Et al., Iron chelation therapy with deferasirox (Exjade®, ICL670) or deferoxamine results in reduced hepatocellular inflammation and improved liver function in patients with transfusion-dependent anemia, *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2005; 106: abstracts 823 **(nieadekwatna populacja)**.
9. Brosnahan G, Gokden N, Swaminathan S. Acute interstitial nephritis due to deferasirox: a case report. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3356-3358 **(nieadekwatna populacja)**.
10. Cancado, R., Nicolau, J. E., Fabron, A., Francnulla, A. C. C. V., Angulo, I. L., Brunetta, D., Favarin, M. C., Pinto, A. C. S., Carboni, E. K., Valdez, L., Magalhaes, S. M. M., Costa, C. M. B. E., Araujo, A. A. L. B., Moreira, C. L. N. S., Tavares, R. S., Hallack Neto, A. E., Lobo, C., Pessoa, V., Cunha, C., Araujo, A., Peres, J. C., Cruz, S. M. P., Nicolau, D. I., Sousa, A. F., Pereira, V. H. R. L., Lehugeur, D., Daudt, L., Friedrisch, J. R., Silla, L. M. R. & Chiattonne, C. (2009). Efficacy and safety of deferasirox (EXJADE®) in patients with transfusion-dependent anemias: Preliminary results from the first, retrospective, Multicenter Brazilian Study. *Blood* 114, **(nieadekwatna populacja)**.
11. Cancado, R., Olivato, M. C. A., Bruniera, P. & Chiattonne, C. (2009). Deferasirox for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell anemia: A 1-yr prospective study. *Haematologica* 94, 83, **(nieadekwatna populacja)**.
12. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Gen Med* 2010;12:61-76 **(publikacja pogładowa)**.
13. Cappellini MD, Taher A., Long-term experience with deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in the treatment of transfusional iron overload. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2391-2402 **(publikacja wtórna)**.
14. Cappellini MD, Taher A., Deferasirox (Exjade®) for the Treatment of Iron Overload, *Acta Haematol* 2009;122:165-173 **(publikacja wtórna)**.
15. Cappellini MD, Exjade® (deferasirox, ICL670) in the treatment of chronic iron overload associated with blood transfusion, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(2) 291-299 **(publikacja wtórna)**.

16. Cappellini MD, Perrotta S, Agaoglu L et al. Efficacy and Safety of Deferasirox (Exjade®) in Patients with (beta)-Thalassemia Major Treated for up to 5 Years. *Blood* 2009;114 **(nieadekwatna populacja)**.
17. Chandra J, Chaudhary H, Pemde H, Singh V, Dutta AK. Safety and efficacy of deferasirox in multitransfused Indian children with beta-thalassaemia major. *Ann Trop Paediatr* 2011;31:47-51 **(nieadekwatna interwencja)**.
18. Chang HH et al., Improved Efficacy and Tolerability of Oral Deferasirox by Twice-Daily Dosing for Patients With Transfusion-Dependent b-Thalassemia, *Pediatr. Blood Cancer* 2011;56:420-424 **(nieadekwatna populacja)**.
19. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008;111:583-587 **(publikacja wtórna)**.
20. Delforge M, Selleslag D, Triffet A et al. Iron status and treatment modalities in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2009;90:655-666 **(nieadekwatna populacja)**.
21. Deugnier Y, Turlin B, Ropert M et al. Improvement in liver pathology of patients with (beta)-thalassemia treated with deferasirox for at least 3 years. *Gastroenterology* 2011;141:1202-1211 **(publikacja wtórna)**.
22. Economou M, Printza N, Teli A et al. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta Haematol* 2010;123:148-152 **(nieadekwatny komparator)**.
23. Elalfy, M. S., Abdin, I. A., El Safy, U. R., Ibrahim, A. S., Ebeid, F. S. & Salem, D. S. (2010). Cardiac events and cardiac T2* in Egyptian children and young adults with beta-thalassemia major taking deferoxamine. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 3, 174-178, **(brak wyników dla ocenianej interwencji)**.
24. Eshghi P, Farahmandinia Z, Molavi M et al. Efficacy and safety of Iranian made Deferasirox (Osveral(registered trademark))in Iranian major thalassemic patients with transfusional iron overload: A one year prospective multicentric open-label non-comparative study. *DARU J Pharm Sci* 2011;19:240-248 **(nieadekwatna interwencja)**.
25. Evans, E., Kleinert, D. A., Mennitt, K., Grady, R. W. & Giardina, P. J. (2009). Iron chelation with deferasirox in thalassemia major patients with low iron burdens and moderate to high transfusion regimens. *Blood* 114, **(nieadekwatna populacja)**.
26. Fung, E. B., Harmatz, P. R., Milet, M., Balasa, V., Ballas, S. K., Casella, J. F., Hilliard, L., Kutlar, A., McClain, K. L., Olivieri, N. F., Porter, J. B., Vichinsky, E. P., Bellevue, R., Coates, T., Darbari, D., Davis, C., DeCastro, L., Giardina, P., Hord, J., Jeng, M., Kirby, M., Mignaca, R., Mentzer, W., Olivieri, N., Owen, W., Pegelow, C., Porter, J., Ramirez, G., Ranalli, M., Rao, S., Scher, C., Shafer, F., Smith, M. G., Smith-Whitney, K., Thompson, A. & Wang, W. (2008). Disparity in the management of iron overload between patients with sickle cell disease and thalassemia who received transfusions. *Transfusion* 48, 1971-1980, **(publikacja wtórna)**.
27. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5 **(publikacja poglądowa)**.
28. Galanello, R. & Origa, R. (2008). Once-daily oral deferasirox for the treatment of transfusional iron overload. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 1, 231-240 **(publikacja wtórna)**.
29. Gattermann N., Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:24-29 **(publikacja poglądowa)**.

30. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naive and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol* 2012;88:260-268 **(nieadekwatna populacja)**.
31. Grange S, Bertrand DM, Guerrot D, Eas F, Godin M. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2376-2378 **(nieadekwatna populacja)**.
32. Greenberg PL, Koller CA, Cabantchik ZI et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2010;34:1560-1565 **(nieadekwatna populacja)**.
33. Gropper, S., Schmitz, A., Erlemann, R., Aul, C. & Giagounidis, A. (2011). Liver-MRI as a routine screening method for iron-overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Onkologie* 34, 145, **(nieadekwatna populacja)**.
34. Kelaidi C, Stamatoullas A, Beyne-Rauzy O et al. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in france: Data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the groupe francophone des myelodysplasies. *Haematologica* 2010;95:892-899 **(nieadekwatna populacja)**.
35. Kontoghiorghes GJ. A record of 1320 suspect, deferasirox-related, patient deaths reported in 2009: Insufficient toxicity testing, low efficacy and lack of transparency may endanger the lives of iron loaded patients. *Hemoglobin* 2011;35:301-311 **(publikacja wtórna)**.
36. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood* 2010;116:2448-2454 **(nieadekwatna populacja)**.
37. Louw VJ, Bassa F, Chan SW et al. Guideline for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) in South Africa. *S Afr Med J* 2011;101:900-906 **(publikacja poglądowa)**.
38. Lucania G, Vitrano A, Filosa A, Maggio A. Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? *Br J Haematol* 2011;154:545-555 **(publikacja poglądowa)**.
39. Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD007461 **(nieadekwatna populacja)**.
40. Merchant, R., Ahmed, J., Krishnan, P. & Jankharia, B., Efficacy and Safety of Deferasirox for Reducing Total Body and Cardiac Iron in Thalassemia. *Indian Pediatrics*; 2011; 1-5 **(nieadekwatna populacja)**.
41. Milat F, Wong P, Fuller PJ et al. A case of hypophosphatemic osteomalacia secondary to deferasirox therapy. *J Bone Miner Res* 2012;27:219-222 **(nieadekwatna populacja)**.
42. Min Y, Cheong J, Kim H et al. A multi-center, open label study evaluating the efficacy of iron chelation therapy with deferasirox in transfusional iron overload patients with myelodysplastic syndromes or aplastic anemia using quantitative R2 MRI. *Leuk Res* 2009;33:S118-S119 **(nieadekwatna populacja)**.
43. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003;361:1597-1602 **(nieadekwatna populacja)**.

44. Pennell D, Porter J, Cappellini M et al. Continued improvement in cardiac T2null with deferasirox treatment over 2 years: Results from the extension of epic cardiac substudy in beta-thalassaemia patients with myocardial siderosis. *Haematologica* 2010;95:202-203 (**nieadekwatna populacja**).
45. Pennell D, Porter JB, Cappellini MD et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2012 (**nieadekwatna populacja**).
46. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD et al. Efficacy and safety of deferasirox (exjade(registered trademark)) in (beta)-thalassemia patients with myocardial siderosis: 2-year results from the EPIC cardiac sub-study. *Blood* 2009;114 (**nieadekwatna populacja**).
47. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD et al. Continued improvement in myocardial T2* over two years of deferasirox therapy in (beta)-thalassemia major patients with cardiac iron overload. *Haematologica* 2011;96:48-54 (**nieadekwatna populacja**).
48. Pepe, A., Meloni, A., Capra, M., Cianciulli, P., Prossomariti, L., Malavventura, C., Putti, M. C., Lippi, A., Romeo, M. A., Bisconte, M. G., Filosa, A., Caruso, V., Quarta, A., Pitrolo, L., Missere, M., Midiri, M., Rossi, G., Positano, V., Lombardi, M. & Maggio, A. (2011). Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: Cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica* 96, 41-47, (**nieadekwatna populacja**).
49. Pepe, A., Rossi, G., Meloni, A., Dell'Amico, M. C., Spasiano, A., Capra, M., Cianciulli, P., Caruso, V., Favilli, B., Cracolici, E., Lombardi, M. & Maggio, A. (2010). A T2null MRI prospective survey on heart and liver iron in thalassemia major patients treated with deferasirox, deferiprone and desferrioxamine. *Haematologica* 95, 426, (**nieadekwatny komparator**).
50. Piga A, Fischer R, Harmatz P et al., Comparison of LIC obtained from biopsy, BLS and R²-MRI in iron overloaded patients with β -thalassemia, treated with deferasirox (Exjade®), ICL670, *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005, 106: abstract 2689 (**nieadekwatna populacja**).
51. Piga A, Galanello R, Forni GL et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-880 (**nieadekwatna populacja**).
52. Porter JB, Athanasiou-Metaxa M, Bowden DK et al. Improved patient satisfaction, adherence and health-related quality of life with deferasirox (Exjade®) in (beta)-thalassemia patients previously receiving other iron chelation therapies. *Blood* 2009;114 (**nieadekwatna populacja**).
53. Porter, J., Elalfy, M., Aydinok, Y., ChanL., LeeS., Sutcharitchan, P., Taher, A., Habr, D., Roubert, B. & El-Beshlawy, A. (2010). Efficacy and safety of deferasirox in patients with baseline liver iron concentration (LIC) <7 or =7 MG FE/G DW: Results of epic liver magnetic resonance imaging (MRI) substudy. *Haematologica* 95, 705-706, (**nieadekwatna populacja**).
54. Porter, J., Galanello, R., Saglio, G., Neufeld, E. J., Vichinsky, E., Cappellini, M. D., Olivieri, N., Piga, A., Cunningham, M. J., Soulieres, D., Gattermann, N., Tchernia, G., Maertens, J., Giardina, P., Kwiatkowski, J., Quarta, G., Jeng, M., Forni, G. L., Stadler, M., Cario, H., Debusscher, L., Della, P. M., Cazzola, M., Greenberg, P., Alimena, G., Rabault, B., Gathmann, I., Ford, J. M., Alberti, D. & Rose, C. (2008). Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *European Journal of Haematology* 80, 168-176, (**nieadekwatna populacja**).

55. Porter, J. B., Piga, A., Cohen, A., Ford, J. M., Bodner, J. & Cappellini, M. D. (2009). Assessment of safety in patients receiving longer-term iron chelation therapy with **deferasirox** who had achieved serum ferritin levels of <1000 ng/mL during the study course. *Haematologica* 94, 77 (**nieadekwatna populacja**).
56. Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA, Delarue R, Le QM. Fanconi syndrome due to deferasirox. *Am J Kidney Dis* 2009;54:931-934 (**nieadekwatna populacja**).
57. Salcioglu, O., Akcnulay, A., Sen, H., Aydogan, G., Oztarhan, K., Karsenas, G., Kirdar, O., Uysal, E., Akici, F. & Tugcu, D. (2010). Cardiac T2null MRI assessment in transfusion dependent anemia of our patients: Preliminary results. *Haematologica* 95, 714, (**brak wyników dla ocenionej interwencji**).
58. Schmid M, Guerci-Bresler A, Della Porta M et al. Efficacy and safety of deferasirox (Exjade(registered trademark)) in chelation-naive and previously chelated patients with transfusion-dependent Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Leuk Res* 2009;33:S141-S142 (**nieadekwatna populacja**).
59. Schrier, S. L. & Angelucci, E. (2005). New strategies in the treatment of the thalassemias. In (Anonymous), pp. 157-171., (**publikacja poglądowa**).
60. Smith G, Pennell DJ, Porter JB et al. Improvement in right ventricular function following 1 year of deferasirox therapy in patients with (beta)-thalassemia. *Blood* 2009;114 (**nieadekwatna punkty końcowe**).
61. Thuret I, Pondarre C, Loundou A et al. Complications and treatment of patients with beta-thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 2010;95:724-729 (**publikacja poglądowa**).
62. Unal S, Hazirolan T, Eldem G, Gumruk F. The effects of deferasirox on renal, cardiac and hepatic iron load in patients with (beta)-thalassemia major: Preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:217-221 (**nieadekwatna populacja**).
63. Van Eijk LT, Heemskerk S, Van Der Pluijm RW et al. Effects of iron loading and iron chelation therapy on innate immunity during human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2011;37:S115 (**nieadekwatna populacja**).
64. VanOrden HE, Hagemann TM. Deferasirox - An oral agent for chronic iron overload. *Ann Pharmacother* 2006;40:1110-1117 (**publikacja poglądowa**).
65. Vichinsky, E. (2008). Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia. *Pediatrics* 121, 1253-1256, (**publikacja wtórna**).
66. Wood JC, Glynos T, Thompson A et al. Follow-up report on the 2-year cardiac data from a deferasirox monotherapy trial. *Am J Hematol* 2010;85:818-819 (**nieadekwatna populacja**).
67. Wood JC, Glynos T, Thompson A et al. Relationship between labile plasma iron, liver iron concentration and cardiac response in a deferasirox monotherapy trial. *Haematologica* 2011;96:1055-1058 (**nieadekwatna populacja**).
68. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trials: NCT 00110617: Study of Deferasirox Relative to Subcutaneous Deferoxamine in Sickle Cell Disease Patients. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00110617?term=NCT+00110617&rank=1> (**nieadekwatna populacja**).
69. Dane zamieszczone na stronie Clinical Trial Results Database: C1CL670A2201. XXXXXXXXXX (**nieadekwatna populacja**).

70. Cappellini M.D., Giardina ., P., Porter J., Coates T., Della Porta M.G., Siegel J., Glimm E., Ford J., Long-Term Safety and Tolerability of the Once-Daily, Oral Iron Chelator Deferasirox (Exjade®, ICL670) in Patients with Transfusional Iron Overload. Blood (American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 1768 **(nieadekwatna populacja)**.
71. Piga A., Vichinsky E., Forni GL., Kilinc Y., Maseruka H., Kattamis A. Long-Term Efficacy and Safety with Deferasirox (Exjade®, ICL670), a Once-Daily Oral Iron Chelator, in Pediatric Patients Blood 2007; 110 no 11 **(nieadekwatna populacja)**.
72. Piga A., Forni G.K., Kattamis A., Kattamis Ch., Aydinok Y., Rodriguez M., Rojkjaer L., Galanello R. Deferasirox (Exjade®) in Pediatric Patients with β -Thalassemia: Update of 4.7-Year Efficacy and Safety from Extension Studiem Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 3883 **(nieadekwatna populacja)**.
73. Piga A., Bejaoui M, Kilinc Y, et al, Long Term Treatment with the Once-Daily Oral Iron Chelator Deferasirox (Exjade®), ICL670) Is Effective and Generally Well Tolerated in Pediatric Patients. Blood, Volume 108, Issue 11 **(publikacja wtórna)**.
74. Bauters T., Mondelaers V., Robays H., Hunninck K., de Moerloose B,. Gastric ulcer in a child treated with deferasirox. Pharm World Sci (2010) 32:112–113 **(nieadekwatna populacja)**.
75. Endo A, Someya T, Fujinaga S, Ohtomo Y and Shimizu T. Fanconi syndrome due to deferasirox in a child with aplastic anemia. Pediatr Nephrol 25: 1823, 2010 **(nieadekwatna populacja)**.
76. Even-Or E, Becker-Cohen R, Miskin H. Deferasirox treatment may be associated with reversible renal Fanconi syndrome. Am J Hematol. 2010 Feb;85(2):132-4 **(nieadekwatna populacja)**.
77. Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. Pediatr Blood Cancer. 2011 Apr;56(4):674-6. doi: 10.1002/pbc.22711. Epub 2010 Dec 6 **(nieadekwatna populacja)**.
78. Jordan LB, Vekeman F, Sengupta A, Corral M, Guo A, Duh MS. Persistence and compliance of deferoxamine versus deferasirox in Medicaid patients with sickle-cell disease. J Clin Pharm Ther. 2012 Apr;37(2):173-81 **(nieadekwatna populacja)**.
79. Alvarez O, Rodriguez-Cortes H, Robinson N, Lewis N, Pow Sang CD, Lopez-Mitnik G, Paley C. Adherence to deferasirox in children and adolescents with sickle cell disease during 1-year of therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Oct;31(10):739-44 **(nieadekwatna populacja)**.
80. Cappellini M, Bejaoui M, Perrotta S et al., Phase III evaluation of once-daily, oral therapy with ICL670 (Exjade®) versus deferoxamine in patients with β -thalassemia and transusional hemosiderosis, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104: abstract 3619 **(brak wyników dla ocenianej interwencji)**.

18. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym przeglądzie	28
Tabela 2. Badanie włączone do analizy głównej (<i>Cappellini 2006, Vichinsky 2006, ESCALATOR, NCT 00235391, EPIC, Galanello 2006, Aydinok 2012, Jeong 2010</i>).....	35
Tabela 3. Szczegóły dotyczące badania włączonych do analizy porównawczej (<i>Cappellini 2006</i>).....	36
Tabela 4. Kryteria osiągnięcia poprawy lub niepowodzenia leczenia dla głównego punktu końcowego LIC (<i>Cappellini 2006</i>)*	37
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (<i>Cappellini 2006</i>) [1].....	37
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania <i>Cappellini 2006</i> [1]	38
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów poniżej 16 r.ż. włączonych do badania <i>Cappellini 2006</i> [5]	39
Tabela 8. Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (<i>Cappellini 2006</i>) [1].....	40
Tabela 9. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Cappellini 2006</i>) [5].....	41
Tabela 10. Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po roku terapii (<i>Cappellini 2006</i>) [5]	41
Tabela 11. Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po roku terapii (<i>Cappellini 2006</i>) [5]	42
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do fazy <i>extension</i> (<i>Cappellini 2006</i>) [3, 4].....	43
Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pediatrycznych tj. < 16 r.ż. włączonych do badania <i>Cappellini 2006</i> [4].....	44
Tabela 14. Mediana stężenia ferrytyny na początku badania oraz po 5-letnim okresie obserwacji (<i>Cappellini 2006</i>) [4]	44
Tabela 15. Rezygnacje z badania dla 5-letniego okresu obserwacji (<i>Cappellini 2006</i>) [3].....	46
Tabela 16. Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Vichinsky 2006</i>).....	48
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania <i>Vichinsky 2006</i> [7]	49
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (<i>Vichinsky 2006</i>) [7].....	50
Tabela 19. Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (<i>Vichinsky 2006</i>)	51
Tabela 20. Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym badaniu (<i>Vichinsky 2006</i>).....	52
Tabela 21. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do fazy <i>extension</i> (<i>Vichinsky 2006</i>)	54
Tabela 22. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (<i>Vichinsky 2006</i>)	55
Tabela 23. Charakterystyka włączonego do analizy badania (<i>ESCALATOR</i>)	58
Tabela 24. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (<i>ESCALATOR</i>) [14]	59
Tabela 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów pediatrycznych włączonych do analizy (<i>ESCALATOR</i>) [14, 18].....	60
Tabela 26. Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (<i>ESCALATOR</i>) [14, 16]	61

Tabela 27. Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonym eksperymencie (ESCALATOR) [14, 15]	63
Tabela 28. Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po 12 miesiącach leczenia DSX (ESCALATOR) [14, 16]	64
Tabela 29. Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po 12 msc. leczenia DSX (ESCALATOR) [14, 16]	65
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, którzy ocenili siebie jako „satisfied”/„very satisfied” oraz „convenient”/„very convenient” po 12 miesiącach terapii DSX względem wartości wyjściowych (ESCALATOR) [15]	66
Tabela 31. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do fazy extension (ESCALATOR) [18]	69
Tabela 32. Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po zakończeniu fazy extension badania; DSX (ESCALATOR) [16, 19]	70
Tabela 33. Odsetki pacjentów, u których odnotowano sukces terapii DSX po zakończeniu fazy extension badania względem różnych wartości wyjściowych LIC; (ESCALATOR) [19]	70
Tabela 34. Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po zakończeniu fazy extension; DSX (ESCALATOR) [16, 19]	71
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu w okresie do 3 lat terapii DSX (ESCALATOR)	73
Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 16 lat, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane po zakończeniu badania i terapii DSX (ESCALATOR) [18]	74
Tabela 37. Charakterystyka włączonych do analizy badań NCT 00235391 oraz EPIC (NCT 00235391) [21, 22]	76
Tabela 38. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (NCT 00235391 [21, 22], EPIC [23])	76
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (NCT 00235391 [21, 22], EPIC [24])	78
Tabela 40. Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (NCT 00235391 [21, 22], EPIC [23])	79
Tabela 41. Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonych eksperymentach (NCT 00235391 [21, 22], EPIC [24])	80
Tabela 42. Zmiana SF względem wartości wyjściowych dla analizowanego okresu obserwacji (maksymalnie do 104 tyg.); DSX (NCT 00235391) [21]	81
Tabela 43. Zmiana SF względem wartości wyjściowych dla analizowanego okresu obserwacji (52 tyg.); DSX (EPIC) [24]	82
Tabela 44. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia DSX dla analizowanego okresu obserwacji (maksymalnie do 104 tyg.); DSX (NCT 00235391) [21]	83
Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia DSX dla analizowanego okresu obserwacji (52 tyg.); DSX (EPIC) [24]	84
Tabela 46. Profil bezpieczeństwa dla DSX tj. liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zgony oraz działania niepożądane dla analizowanego okresu obserwacji (maksymalnie do 104 tyg.); DSX (NCT 00235391) [21, 22]	84
Tabela 47. Charakterystyka włączonego do analizy badania (Galanello 2006)	85

Tabela 48. Kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej (Galanello 2006).....	86
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (Galanello 2006)	86
Tabela 50. Charakterystyka interwencji (Galanello 2006)	87
Tabela 51. Zestawienie analizowanych punktów końcowych (Galanello 2006)	88
Tabela 52. Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po 24 i 48 tyg. leczenia DSX (Galanello 2006).....	88
Tabela 53. Średnia wartość SF po 24 i 48 tyg. leczenia DSX względem wartości wyjściowej (Galanello 2006).....	89
Tabela 54. Średnia wartość LIC względem wartości wyjściowej po 5 latach leczenia DSX (Galanello 2006).....	90
Tabela 55. Średnia wartość SF po 2,5 latach leczenia DSX względem wartości wyjściowej (Galanello 2006).....	90
Tabela 56. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych DSX (Galanello 2006)	91
Tabela 57. Działania niepożądane występujące u > 10% pacjentów w badaniu; DSX (Galanello 2006).....	92
Tabela 58. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia; DSX (Galanello 2006) ^.....	94
Tabela 59. Działania niepożądane występujące u > 10% pacjentów w badaniu; DSX (Galanello 2006)^	95
Tabela 60. Charakterystyka włączonego do analizy badania (Aydinok 2012) [30]	98
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (Aydinok 2012) [30].....	98
Tabela 62 Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (Aydinok 2012) [30]	99
Tabela 63. Punkt końcowy analizowany we włączonym badaniu (Aydinok 2012) [30].....	100
Tabela 64. Zmiana SF w ostatniej dostępnej obserwacji względem wartości wyjściowej DSX vs DFO (Aydinok 2012) [30].....	100
Tabela 65. Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły działania niepożądane; DSX vs DFO (Aydinok 2012) [30].....	101
Tabela 66. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Jeong 2010) [31].....	103
Tabela 67. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgodnie z ChPL dla produktu Exjade® [6]	107
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu po 12 miesiącach obserwacji; DSX vs DFO (Cappellini 2006).....	113
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu do 5 lat obserwacji; DSX vs crossover (Cappellini 2006)	114
Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane po 52 tyg. i do 5 lat terapii; DSX vs DFO/crossover (Vichinsky 2006, Vichinsky 2006-extension) [9, 10]	115
Tabela 71. Iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006)	115
Tabela 72. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (> 10% pts w jednej z grup) po 52 tyg. i do 5 lat terapii; DSX vs DFO/crossover (Vichinsky 2006) [9, 10]	116

Tabela 73. Iloraz szans wystąpienia pozostałych działań niepożądanych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9]	118
Tabela 74. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ogółem po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9]	119
Tabela 75. Iloraz szans wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu ogółem po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9].....	119
Tabela 76. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych po 52 tyg. oraz do 5 lat terapii; DSX vs DFO/crossover (Vichinsky 2006) [9, 10].....	120
Tabela 77. Iloraz szans wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9]	120
Tabela 78. Liczby i odsetki pacjentów z nieprawidłowościami w parametrach laboratoryjnych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9]	121
Tabela 79. Iloraz szans wystąpienia nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych po 52 tyg. terapii; DSX vs DFO (Vichinsky 2006) [9]	122
Tabela 80. Charakterystyka badania włączonego do analizy (NCT 00110617) [12, 13].....	123
Tabela 81. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (NCT 00110617) [12, 13].....	124
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (NCT 00110617) [12, 13]	125
Tabela 83. Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonym badaniu (NCT 00110617) [12, 13].....	126
Tabela 84. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania wraz z obliczonym ilorazem szans; okres obserwacji: 24 tyg.; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12]	127
Tabela 85. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zgony oraz poważne działanie niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z obliczonym ilorazem szans; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12]	128
Tabela 86. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12].....	129
Tabela 87. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z badania wraz z określeniem powodów rezygnacji; okres obserwacji: 104 tyg. (NCT 00110617) [12]	130
Tabela 88. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działanie niepożądane (u \geq 5% pacjentów) wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA dla 104- tygodniowego okresu leczenia (NCT 00110617) [12].....	131
Tabela 89. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; DSX vs DFO (NCT 00110617) [12].....	132
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań NCT 00235391 [15, 16], EPIC [14].....	134
Tabela 91. Najczęściej występujące działania niepożądane (łącznie występujące z częstością > 4%) związane z leczeniem DSX dla mediany okresu obserwacji: 1,5 – 2,5 lat (Cappellini 2006a) [17]	137
Tabela 92. Charakterystyka włączonych do analizy badań (Piga 2007, Piga 2008) [18, 19, 20].....	138
Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizy (Piga 2007, Piga 2008)	139
Tabela 94 Charakterystyka interwencji zastosowanej we włączonych badaniach (Piga 2007, Piga 2008).....	139

Tabela 95. Liczby i odsetki pacjentów, u których w czasie trwania badania wystąpiły działania niepożądane; DSX (Piga 2007, Piga 2008)	140
Tabela 96. Liczby i odsetki pacjentów pediatrycznych, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu ogółem, DSX (Piga 2007, Piga 2008)	141
Tabela 97. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu AEs, DSX (Piga 2007, Piga 2008)	141
Tabela 98. Liczby i odsetki występowania zgonów, DSX (Piga 2008)	142
Tabela 99. Opis działań niepożądanych na podstawie opisu przypadków - case reports (Bauters 2010, Even-Or 2009, Rheault 2010, Endo 2010) [21, 22, 23, 24]	143
Tabela 100. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego DSX vs DFO w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłym obciążeniem żelazem w przebiegu talasemii beta/anemii sierpowato krwinkowej; 52 tyg. okres obserwacji (Cappellini 2006, Vichinsky 2006)	151
Tabela 101. Średnia zmiana stężenia żelaza w wątrobie (LIC) po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO (Cappellini 2006) [14]	168
Tabela 102. Kryteria odpowiedzi na leczenie w zależności od zmiany wartości LIC po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO (Cappellini 2006) [14]	169
Tabela 103. Różnica w odsetkach pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO (Cappellini 2006) [14]	169
Tabela 104. Średnia zmiana poziomu ferrytyny w surowicy (SF) po 12 miesiącach terapii; DSX vs DFO (Cappellini 2006) [14]	171
Tabela 105. Mediana zmiany stężenia ferrytyny po 5-letnim okresie obserwacji (Cappellini 2006) [15]	172
Tabela 106. Liczby, odsetki pacjentów, którzy ocenili siebie jako „satisfied”/„very satisfied” oraz „convenient”/„very convenient” z terapii DSX względem wartości wyjściowych oraz oszacowane ilorazy szans (Cappellini 2006) [16]	173
Tabela 107. Odsetki pacjentów ogółem, którzy stosowali wcześniej terapię DFO i ocenili siebie jako „satisfied”/„very satisfied” oraz „convenient”/„very convenient” po zakończeniu badania DSX vs DFO względem wartości wyjściowych (Vichinsky 2006) [17]	176
Tabela 108. Liczby i odsetki pacjentów, którzy ocenili siebie jako „satisfied”/„very satisfied” oraz „convenient”/„very convenient” z terapii DSX względem wartości wyjściowych oraz oszacowane ilorazy szans (Vichinsky 2006) [20]	177
Tabela 109. Zestawienie punktów końcowych analizowanych we włączonych próbach (Piga 2007, Piga 2008) [23, 25]	180
Tabela 110. Średnia wartość SF względem wartości wyjściowej po 12, 42 i 52 miesiącach leczenia DSX (Piga 2007, Piga 2008) [23, 25]	181
Tabela 111. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	186
Tabela 112. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	187
Tabela 113. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	188
Tabela 114. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	189
Tabela 115. Opis skali Jadad	191
Tabela 116. Ocena wiarygodności badania Cappellini 2006	192
Tabela 117. Ocena wiarygodności badania Vichinsky 2006	192
Tabela 118. Ocena wiarygodności badania NCT 00110617	193

Tabela 119. Charakterystyka badania Cappellini 2006 (II A)	194
Tabela 120. Charakterystyka badania Vichinsky 2006 (II A)	198
Tabela 121. Charakterystyka badania ESCALATOR (IV C)	202
Tabela 122. Charakterystyka badania NCT 00235391 (IV C)	205
Tabela 123. Charakterystyka badania EPIC (IV C)	209
Tabela 124. Charakterystyka badania Galanello 2006 (IV C)	211
Tabela 125. Charakterystyka badania Aydinok 2012 (IV C)	213
Tabela 126. Charakterystyka badania Jeong 2010	215

19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	190
---	------------