



Firazyr[®] (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esteraazy)

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



Kraków, listopad 2014

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	9
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	10
STRESZCZENIE	13
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	22
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	22
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	23
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	24
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	25
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	27
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	27
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	28
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	30
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	31
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	34
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	36
4.1. WSTĘP.....	36
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	37
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU (PRODUKT LECZNICZY FIRAZYR®, ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ W AMPUŁKO-STRZYKAWCE) W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY)	40
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY LUB KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	40
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE POŚREDNIE.....	40
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE POŚREDNIE.....	43
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	47
5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO.....	51
5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO.....	63

5.5.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	67
5.5.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	70
5.5.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	78
5.6.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	82
5.6.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	86
5.6.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. <i>HEREDITARY ANGIOEDEMA</i> ; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO	91
6.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	104
6.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	104
6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	104
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU	108
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	108
7.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA IKATYBANTU	112
7.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU	117
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	118
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	118
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	118
9.	DYSKUSJA	120
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	133
11.	WNIOSKI KOŃCOWE	137
12.	BIBLIOGRAFIA	142
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW	152
14.	ANEKS	156
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	156
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	170
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	171
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	172
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY/ PORÓWNANIA POŚREDNIEGO	211
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	233
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	235
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	249
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	261

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.10.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	266
14.11.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	267
14.12.	TABELE POMOCNICZE	270

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCIA	ang. <i>Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy</i> ; Towarzystwo Immunologii Klinicznej i Alergologii Australii i Oceanii
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
Bd.	Brak danych
C1	Białko (esteraza) - składowa kaskady układu dopełniacza
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHAEN	ang. <i>Canadian Hereditary Angioedema Network</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Chorych na Dziedziczny Obrzęk Naczynioruchowy
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
FAST-1	ang. <i>For Angioedema Subcutaneous Treatment 1</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną ikatybantu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
FAST-2	ang. <i>For Angioedema Subcutaneous Treatment 2</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną ikatybantu z kwasem traneksamowym w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
FAST-3	ang. <i>For Angioedema Subcutaneous Treatment 2</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną ikatybantu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń badań klinicznych
HAE	ang. <i>hereditary angioedema</i> ; Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
HAEA	ang. <i>US Hereditary Angioedema Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Dziedzicznego Obrzęku Naczynioruchowego

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAWK	ang. <i>Hereditary Angioedema International Working Group</i> ; Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Obrzęku Naczynioruchowego
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; <i>Hazard względny</i>
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
I.M.P.A.C.T.1	ang. <i>International Multicenter Prospective Angioedema C1-Inhibitor Trial</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym
I.M.P.A.C.T.2	ang. <i>International Multicenter Prospective Angioedema C1-Inhibitor Trial</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego efektywność kliniczną koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym faza otwarta badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1.
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IOS	ang. <i>Icatibant Outcome Survey</i> ; Schemat badania mającego na celu ocenę efektywności ikatybantu w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. <i>real-world setting</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
lnHR	Logarytm naturalny hazardu względnego
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MTC	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Meta-analiza sieciowa
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia

	błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
rhC1INH	ang. <i>Recombined human C1 inhibitor</i> ; Rekombinowany analog ludzkiego inhibitora esterazy C1
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; Wizualna skala analogowa - skala służąca do oceny intensywności ataku obrzęku (w odczuciu pacjenta)
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i> ; Światowa Organizacja Alergii
WLR	Wykaz leków refundowanych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnic

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) względem koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz konestatu alfa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [164], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [165] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących efekty kliniczne ikatybantu z wybranymi komparatorami; ostatecznie w analizie klinicznej uwzględniono: 2 badania z randomizacją dotyczące porównania ikatybantu z placebo (badania o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11]), 1 badanie z randomizacją porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego (badanie o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13]), 2 badania z randomizacją dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo (badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] oraz badanie [24]–[25]), a także 3 badania z randomizacją dotyczące porównania konestatu alfa z placebo (badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32]) w analizowanym wskazaniu. Ponadto zidentyfikowano również: 22 badania o niższej wiarygodności (kontynuacje badań z randomizacją o akronimach FAST-1 [1], [5], [7], [33]–[35], FAST-2 [1], [12], [36] oraz FAST-3 [8]; badania bez grupy kontrolnej [37], [38], [39], [40]–[42], [43]–[45], [46], [47], [48], [49], [50]; opisy przypadków [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59]). W analizie uwzględniono również wyniki fazy otwartej badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1. – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2. opisane w referencjach [23], [60]–[69], oraz 3 badania bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie C1 1205-01 [71], badania o akronimie C1 1304-01 [70] oraz badania o akronimie C1 1310 [72], a także 1 badanie bez grupy kontrolnej [73]. Do analizy włączono także: 3 badania nieopublikowane (będące w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończone, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [74], [75], [76], 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ikatybantu [77]–[79] oraz 25 opracowań (badań) wtórnych (przeglądy systematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze) opisanych w referencjach [80]–[105] i dotyczących zastosowania ikatybantu oraz jego komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentratu inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa) w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (u osób z niedoborem inhibitora esterazy C1).
- III. **W ramach niniejszej analizy klinicznej nie przeprowadzono bezpośredniego porównania ikatybantu z wybranymi komparatorami – technologiami opcjonalnymi** (koncentratem inhibitora C1 esterazy, konestatem alfa) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1) ze względu na brak badań typu *head-to-head* (analizowany lek testowany dotychczas w badaniach klinicznych jedynie względem placebo lub kwasu traneksamowego). **Porównanie pośrednie ikatybantu z koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu z konestatem alfa poprzez wspólny komparator (placebo) również nie było możliwe**, ponieważ odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania kliniczne potencjalnie przydatne do tego typu porównania nie były wystarczająco homogenne względem siebie. W związku z powyższym **zdecydowano o przedstawieniu wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych tj.: bezpośredniego porównania ikatybantu z placebo** (badania o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11]) **oraz porównania wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) z placebo** (badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] oraz badanie [24]–[25]; badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32]) **w analizowanym wskazaniu**. Ponadto, w niniejszej analizie postanowiono uwzględnić również badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania ikatybantu względem kwasu traneksamowego – badanie o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13]. Należy jednak zaznaczyć, że kwas

traneksamowy nie jest komparatorem dla ikatybantu w ramach niniejszej analizy klinicznej, zatem wyniki ww. badania zostały uwzględnione jedynie w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej.

- IV. Przeprowadzona na podstawie wyników z badań o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11] analiza wykazała, że w porównaniu do placebo **stosowanie ikatybantu jest:**
- a. **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) w zakresie takich punktów końcowych jak:** mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], [7], po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], [7], po 14 dniach obserwacji [8], [10]; oraz w ocenie badacza po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku po 14 dniach obserwacji [8], [10]; średnia redukcja intensywności objawów ataku obrzęku po 4 godzinach obserwacji oraz po 12 godzinach obserwacji [3], [7]; konieczność zastosowania terapii ratunkowej po 12 godzinach obserwacji [2], [5], po 48 godzinach obserwacji [2], po 5 dniach obserwacji oraz przed ustąpieniem objawów ataku obrzęku [8]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku według 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta po 14 dniach obserwacji [8], [10] oraz w ocenie badacza po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych znamion poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku tj.: obrzęku skóry po 5 dniach obserwacji [1], [3] i po 14 dniach obserwacji [8], [10], bólu skóry po 5 dniach obserwacji [1], [3] i po 14 dniach obserwacji [8], [10], a także bólu brzucha po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w zależności od nasilenia objawów ataku obrzęku [3];
- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie takich punktów końcowych jak:** mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta po 5 dniach obserwacji [1], [2], [7]; mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku po 5 dniach obserwacji [2], [7]; odpowiedź na leczenie po 4 godzinach obserwacji [2], [5]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poszczególnych objawów ataku obrzęku: bólu brzucha po 5 dniach obserwacji [1], [3]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia (umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki) po 5 dniach obserwacji [3].
- V. Wyniki **badania o niższej wiarygodności** opisane w referencjach [1], [5], [7], [8], [12] i [33]–[59] potwierdzają, że ikatybant jest skuteczny w terapii kolejnych ataków obrzęku, niezależnie od ich umiejscowienia, zmniejszając czas trwania ostrych napadów obrzęku. Ponadto, forma podania leku w postaci iniekcji podskórnej wpływa na poprawę jakości życia chorych. Badania o niższej wiarygodności wskazały również na akceptowalny profil bezpieczeństwa leku i jego dobrą tolerancję przez chorych. Jedyne raportowane działania niepożądane związane z miejscem iniekcji cechowały się łagodnym stopniem nasilenia i nie wymagały stosowania dodatkowej terapii. Warto również podkreślić, że na podstawie wyników badań [38], [43]–[45], [46], [47], [49], [50], wykazano skuteczność kliniczną ikatybantu podawanego w domu bez konieczności hospitalizacji, jak również nie stwierdzono zwiększonej liczby działań niepożądanych wynikających z faktu podania leku w warunkach domowych. Podobne wnioski wysuwają również autorzy referencji [55]. **Możliwość podania leku w domu bez konieczności hospitalizacji, jak również forma podania leku (iniekcja podskórna) w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się napadów obrzęku naczynioruchowego.** Zidentyfikowano również badanie [41], które porównywało bezpośrednio wyniki badania o akronimie FAST-3 (badanie kliniczne) i badania [40] (rzeczywista praktyka kliniczna). Wyniki tego badania również potwierdziły wyniki uzyskane w badaniach z randomizacją.
- VI. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania leku [1]–[3], [12], [13], [77]–[79] **potwierdziły, że ikatybant charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej**

występujących działań niepożądanych (obserwowanych u więcej niż 1 na 10 pacjentów) zaliczono: rumień (zaczerwienienie), opuchliznę, pieczenie, swędzenie, ból w miejscu wstrzyknięcia [78]. **Występujące działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały zastosowania dodatkowej terapii [77], [78].** Nie zauważono także związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciwko ikatybantowi, a skutecznością tego leku [79]. Produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) nie powinno się podawać osobom, u których może dojść do wystąpienia reakcji nadwrażliwości (alergii) na ikatybant lub którykolwiek składnik preparatu [78]. **Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13] wykazała, że ikatybant w dawce 30 mg charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do kwasu traneksamowego.** Jedynymi działaniami niepożądanymi raportowanymi istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej ikatybant były reakcje w miejscu iniekcji. Warto również podkreślić, że w żadnej z analizowanych grup nie wystąpiły takie działania niepożądane jak: poważne działania niepożądane związane z leczeniem, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia: działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu nie raportowano także żadnego przypadku zgonu w związku z wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem.

VII. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [80]–[105] są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się wyłącznie na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącej analizy.

VIII. **Podsumowując:** Ikatybant jest istotnie statystycznie oraz klinicznie bardziej skuteczny od placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wynikającym z niedoboru inhibitora esterazy C1. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa ikatybantu nie odnotowano przypadków rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. W zidentyfikowanych badaniach nie raportowano także żadnego przypadku zgonu w związku z wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem. Lek nie wywoływał również nieprzewidywanych działań niepożądanych oraz był dobrze tolerowany przez pacjentów. Ikatybant (Firazyr®) stanowi zatem racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (związanym z niedoborem inhibitora esterazy C1) o udokumentowanej skuteczności klinicznej, istotnie większej niż placebo i zbliżonym do placebo profilu bezpieczeństwa. Korzyści kliniczne wynikające z zastosowania ikatybantu znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.

Warto również podkreślić, że ikatybant – produkt leczniczy Firazyr® uzyskał status leku sierociego [208] i jest stosowany w leczeniu choroby, którą klasyfikuje się jako ultrazadką. **Ponadto,** ikatybant to lek obecnie coraz szerzej stosowany u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (związanym z niedoborem inhibitora esterazy C1) [81], [82], [195], [196], [198]. Ze względu na łatwy sposób podawania jest również lekiem rekomendowanym do stosowania w warunkach domowych [203]. Biorąc pod uwagę nieliczną populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych uzasadnione wydaje się zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej farmakoterapii.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) względem koncentratu inhibitora C1 esterazy i konestatu alfa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [164], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [165] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania z randomizacją oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (badania z randomizacją), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Wyniki:

- **w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań z randomizacją, jak również badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących ikatybant z: koncentratem inhibitora C1 esterazy lub konestatem alfa w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1),**
- **ze względu na brak identyfikacji badań bezpośrednio porównujących ikatybant z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub konestatem alfa w analizowanym wskazaniu, podjęto próbę przeprowadzenia** porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora - placebo, niemniej zidentyfikowane badania kliniczne, potencjalnie przydatne do wykonania takiego porównania nie były wystarczająco homogenne, aby móc przeprowadzić wiarygodne porównania pośrednie analizowanych opcji terapeutycznych,
- **z powyższych względów** zdecydowano o przedstawieniu wyników odrębnych badań dotyczących bezpośrednich porównań ikatybantu z placebo oraz wybranych komparatorów (**technologii opcjonalnych: koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz konestatu alfa**) z placebo w analizowanym wskazaniu, co stanowi **postępowanie zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166],**
- **ponadto, w związku z identyfikacją dodatkowego badania klinicznego, w którym ikatybant porównywano z kwasem traneksamowym w analizowanym wskazaniu (badanie to ostatecznie nie mogło zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego, ponieważ w przypadku koncentratu inhibitora C1 esterazy, jak i konestatu alfa nie zidentyfikowano badań porównujących go bezpośrednio z kwasem traneksamowym) jego wyniki omówiono w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ikatybantu.**

Badania włączone do analizy klinicznej:

W ramach bieżącej analizy klinicznej uwzględniono i omówiono:

- 2 badania z randomizacją, w których oceniano efektywność kliniczną ikatybantu z placebo (badania o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11]),
- 1 badanie z randomizacją porównujące zastosowanie ikatybantu względem kwasu traneksamowego (badanie o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13]),
- 2 badania z randomizacją dotyczące porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo (badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] oraz badanie [24]–[25]),
- 3 badania z randomizacją dotyczące porównania konestatu alfa z placebo (badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32]),
- 22 badania o niższej wiarygodności (kontynuacje badań z randomizacją o akronimach FAST-1 [1], [5], [7], [33]–[35], FAST-2 [1], [12], [36] oraz FAST-3 [8]; badania bez grupy kontrolnej [37], [38], [39], [40]–[42], [43]–[45], [46], [47], [48], [49], [50]; opisy przypadków [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59]),
- kontynuacje badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1. – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2. opisane w referencjach [23], [60]–[69],
- badania bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie C1 1205-01 [71], badania o akronimie C1 1304-01 [70], badania o akronimie C1 1310 [72] oraz badanie bez grupy kontrolnej [73],
- 4 badania nieopublikowane [74], [75], [76],
- 3 publikacje włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [77]–[79],
- 25 opracowań (badań) wtórnych [80]–[105].

Ikatybant vs placebo – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 badania z randomizacją bezpośrednio porównujące stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1); badanie o akronimie FAST-1 opisane w referencjach [1]–[7], oraz badanie o akronimie FAST-3 opisane w referencjach [8]–[11]. Ze względu na zbyt duże różnice dotyczące metodyki obu badań (charakterystyka populacji, okresy obserwacji, analizowane punkty końcowe lub odmienne definicje punktów końcowych) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań (szczegóły patrz Aneks, rozdz. 14.5.1). W badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] i w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11] zastosowana dawka leku wyniosła 30 mg [2], [8], [10] i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Firazyry® (ikatybant) [77].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **podanie ikatybantu w porównaniu do placebo jest:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bardziej skuteczne ($p < 0,05$) w zakresie:**
 - mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcja objawów ataku obrzęku o 50% ($p = 0,02$; analiza *post hoc*) po 5 dniach obserwacji [2], [3], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [8], [10],
 - mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [8], [10],
 - mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta: ($p < 0,001$) po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], [7], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [8], [10], w ocenie badacza: ($p < 0,001$) po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [8], [10],
 - mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p = 0,016$) po 14 dniach obserwacji [8], [10],
 - średniej redukcji intensywności objawów ataku obrzęku po 4 godzinach obserwacji ($p = 0,002$), po 12 godzinach obserwacji ($p = 0,03$) [3], [7],

- o konieczności zastosowania terapii ratunkowej po 12 godzinach obserwacji ($p < 0,05$) [2], [5], po 48 godzinach obserwacji ($p < 0,05$) [2], przed ustąpieniem objawów ataku ($p < 0,001$) [8], [10], ($p < 0,05$) po 5 dniach od podania leku [8], [10],
- o mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta: ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [8], [10], w ocenie badacza: ($p < 0,001$) po 14 dniach obserwacji [8], [10],
- o mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: obrzęku skóry ($p = 0,04$) po 5 dniach obserwacji [1], [3], ($p = 0,001$) po 14 dniach obserwacji [8], bólu skóry ($p = 0,007$) po 5 dniach obserwacji [1], [3], ($p = 0,021$) po 14 dniach obserwacji [8], [10], bólu brzucha ($p = 0,009$) po 14 dniach obserwacji [8], [10],
- **równie skuteczne ($p > 0,05$) w zakresie takich punktów końcowych jak:**
 - o mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta – redukcja objawów ataku obrzęku o 30% ($p = 0,142$) po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], [7],
 - o mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p = 0,08$) po 5 dniach obserwacji [2], [7],
 - o odpowiedź na leczenie – po 4 godzinach obserwacji ($p = 0,18$) [2], [5],
 - o mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poszczególnych objawów ataku obrzęku: bólu brzucha ($p = 0,06$) po 5 dniach obserwacji [1], [3],
 - o mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia: umiarkowany ($p = 0,69$), ostry ($p = 0,06$), bardzo ostry ($p = 0,85$) po 5 dniach obserwacji [3].

Podanie ikatybantu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - o ciężkich działań niepożądanych po 16 dniach obserwacji ($p = 0,027$) [8], [10],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - o przynajmniej 1 działania niepożądanego [1], [2], [3], [5], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [1], [2], [5], działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym, ogólnych działań niepożądanych i reakcji w miejscu podania, zakażeń i zapasożyceń, zaburzeń wyników badań laboratoryjnych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych (referencja [3]), ██████████ (referencja [5]) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie (badanie kliniczne o akronimie FAST-1),
 - o przynajmniej 1 działania niepożądanego, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych działań niepożądanych, działań niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ogólnych działań niepożądanych i reakcji w miejscu podania, zakażeń i zapasożyceń, zaburzeń wyników badań laboratoryjnych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych, zaburzeń wątrobowo-żółciowych, zaburzeń układu moczowego oraz zaburzeń układu odpornościowego (referencja [8]) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni (badanie kliniczne o akronimie FAST-3),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - o działań niepożądanych w miejscu podania po 24 tygodniach obserwacji ($p < 0,0001$) [1], [2], [3], [5],
 - o zaburzeń żołądkowo-jelitowych po 16 dniach obserwacji ($p < 0,05$) [8].

Należy podkreślić, że w żadnej z analizowanych grup, zarówno w badaniu o akronimie FAST-1, jak i badaniu FAST-3, nie odnotowano przypadków:

- wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z badanym lekiem [1], [2], rezygnacji z udziału w badaniu, zgonów (referencja [2]), zranień, zatruc, powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanek przyległych, zaburzeń krwi i układu limfatycznego (referencja [3]) po 24 tygodniach obserwacji,

- rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu po 16 dniach obserwacji (referencja [8]).

Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 badania z randomizacją bezpośrednio porównujące stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1); w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 opisanym w referencjach [14]–[23] zastosowana dawka koncentratu inhibitora C1 esterazy wynosiła 10 j./kg masy ciała lub 20 j./kg masy ciała z placebo, a w badaniu opisanym w referencjach [24]–[25] koncentrat inhibitora C1 esterazy podawano w dawce 25 j./kg masy ciała. Ze względu na zbyt duże różnice dotyczące metodyki obu badań (charakterystyka populacji, okresy obserwacji, analizowane punkty końcowe lub odmienne definicje punktów końcowych) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań (szczegóły patrz Aneks, rozdz. 14.5.1). Zarejestrowaną dawką koncentratu inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu jest dawka 20 j./kg masy ciała [176].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **w porównaniu do placebo zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem:**
 - mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji ($p = 0,0025$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała [14], [17], [18], [19], [23],
 - mediany czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji ($p = 0,0237$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała [14],
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku: w populacji ITT ($p = 0,007$) oraz w populacji PP ($p = 0,0003$) przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała [24],
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała [25],
 - mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji PP ($p = 0,01$) przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała [24],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem:**
 - wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta (o 85%) po 2–4 godzinach obserwacji ($p = 0,0014$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała [14], [17], [18], [19], [23],
 - konieczności podania terapii ratunkowej o 42% po 4 godzinach obserwacji ($p = 0,0181$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała oraz 67% po 4 godzinach obserwacji ($p = 0,0002$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała [14],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:**
 - wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie w postaci redukcji objawów ataku), po 30 minutach obserwacji ($p = 0,0004$) i 240 minutach obserwacji ($p < 0,00001$) przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała [25],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą liczbą epizodów wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji** ($p = 0,0329$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała [14],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po 2–4 godzinach obserwacji ($p = 0,29$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała [14],
 - mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy tj. zmniejszenia objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji ($p = 0,25$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała [14],
 - mediany czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku po 24 godzinach obserwacji ($p = 0,36$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała [14],
 - mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji ITT ($p = 0,09$) przy zastosowaniu dawki 25 j./kg masy ciała [24],

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- o średniej liczby wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji ($p>0,05$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała [14].

Podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - o jakichkolwiek działań niepożądanych (o 55%) po 4 godzinach obserwacji ($p=0,02$); parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie 5 chorym koncentratu inhibitora C1 esterazy zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji [14], [23],
 - o zaburzeń żołądkowo-jelitowych o 66% po 4 godzinach obserwacji ($p<0,05$); parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie 5 chorym koncentratu inhibitora C1 esterazy zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowe w analizowanym okresie obserwacji [23],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [14], zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych, zaburzeń ze strony układu nerwowego [23], a także bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków, obrzęków twarzy lub obrzęków ust [14] po 4 godzinach obserwacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **w porównaniu do placebo stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - o jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków, wzdęć, obrzęków twarzy, obrzęków ust po 4 godzinach obserwacji [14].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **w porównaniu do placebo stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych po 24 godzinach obserwacji [24].**

Konestat alfa vs placebo – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 3 badania z randomizacją bezpośrednio porównujące stosowanie konestatu alfa z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1); badanie o akronimie C1 1205-01 opisane w referencjach [26]–[27], badanie o akronimie C1 1304-01 opisane w referencjach [26], [28] oraz badanie o akronimie C1 1310 opisane w referencjach [29]–[32]. Ze względu na zbyt duże różnice dotyczące metodyki obu badań (charakterystyka populacji, okresy obserwacji, analizowane punkty końcowe lub odmienne definicje punktów końcowych) nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań (szczegółowo patrz Aneks, rozdz. 14.5.1). Należy zaznaczyć, że publikacja opracowana przez Zuraw i wsp. [26] dotyczyła dwóch badań równoległych z randomizacją (amerykańskiego – C1 1205-01 oraz europejskiego – C1 1304-01). W badaniu o akronimie C1 1205-01 i C1 1304-01 wyniki raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 48 godzin, a wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa – dla okresu obserwacji wynoszącego 90 ± 7 dni [26]. W badaniu C1 1205-01 konestat alfa stosowano w dawce 100 j./kg lub 50 j./kg [26], przy czym jedynie dawka 50 j./kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [177]. Z kolei w badaniu C1 1304-01 zastosowana dawka leku wyniosła 100 j./kg [26]. W badaniu o akronimie C1 1310 obserwowane wyniki raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 godziny w przypadku oceny skuteczności klinicznej oraz dla okresu obserwacji wynoszącego 72 godziny i 97 dni w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa [29]. W badaniu C1 1310 konestat alfa stosowano w dawce 50 j./kg (w przypadku chorych ważących

<84 kg) lub dawce 4200 j. (w przypadku chorych ważących ≥ 84 kg). [29], obie formy dawkowania są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [177].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że **w porównaniu do placebo zastosowanie konestatu alfa wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem:**
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonych przy pomocy skali VAS (48 godzin) [26], (24 godziny) [29] i skali TEQ (24 godziny) [29],
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta w ciągu 24 godzin od podania leczenia ratunkowego lub jednoczesnego stosowania leku niedozwolonego w protokole badania [29],
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza mierzonych przy pomocy skali VAS (48 godzin) [26], (24 godziny) [29],
 - mediany czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonej przy pomocy skali VAS (48 godzin) [26], (24 godziny) [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** wystąpienia odpowiedzi na leczenie [26],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - niepowodzenia leczenia [26],
 - nawrotu ataku obrzęku w ciągu 24 godzin [29],
 - konieczności zastosowania terapii ratunkowej [29],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (48 godzin) [26],
 - zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta mierzonej przy pomocy skali VAS (48 godzin) [26] i przy pomocy skali TEQ (24 godziny) [29],
 - ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia [26].

Podanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** ciężkich działań niepożądanych; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie 6 chorym konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi ciężkie działanie niepożądane [26],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - działań niepożądanych występujących w ciągu 97 dni od podania leku, jakichkolwiek działań niepożądanych występujących w ciągu 72 godzin od podania leku [29], jakichkolwiek działań niepożądanych [26], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych działań niepożądanych [26], [29], ciężkich działań niepożądanych [26],
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem [26] (w tym: bólu brzucha [26], bólu górnej części brzucha [26], zapalenia jelita grubego [tylko dawka 100 j./kg] [26], biegunki [tylko dawka 100 j./kg oraz dawka 50 j./kg lub 4200 j.] [26], [29], niestrawności [29],
 - zaburzeń układu nerwowego ogółem [26] (w tym: bólu głowy [26], [29], zawrotów głowy [tylko dawka 100 j./kg] [26],
 - zakażeń i zapasożyceń, zapalenia pęcherza moczowego, grzybicy, opryszczki [tylko dawka 100 j./kg], zapalenia zatok [tylko dawka 100 j./kg], zapalenie migdałków [tylko dawka 100 j./kg], ropnia zęba [tylko dawka 50 j./kg], zakażenia dróg moczowych [tylko dawka 50 j./kg] [26], przekrwienia zatok [29],
 - zaburzeń ogólnych i w miejscu podania [26] (w tym: bólu, obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienia błon śluzowych, gorączki, pogorszenia ogólnej kondycji organizmu [tylko dawka 100 j./kg] [26], uczucia pieczenia skóry [29]),

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- o zaburzeń skóry i tkanki podskórnej [26] (w tym: rumienia [tylko dawka 50 j./kg], świądu [tylko dawka 50 j./kg], wysypki rumieniowatej [26], tłuszczaka, naczynioruchowego nieżyty nosa [29]),
- o zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej ogółem [26] (w tym: bólu pleców [tylko dawka 50 j./kg] [26], [29], bólu kończyn [29]),
- o zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem [26] (w tym: krwawienia z nosa, podrażnienia gardła, zapalenia gardła [tylko dawka 100 j./kg], przekrwienia błony śluzowej nosa [tylko dawka 100 j./kg] [26], kichania [29]),
- o zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem (tylko dawka 100 j./kg) [26] (w tym: zaburzeń miesiączkowania [tylko dawka 100 j./kg], obrzęku moszny [tylko dawka 100 j./kg]) [26],
- o zaburzeń układu moczowego ogółem (tylko dawka 100 j./kg) [26] (w tym: ostrej niewydolności nerek [tylko dawka 100 j./kg]) [26],
- o chorób wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych ogółem (w tym dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego) [26],
- o zaburzeń układu żółciowo – wątrobowego ogółem (w tym: kolki żółciowej) [26],
- o zaburzeń psychicznych ogółem (w tym: bezsenności) [26],
- o interwencji chirurgicznych lub medycznych (w tym: usunięcia kamieni z przewodu moczowego) [26],
- o zaburzeń naczyniowych (w tym: niedociśnienia) [26],
- o zaburzeń wyników badań laboratoryjnych [26], [29].

Badania o niższej wiarygodności:

Skuteczność kliniczna oraz dobry profil bezpieczeństwa ikatybantu stosowanego w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) zostały potwierdzone również w badaniach o niższej wiarygodności (kontynuacje badań z randomizacją o akronimach FAST-1, FAST-2, FAST-3; badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków) opisane w referencjach [1], [5], [7], [8], [12] i [33]–[59]. Badania stanowiące kontynuacje badań z randomizacją uwzględnionych w niniejszej analizie (badania o akronimach FAST-1, FAST-2 oraz FAST-3) wykazały, że podczas kolejnych ataków obrzęku stosowanie ikatybantu skraca czas do wystąpienia poprawy oraz czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku, ponadto odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wyniósł 73–91% [1], [5], [7], [8], [12], [33]–[35]. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; przejściowe reakcje w miejscu podania wystąpiły u większości pacjentów, jednak żaden z nich nie zrezygnował z udziału w badaniu [1], [5], [7], [8], [12], [33]–[35]. Również wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej i opisy przypadków) oceniających efektywność kliniczną ikatybantu potwierdziły jego skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu [37]–[59]. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie ikatybantu nie wiązało się z występowaniem jakichkolwiek ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jedyne dyskomfort zgłaszane przez pacjentów poddanych terapii ocenianym lekiem dotyczyło działań niepożądanych związanych z miejscem iniekcji takich, jak: ból, zaczerwienienie, świąd czy uczucie pieczenia. Wymienione działania niepożądane cechowały się jednak łagodnym stopniem nasilenia i ustąpiły samoistnie maksymalnie w ciągu kilku godzin po wykonaniu iniekcji, bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii. Ponadto, nie odnotowano żadnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu lub działań niepożądanych prowadzących do zgonu [37]–[59].

Warto nawiązać również do wyników uzyskanych w badaniach [38], [43]–[45], [46], [47], [49], [50], które potwierdzają skuteczność kliniczną ikatybantu podawanego w domu bez konieczności hospitalizacji. Co ważne w badaniu tym nie stwierdzono również zwiększonej liczby działań niepożądanych wynikających z faktu, iż pacjenci nie zostali przewiezieni do szpitala podczas rozpoczęcia napadu, a sam lek został im podany w warunkach domowych. **Możliwość podania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.** Podobne wnioski wysuwają również autorzy publikacji [55] stanowiącej opis przypadku 59-letniego pacjenta, który doświadczył 38 napadów obrzęków w różnych lokalizacjach w ciągu 13 miesięcy. Autorzy publikacji [55] stwierdzili, iż już sama forma iniekcji podskórnej podania leku w istotnym stopniu wpływa na

zwiększenie jakości życia pacjentów, którzy nie są w ten sposób skazani na co najmniej kilkunastogodzinne przebywanie na oddziale szpitalnym. Zidentyfikowano również badanie [41], które porównywało bezpośrednio wyniki badania o akronimie FAST-3 (badanie kliniczne) i badania [40] (rzeczywista praktyka kliniczna). Wyniki tego badania również potwierdziły wyniki uzyskane w badaniach z randomizacją. Wykazano, że stosowanie ikatybantu w rzeczywistej praktyce jest skuteczniejsze niż wskazujące na to wyniki badań z randomizacją (badanie o akronimie FAST-3). Należy jednak zaznaczyć, że analiza porównawcza badania o akronimie FAST-3 i badania rzeczywistej praktyki charakteryzuje pewne ograniczenie, które nie pozwala w sposób bezpośredni przenieść porównywanych wyników. Badania te różnią się między sobą przede wszystkim zastosowaną metodologią (badanie z randomizacją vs badanie obserwacyjne), a także różnymi definicjami i ocenianymi punktami końcowymi. Dodatkowo Autorzy podkreślają, że w obu badaniach włączono różne wartości skrajne dla ocenianych punktów końcowych, co mogło przyczynić się do różnic w uzyskanych wynikach.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Informacje przedstawione w publikacjach uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [1]–[3], [12], [13], [77]–[79] potwierdziły, że stosowanie ikatybantu jest bezpieczne dla pacjentów. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (obserwowanych u więcej niż 1 na 10 pacjentów) zaliczono: rumień (zaczernienie), opuchliznę, pieczenie, swędzenie, ból w miejscu wstrzyknięcia [78]. Występujące działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wymagały zastosowania dodatkowej terapii [77], [78]. Dodatkowo potwierdzono również, iż profil bezpieczeństwa ikatybantu wstrzykiwanego samodzielnie jest podobny do profilu bezpieczeństwa ikatybantu podawanego przez personel medyczny [77], [79]. Produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) nie powinno się podawać osobom, u których może dojść do wystąpienia nadwrażliwości (alergia) na ikatybant lub którykolwiek składnik preparatu [78]. Ponadto, zastosowanie ikatybantu charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do profilu kwasu traneksamowego (na podstawie wyników badania z randomizacją o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13]).

Opracowania (badania) wtórne:

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań (badań) wtórnych [80]–[105] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie ikatybantu z innymi aktywnym komparatorem (technologią opcjonalną) w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1).

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [80]–[105], dotyczące porównań ikatybantu oraz omawianych komparatorów (technologii opcjonalnych: koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa **względem placebo** (w przypadku ikatybantu również względem kwasu traneksamowego – badanie omówione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa). Wszystkie odnalezione badania kliniczne włączono do niniejszego przeglądu systematycznego, jako badania potencjalnie przydatne do analizy klinicznej.

Wyniki opracowań (badań) wtórnych potwierdzają efektywność kliniczną ikatybantu w terapii ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) [80]–[105]. W uwzględnionych opracowaniach (badaniach) wtórnych wykazano, że stosowanie ikatybantu pozwala na szybsze ustąpienie objawów napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do placebo oraz kwasu traneksamowego [92], [95]–[96], [97]. Ikatybant wpływa również na poprawę w zakresie ustąpienia trudności w przełykaniu oraz zmiany głosu w leczeniu obrzęków kraniowych [101], [102], [103], [104], [105]. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu ikatybantu są: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczernienia, rumień, obrzęk, uczucie ciepła, pieczenie, ból), które charakteryzują się jednak łagodnym lub/i umiarkowanym nasileniem i szybko ustępują [92], [95]–[96], [97], [99], [100]. Ponadto, nie odnotowywano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Wyniki badań wskazują, że włączenie do terapii nowych leków, takich jak m.in. ikatybant, poprawiło skuteczność leczenia oraz jego

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



bezpieczeństwo w porównaniu do stosowania preparatów starszej generacji, takich jak m.in.: świeżo mrożonego osocza, antyfibrynolityków lub androgenów [83], [84], [85].

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących ikatybant z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy i konestatem alfa, a także brak homogeniczności odnalezionych badaniach klinicznych z placebo (jedyne możliwe wspólne komparatory) utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi terapiami stosowanymi w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).

Wyniki badań klinicznych wskazują jednak, że ikatybant (oraz jego komparatory – technologie opcjonalne: koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa) **jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1), niezależnie od umiejscowienia obrzęków oraz częstości ich występowania. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki badań klinicznych potwierdzają dobrą tolerancję ikatybantu** (oraz jego komparatorów – technologii opcjonalnych) **przez pacjentów; na uwagę zasługuje fakt, że nie odnotowano żadnych przypadków rezygnacji chorych z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, czy działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu; lek nie wywoływał również nowych i niespodziewanych działań niepożądanych.**

Ikatybant – produkt leczniczy Firazyr® uzyskał status leku sierociego [208] i jest stosowany w leczeniu choroby, którą klasyfikuje się jako ultrazadką. Ponadto, **ikatybant to lek obecnie stosowany oraz rekomendowany do podawania w terapii ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (u osób niedoborem inhibitora esterazy C1) [81], [82], [195], [196], [198]. Ze względu na łatwy sposób podawania jest również lekiem rekomendowanym do stosowania w warunkach domowych [203].** Warto podkreślić, że **możliwość podania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.**

Podsumowując, ikatybant (Firazyr®) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) o skuteczności klinicznej większej niż placebo i zbliżonym do placebo profilu bezpieczeństwa. Korzyści kliniczne wynikające z zastosowania ikatybantu znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych. Ponadto, biorąc pod uwagę nieliczną populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych uzasadnione wydaje się zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej farmakoterapii.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr[®] (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) w porównaniu do inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) i konestatu alfa (Ruconest[®]) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [164], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [165] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [166].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą, dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [164] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 13.08–28.08.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 rok), aktualizacja w dniu 22.11.2014 roku (P.M.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 13.08–28.08.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 rok), aktualizacja w dniu 22.11.2014 roku (P.M.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): dorośli pacjenci z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1,

- interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): stosowanie produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce),
- komparatory/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) oraz konestatu alfa (Ruconest®) w analizowanym wskazaniu,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia, czasem do zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku, czasem do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, odsetkiem odpowiedzi na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, zmianą stopnia nasilenia symptomów schorzenia w określonych interwałach czasowych, ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: dorośli chorzy z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ikatybantu względem wybranych komparatorów – koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert® P), konestatu alfa (Ruconest®),
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ikatybantu względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) ikatybantu z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie ikatybantu i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby,
- badania z randomizacją, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, badań z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
 - FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
 - URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
 - *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (P.M., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem badań z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [164].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań z randomizacją, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwi uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),

- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (P.M., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie nie-gorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [167].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$). Za wykorzystaniem analizy przeżycia w odniesieniu do tych danych przemawia: występowanie obserwacji odciętych (ang. *censoring*), skośność rozkładu danych, „interwałowość” danych (brak ciągłości) oraz występowanie takich samych wartości charakteryzujących różnych pacjentów. Podczas obliczeń HR uwzględniono liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu, liczbę pacjentów, u których wystąpiło analizowane w badaniu zdarzenie, średni czas lub medianę czasu do wystąpienia danego zdarzenia w grupie pacjentów. Ze względu na skośność rozkładu zmiennych posłużono się zlogarytmowanymi wartościami hazardu względnego (lnHR) w porównywanych grupach. Transformacja logarytmiczna wartości HR została przeprowadzona

w celu przybliżenia rozkładu zmiennej ciągłej do rozkładu normalnego. Obliczenia prowadzono w oparciu o publikację [212].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub w formie wartości średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) w przypadku metaanalizy wyników lub wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) w przypadku wystąpienia wyniku w pojedynczym badaniu z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu

o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [168], [170], [171], [172], [173], [174], [175].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [171] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [172], [173], [174], [175].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A|C} = E_{A|B} - E_{C|B}$$

$$\text{var}(E_{A|C}) = \text{var}(E_{A|B}) + \text{var}(E_{C|B})$$

, gdzie:

$E_{A|C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A|B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C|B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i|j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i|j}$ z powyższego wzoru).

2.9.4. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – ikatybant z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) – koncentratem inhibitora esterazy C1 lub konestat alfa w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166]).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie objawowe ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [ang. *hereditary angioedema*; HAE] u osób dorosłych

z niedoborem inhibitora C1 esterazy), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii schorzenia, jak i wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [169].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli chorzy z ostrymi napadami obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1,

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce),

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowią: koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) oraz konestat alfa (Ruconest®),

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia,
 - czas do zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku,
 - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku,
 - odpowiedź na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów,
 - zmiana stopnia nasilenia symptomów schorzenia po określonych interwałach czasowych,
 - ryzyko konieczności zastosowania terapii ratunkowej
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (miejscowych i uogólnionych).

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (P.M., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo interwencji], dotyczących stosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja	
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym	Populacja ogólna	Badanie z randomizacją			
		Ikatybant vs koncentrat inhibitora C1 esterazy	Bezpośrednie	-	-
			Pośrednie	-	-
		Ikatybant vs konestat alfa	Bezpośrednie	-	-
			Pośrednie	-	-
		Badanie z randomizacją (o akronimie FAST-1)			
		Ikatybant vs placebo	Bezpośrednie	Placebo	[1], [2], [3], [4], [5], [6], [7]
		Badanie z randomizacją (o akronimie FAST-2)			
		Ikatybant vs kwas traneksamowy	Bezpośrednie	-	[1], [2], [3], [12], [13]
		Badanie z randomizacją (o akronimie FAST-3)			
		Ikatybant vs placebo	Bezpośrednie	Placebo	[8], [9], [10], [11]
		Badanie z randomizacją (o akronimie I.M.P.A.C.T.1)			
		Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo	Bezpośrednie	Placebo	[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23]
		Badanie z randomizacją			
		Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo	Bezpośrednie	Placebo	[24], [25]
Badanie z randomizacją (o akronimie C1 1205-01)					

	Konestat alfa vs placebo	Bezpośrednie	Placebo	[26], [27]
Badanie z randomizacją (o akronimie C1 1304-01)				
	Konestat alfa vs placebo	Bezpośrednie	Placebo	[26], [28]
Badanie z randomizacją (o akronimie C1 1310)				
	Konestat alfa vs placebo	Bezpośrednie	Placebo	[29], [30], [31], [32]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Porównanie	Referencja
Badania o niższej wiarygodności				
Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioworuchowym	Ikatybant			
	Badania bez grupy kontrolnej będące kontynuacją badań RCT o akronimach FAST-1, FAST-2, FAST-3 (typu <i>open-label extension</i>)	Ikatybant		[33], [34], [35], [36] oraz [1], [5], [7], [8], [12]
	Badania bez grupy kontrolnej			[37], [38], [39], [40]–[42], [43]–[45], [46], [47], [48], [49], [50]
	Opis przypadku/ przypadków			[51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59]
	Koncentrat inhibitora C1 esterazy			
	Badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie I.M.P.A.C.T.1. – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2.	Koncentrat inhibitora C1 esterazy		[60], [61], [62], [63], [64], [65], [66] [67], [68], [69] oraz [23]
	Konestat alfa			
	Badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego C1 1205-01	Konestat alfa		[70]
	Badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego C1 1304-01			[71]
	Badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego C1 1310			[72]
	Badanie bez grupy kontrolnej			[73]
	Ikatybant			
	Badania nieopublikowane (rejestr badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov)			
	Badania interwencyjne, z randomizacją i bez randomizacji oraz badanie obserwacyjne	Ikatybant		[74], [75], Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. [76]
	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	EMA (ChPL, EPAR)	Ikatybant	[77], [78]
	Raporty FDA		[79]
	Raporty <i>Health Canada</i>	-	-
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne oraz badania pierwotne)	Ikatybant	FAST-2: [1], [2], [3], [12], [13]*
	Raporty <i>Thompson Micromedex</i> ®, <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , <i>URPL</i>	-	-
Opracowania (badania) wtórne			
	Przeglądy systematyczne	Ikatybant	[80], [81]–[82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91]
	Przeglądy systematyczne z metaanalizą	-	-
	Metaanalizy		
	Raporty HTA	Ikatybant	[92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100]
	Analizy zbiorcze		[101], [102], [103], [104], [105]

^uwzględniono jedynie kontynuacje (fazy otwarte) badań z randomizacją włączonych do niniejszej analizy. *wyniki badania o akronimie FAST-2 wykorzystano ostatecznie w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ikatybantu ze względu na: brak możliwości wykorzystania wyników tego badania w ramach porównania pośredniego (w przypadku koncentratu inhibitora C1 esterazy zidentyfikowano tylko badania porównującego go z placebo, zatem placebo jest jedynym możliwym komparatorem wspólnym); kwas traneksamowy nie stanowi odpowiedniego komparatora dla ikatybantu w analizowanym wskazaniu (patrz rozdz. 3).

5.1. Analiza efektywności klinicznej ikatybantu względem koncentratu inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy)

5.2. Analiza efektywności klinicznej ikatybantu względem koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) – porównanie pośrednie



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU (PRODUKT LECZNICZY FIRAZYR®, ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ W AMPUŁKO-STRZYKAWCE) W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY)

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY LUB KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań z randomizacją lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną bezpośrednio porównujących zastosowanie ikatybantu z wybranym komparatorem (technologią opcjonalną) – koncentratem inhibitora C1 esterazy lub konestatem alfa w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego ikatybantu z koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu z konestatem alfa z wykorzystaniem wspólnego komparatora w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esterazy.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE POŚREDNIE

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ikatybantu z koncentratem inhibitora C1 esterazy w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych z niedoborem inhibitora c1 esterazy zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z zastosowaniem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa badania z randomizacją bezpośrednio porównujące ikatybant względem placebo tj. badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] oraz badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11], a także jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące ikatybant z kwasem traneksamowym – badanie o akronimie FAST-2 [1], [2], [3], [12], [13]. W ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania z randomizacją bezpośrednio porównujące efekty kliniczne zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo tj. badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] oraz badanie [24]–[25]. W związku z powyższym jedynym możliwym komparatorem wspólnym, który może zostać wykorzystany w ramach porównania pośredniego jest placebo. Wyniki badania o akronimie FAST-2 [1], [2], [3], [12], [13] zostaną ostatecznie opisane tylko w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ikatybantu, ponieważ kwas traneksamowy nie jest odpowiednim komparatorem (technologią opcjonalną) dla ikatybantu w ramach niniejszej analizy (szczegóły; patrz rozdz. 7).

Ponieważ zarówno w przypadku ikatybantu, jak i koncentratu inhibitora C1 esterazy zidentyfikowano po dwa badania RCT rozważono możliwość przeprowadzenia następujących porównań pośrednich z wykorzystaniem:

- metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* metaanaliza wyników badań [14]–[23] i [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [14]–[23] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo)
- wyników badania [1]–[7] *vs* metaanaliza wyników badań [14]–[23] i [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- wyników badania [8]–[11] *vs* metaanaliza wyników badań [14]–[23] i [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),

lub w przypadku braku możliwości przeprowadzenia któregoś z powyższych porównań, przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem:

- wyników badania [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [14]–[23] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- wyników badania [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- wyników badania [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [14]–[23] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- wyników badania [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo).

W obu przypadkach przeprowadzenie metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) oraz badań [14]–[23] i [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo) okazało się przeciwwskazane (szczegóły, patrz Aneks – rozdział 14.5.1.), rozważono zatem możliwość przeprowadzenia porównań pośrednich w oparciu o wyniki pojedynczych badań klinicznych.

Analiza homogenności ww. badań klinicznych (szczegóły, patrz rozdział 14.5.2) wykazała, że przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) jest przeciwwskazane ze względu na zidentyfikowane różnice dotyczące:

- wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji; rodzaju populacji, dla której została przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa; oceny stopnia wiarygodności badań według skali Jadad: badanie [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [14]–[23] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji: badanie [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, stopień zaawansowania choroby, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji; oceny stopnia wiarygodności według skali Jadad – badanie [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [14]–[23] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo),
- wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji; oceny stopnia wiarygodności badań według skali Jadad: badanie [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [24]–[25] (koncentrat inhibitora C1 esterazy *vs* placebo).

Ze względu na zidentyfikowane różnice między uwzględnionymi badaniami klinicznymi (szczegóły, patrz rozdział 14.5.2) na chwilę obecną nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



pośredniego pomiędzy ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy, stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora c1 esterazy).

Również próba przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison*; MTC), porównującej ikatybant z koncentratem inhibitora C1 esterazy, nie powiodła się w związku z różnicami występującymi między badaniami (porównaj rozdz. 14.5.2) Porównanie takie byłoby obciążone dużym ryzykiem błędu i co się z tym wiąże, jego wyniki byłyby mało wiarygodne ze względu na istotne różnice w rozłożeniu czynników prognostycznych w analizowanych grupach chorych. Ponadto, przeprowadzenie metaanalizy sieciowej obejmuje ograniczenia związane ze standardową metaanalizą oraz porównaniem pośrednim, dlatego jej wykonanie ma uzasadnienie przy większej liczbie badań porównujących efektywność kliniczną poszczególnych leków i na dużych grupach pacjentów o zbliżonych charakterystykach.

Jednakże, w celu umożliwienia zestawienia wyników z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa obu substancji aktywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się na zaprezentowanie odrębnych wyników dotyczących efektów klinicznych ikatybantu w bezpośrednim porównaniu z placebo (wyniki badań klinicznych o akronimach: FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11]) oraz efektów klinicznych koncentratu inhibitora C1 esterazy w bezpośrednim porównaniu z placebo (wyniki badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] oraz badania [24]–[25]) (patrz rozdział 5.4 oraz 5.5). Takie podejście jest również wskazane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166]. Na podstawie zapisów w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną a wybranym komparatorem należy przeprowadzić porównanie rozumiane jako zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora – technologii opcjonalnej. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranej technologii opcjonalnej należy przeprowadzić względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podawanie placebo) [166].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE POŚREDNIE

Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ikatybantu z konestatem alfa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

(ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1 esterazy zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z użyciem wspólnego komparatora.

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa badania z randomizacją bezpośrednio porównujące zastosowanie ikatybantu względem placebo tj. badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] i badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11], a także jedno badanie z randomizacją bezpośrednio porównujące ikatybant z kwasem traneksamowym tj. badanie o akronimie FAST-2 [1], [2], [3], [12], [13]. W przypadku konestatu alfa w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano trzy badania z randomizacją bezpośrednio porównujące zastosowanie konestatu alfa względem placebo, o akronimach: C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28] oraz C1 1310 [29]–[32]. W związku z powyższym jedynym możliwym komparatorem wspólnym, który może zostać wykorzystany w ramach porównania pośredniego jest placebo. Wyniki badania o akronimie FAST-2 [1], [2], [3], [12], [13] zostaną ostatecznie opisane jedynie w rozdziale poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ikatybantu, ponieważ kwas traneksamowy nie stanowi odpowiedniego komparatora (technologii opcjonalnej) dla interwencji wnioskowanej w ramach niniejszej analizy (szczegóły, patrz rozdz. 7).

Ponieważ w przypadku ikatybantu zidentyfikowano dwa badania RCT, a w przypadku konestatu alfa - trzy badania RCT rozważono możliwość przeprowadzenia następujących porównań pośrednich z wykorzystaniem:

- metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* metaanaliza wyników badań [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo),
- metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [26]–[27] (konestat alfa *vs* placebo),
- metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [26], [28] (konestat alfa *vs* placebo),
- metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyników badania [1]–[7] *vs* metaanaliza wyników badań [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyników z badania [8]–[11] *vs* metaanaliza wyników badań [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo),

lub w przypadku braku możliwości przeprowadzenia któregoś z powyższych porównań, przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem:

- wyników badania [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [26]–[27] (konestat alfa *vs* placebo),

- wyników badania [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [26], [28] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyników badania [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyników badania [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [26]–[27] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyników badania [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [26], [28] (konestat alfa *vs* placebo).
- wyników badania [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* wyniki badania [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo).

W obu przypadkach przeprowadzenie metaanalizy wyników badań [1]–[7] i [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) oraz badań [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo) okazało się przeciwwskazane (szczegóły patrz Aneks - rozdział 14.5.1), rozważono zatem możliwość przeprowadzenia porównań pośrednich w oparciu o wyniki pojedynczych badań klinicznych.

Analiza homogenności ww. badań klinicznych (szczegóły, patrz rozdział 14.5.2) wykazała, że przeprowadzenie porównania pośredniego efektywności klinicznej ikatybantu oraz konestatu alfa z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) jest przeciwwskazane ze względu na zidentyfikowane różnice dotyczące:

- informacji dotyczących poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji: badanie [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [26]–[27] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji: badanie [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [26], [28] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu

- obserwacji; oceny stopnia wiarygodności badań według: badanie [1]–[7] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo),
- wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji; rodzaju populacji, dla której została przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa; oceny stopnia wiarygodności badań według: badanie [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [26]–[27] (konestat alfa *vs* placebo),
 - wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji; oceny stopnia wiarygodności badań według: badanie [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [26], [28] (konestat alfa *vs* placebo),
 - wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy; wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku); analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych brzmiących podobnie lecz odmiennie definiowanych; okresu obserwacji; oceny stopnia wiarygodności badań według skali Jadad: badanie [8]–[11] (ikatybant *vs* placebo) *vs* badanie [29]–[32] (konestat alfa *vs* placebo).

Ze względu na zidentyfikowane różnice między uwzględnionymi badaniami klinicznymi (szczegóły, patrz rozdział 14.5.2) na chwilę obecną nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego pomiędzy ikatybantem i konestatem alfa, stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora c1 esterazy).

Również próba przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison*; MTC), porównującej ikatybant z konestatem alfa, nie powiodła się w związku z różnicami występującymi między badaniami (porównaj rozdz. 14.5.2) Porównanie takie byłoby obciążone dużym ryzykiem błędów i co się z tym wiąże, jego wyniki byłyby mało wiarygodne ze względu na istotne różnice w rozłożeniu czynników prognostycznych w analizowanych grupach chorych. Ponadto, przeprowadzenie metaanalizy sieciowej obejmuje ograniczenia związane ze standardową metaanalizą oraz porównaniem pośrednim, dlatego jej wykonanie ma uzasadnienie przy większej liczbie badań porównujących efektywność kliniczną poszczególnych leków i na dużych grupach pacjentów o zbliżonych charakterystykach.

Jednakże, w celu umożliwienia zestawienia wyników z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa obu substancji aktywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się na przedstawienie wyników badań dotyczących bezpośredniego porównania ikatybantu z placebo (wyniki badań klinicznych o akronimach: FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11]) oraz badań dotyczących efektów klinicznych konstatu alfa w bezpośrednim porównaniu z placebo (wyniki badań klinicznych o akronimach: C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28] oraz C1 1310 [29]–[32]) (patrz rozdział 5.4 oraz 5.6). Takie podejście jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166]. Na podstawie zapisów w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną a wybranym komparatorem należy przeprowadzić porównanie rozumiane jako zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora – technologii opcjonalnej. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranej technologii opcjonalnej należy przeprowadzić względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo) [166].

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania z randomizacją bezpośrednio porównujące zastosowanie ikatybantu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie FAST-1 opisane w referencjach [1]–[7] (pełnotekstowa publikacja [2] wraz z załącznikiem [3], protokół badania [4], zapis z rejestru badań klinicznych [6], doniesienie konferencyjne [7] oraz materiały niepublikowane dostarczone przez Zamawiającego [1], [5]) oraz badanie o akronimie FAST-3 przedstawione w referencjach [8]–[11] (pełnotekstowa publikacja [8], [10], zapis z rejestru badań klinicznych [11], doniesienie konferencyjne [9]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych.

Odnalezione badania o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11] dotyczyły zastosowania ikatybantu w dawce 30 mg, która jest dawką rejestracyjną w analizowanym wskazaniu klinicznym [77].

Ponieważ zidentyfikowano 2 badania kliniczne (badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] oraz badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11]) porównujące zastosowanie ikatybantu względem placebo w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników ww. badań. Analiza homogenności (szczegóły patrz Aneks rozdział 0) wykazała, że przeprowadzenie agregacji wyników ww. badań klinicznych jest przeciwwskazane ze względu na istotne różnice między badaniami dotyczące:

- wyjściowej charakterystyki populacji pacjentów (umiejscowienie obrzęków, typ obrzęków włączonych do badania, stopień zaawansowania choroby),
- analizowanych punktów końcowych lub ich definicji,
- okresu obserwacji,
- oceny stopnia wiarygodności badań w skali Jadad.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7], FAST-3 [8]–[11].

Punkt końcowy	Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna) [1]–[7]	Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna) [8]–[11]
Skuteczność kliniczna		
Czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu zdrowia pacjenta (zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 20–30 mm zależnie od intensywności początkowych objawów ($\geq 30\%$, np. redukcja o 30 mm w porównaniu do stanu początkowego 100 mm) przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy)	+ główny punkt końcowy badania	-
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (badanie o akronimie FAST-1 – zdefiniowano jako czas między podaniem leku a momentem, gdy chory odczuł poprawę własnego stanu zdrowia; badanie o akronimie FAST-3 – zdefiniowano jako czas, w którym pacjent odczuł poprawę)	+	+
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (badanie o akronimie FAST-1 – zdefiniowano jako czas, w którym badacz zauważył poprawę stanu zdrowia chorego od momentu podania leku; badanie o akronimie FAST-3 – zdefiniowano jako czas, w którym badacz zauważył poprawę)	+	+
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku (zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności obrzęku do 10 mm przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary)	+	+

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna) [1]–[7]	Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna) [8]–[11]
Odpowiedź na leczenie (zdefiniowano jako liczbę pacjentów, która odpowiedziała na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli odnotowała klinicznie istotną poprawę tj. zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w porównaniu z oceną początkową)	+	-
Redukcja intensywności objawów ataku obrzęku (redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej po 4 i po 12 godzinach przy użyciu wizualnej skali analogowej względem początkowej oceny)	+	-
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia) (badanie o akronimie FAST-1 – nie podano definicji; badanie o akronimie FAST-3 – zdefiniowano jako czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej)	+	+
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej (badanie o akronimie FAST-1 – konieczność zastosowania terapii ratunkowej w ciągu pierwszych 12 lub 48 godzin od podania ikatybantu lub placebo zależnie od analizowanej grupy; badanie o akronimie FAST-3 – konieczność zastosowania terapii ratunkowej zanim ustąpiły objawy ataku, czyli zanim doszło do 50% redukcji nasilenia objawów ataku lub zastosowanie terapii ratunkowej w jakimkolwiek punkcie czasowym w trakcie trwania ataku aż do 5 dni od ataku przyjęcia leku)	+	-
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia (nie podano definicji)	+	-
Czas do wystąpienia oznak poprawy objawów ataku obrzęku (zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 50% w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy)	+	+
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku (zdefiniowano jako czas do wystąpienia pierwszych objawów redukcji ataku obrzęku w kategoriach zmniejszenia obrzęku o: 31 mm w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego 100 mm, 21 mm w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego 30 mm, 68% w porównaniu do stanu początkowego wynoszącego <30 mm)	-	+
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku) (ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego)	-	+
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku) (ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję	-	+

Punkt końcowy	Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna) [1]–[7]	Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna) [8]–[11]
w stosunku do pomiaru początkowego)		
	+	-
Profil bezpieczeństwa		
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 24 tygodni obserwacji od podania leku (liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne działania niepożądane, a także działań niepożądanych sklasyfikowane według układu narządów i organów)	+	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 16 dni obserwacji od podania leku (liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne działania niepożądane, a także działań niepożądanych sklasyfikowane według układu narządów i organów)	-	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*). Populacja ITT (N=56) definiowana była jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji PP (ang. *per protocol*). Populacja PP (N=56) definiowana była jako wszystkie osoby z populacji ITT, które wykazywały brak większych odstępstw od procedur określonych w protokole badania i którzy otrzymali leczenie w ciągu 6 godzin po wystąpieniu umiarkowanych objawów napadu obrzęku. Pacjentów hospitalizowano na okres 12–15 godzin. W przypadku oceny skuteczności leczenia pomiarów wykonywano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6., 8., 10. godzinie i między 12–15 godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku. Wizyty kontrolne miały miejsce w 2. i 14. dniu oraz w 5. i 24. tygodniu. Zastosowana dawka leku wyniosła 30 mg [2] i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Firazyry® (ikatybant) [77].

W badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*). Populacja ITT (N=93) definiowana była jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, u których wystąpił pierwszy atak obrzęku. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=98) definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli badany lek. Pacjentów hospitalizowano na okres co najmniej 8 godzin. W przypadku oceny skuteczności leczenia pomiarów wykonywano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. godzinie i między 8.–12. godziną po zastosowaniu terapii oraz w 2.–5. i 14. dniu. Wizyty kontrolne w celu oceny profilu bezpieczeństwa terapii miały miejsce w 2.–5. i 14. dniu oraz w 5. i 24. tygodniu [8]. W badaniu o akronimie FAST-3 zastosowana dawka leku wyniosła 30 mg

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[8], [10] i była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant) [77].

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ IKATYBANTU W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie FAST-1 [1]–[7] i badania o akronimie FAST-3 [8]–[11].

5.4.1.1. CZAS DO WYSTĄPIENIA KLINICZNIE ISTOTNEJ POPRAWY STANU ZDROWIA PACJENTA

Redukcja objawów ataku obrzęku o 30%

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; populacja ogólna badania o akronimie FAST-1 [1], [2], [5], [7].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=27 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=29 Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [godziny] (populacja ITT)	[1], [2], [5], [7]	2,5 [1,1; 6,0]	4,6 [1,8; 10,2]	0,61 [0,08; 1,14]	0,142

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 5 dni – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12–15 godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku [2]. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. *Obliczono na podstawie dostępnych danych; LnHR – logarytm naturalny HR; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [2], [5], [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta definiowanej jako 30% redukcja objawów ataku obrzęku.

Redukcja objawów ataku obrzęku o 50%

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta oceniono również w przypadku redukcji objawów ataku obrzęku o 50%

w odniesieniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej w ramach analizy *post hoc* [2]. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [8]–[11] czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 50% w porównaniu do stanu początkowego przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy [8], [10]. Z powyższych względów (analiza *post hoc* w badaniu o akronimie FAST-1 [2]) oraz różnic w okresie obserwacji, przeprowadzenie metaanalizy wyników badań o akronimach FAST-1 oraz FAST-3 odnośnie tego punktu końcowego nie była możliwa, mimo podobnej definicji analizowanego punktu końcowego.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10], (analiza *post hoc*) [2], [3].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [godziny] (populacja ITT)	[2], [3]^	2,5 [b.d.]; N=27	7,0 [b.d.]; N=29	1,03 [0,51; 1,55]	0,02
	[8], [10]^	2,0 [1,5; 3,0]; N=46	18,5 [6,0; 25,0]; N=47	2,22 [1,82; 2,63]	<0,001

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 5 dni^ – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12–15 godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku [2]/14 dni^^ – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5, 6 i między 8–12 godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2–5 i 14 [8], [10]. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. *obliczono na podstawie dostępnych danych; LnHR – logarytm naturalny HR; b.d. – brak danych; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [2], [3], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy lub wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta definiowanej jako 50% redukcja objawów ataku obrzęku ($p = 0,02$ [2], [3] i $p < 0,001$ [8], [10]).

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.4.1.2. CZAS DO WYSTĄPIENIA PIERWSZYCH OZNAK REDUKCJI NASILENIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=46 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=47 Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	[8], [10]	1,6 [1,3; 2,5]	16,5 [3,6; 23,8]	2,33 [1,93; 2,74]	<0,001

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 14 dni – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. i między 8-12 godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2.–5. i 14. [8]. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. *obliczono na podstawie dostępnych danych; LnHR – logarytm naturalny HR; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10], analizowano medianę i przedział międzykwartyłowy lub wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji.**

Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

W badaniach klinicznych o akronimach FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11] oszacowano czas do wystąpienia pierwszych symptomów redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (zmniejszenia intensywności objawów ataku). W badaniu FAST-1 [redacted] [5], natomiast w badaniu FAST-3 zdefiniowano jak czas, w którym chory odczuł poprawę własnego stanu zdrowia [8], [10]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz braku definicji punktu końcowego w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań: o akronimie FAST-1 [1]–[7] i o akronimie FAST-3 [8]–[11].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [1], [2], [5], [7], [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [godziny] (populacja ITT)	[1], [2], [5], [7]^	0,8 [0,5; 2,0]; N=27	16,9 [3,2; b.d.]; N=29	3,05 [2,52; 3,58]	<0,001
	[8], [10]^^	0,8 [0,5; 1,0]; N=46	3,5 [1,9; 5,0]; N=47	1,48 [1,07; 1,88]	<0,001

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 5 dni^ – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12–15 godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku [2]/14 dni^^ – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. i między 8.–12. godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2.–5. i 14. [8], [10]. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. *obliczono na podstawie dostępnych danych; LnHR – logarytm naturalny HR; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [2], [5], [7], analizowano medianę i przedział międzykwartylowy lub wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta ($p < 0,001$ [1], [2], [5], [7]; $p < 0,001$ [8], [10]).

Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza

W badaniach klinicznych o akronimach FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11] oszacowano czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza (badanie FAST-1 – ██████████ [5]; badanie FAST-3 – zdefiniowano jak czas, w którym badacz zauważył poprawę stanu zdrowia chorego [8], [10]) [2]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz brak definicji punktu końcowego w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań: o akronimie FAST-1 [1]–[7] i o akronimie FAST-3 [8]–[11].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 7. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [1], [2], [5], [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [godziny] (populacja ITT)	[1], [2], [5]	1,0 [0,8; 2,0]; N=26	5,7 [2,0; 11,2]; N=29	1,74 [1,21; 2,27]	<0,001
	[8], [10]	0,9 [0,6; 1,3]; N=46	3,4 [2,6; 4,3]; N=47	1,33 [0,92; 1,74]	<0,001

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 5 dni[^] – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12–15 godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku [2]/14 dni[^] – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. i między 8.–12. godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2.–5. i 14. [8], [10]. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. *obliczono na podstawie dostępnych danych; LnHR – logarytm naturalny HR; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [2], [5], [7], analizowano medianę i przedział międzykwartyłowy; wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza ($p < 0,001$ [1], [2], [5]; $p < 0,001$ [8], [10]).**

5.4.1.3. CZAS DO PRAWIE CAŁKOWITEGO USTĄPIENIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności obrzęku do 10 mm przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary [2]. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [8]–[11] czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności obrzęku poniżej 10 mm przy użyciu wizualnej skali analogowej. Zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez kolejne 3 pomiary [8], [10]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań o akronimie FAST-1 [1]–[7] i o akronimie FAST-3 [8]–[11], pomimo podobnej definicji punktu końcowego.

5.4. Analiza efektywności klinicznej ikatybantu względem placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esteraazy) – porównanie bezpośrednie



Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [2], [7], [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	[2], [7]	8,5 [2,5; 31,5]; N=26	19,4 [10,2; 55,7]; N=29	0,83 [0,30; 1,36]	0,08
	[8], [10]	7,0 [5,0; 42,5]; N=46	33,9 [26,7; 50,5]; N=47	1,58 [1,17; 1,98]	0,016

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 5 dni[^] – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12–15 godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku [2]/14 dni^{^^} – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. i między 8.–12. godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2.–5. i 14. [8], [10]. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. *obliczono na podstawie dostępnych danych; LnHR – logarytm naturalny HR; **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test logarytmiczny rang) [1], [2], [7], analizowano medianę i przedział międzykwartyłowy; wartości przepisano z publikacji referencyjnej (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10], analizowano medianę i 95% przedział ufności.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p = 0,08$) w analizowanym okresie obserwacji [2], [7],
- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji [8], [10].

5.4.1.4. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [2], [5].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=27 n (%) [95% CI]	Grupa kontrolna N=28 n (%) [95% CI]	RB [95% CI]*	Wartość p**	NNT/ NNH [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie (populacja ITT)	[2], [5]	18 (67%) [46%; 84%]	13 (46%) [28%; 66%]	1,44 [0,90; 2,38]	0,18	-

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 4 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacji referencyjnej (test Fishera) [2], [5].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej jako klinicznie istotne zmniejszenie

intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny od podania leku względem oceny wyjściowej ($p=0,18$) [2], [5].

5.4.1.5. ZMNIEJSZENIE INTENSYWNOŚCI OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] oceniano także zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku przy użyciu wizualnej skali analogowej względem początkowej oceny. Obserwację prowadzono po 4 i po 12 godzinach od zastosowania terapii [3], [7].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza *post hoc*) [3], [7].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Średnia	Grupa kontrolna Średnia	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p^{**}
Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej [mm]	[3], [7]	44,8 [^]	23,5 [^]	-	0,002
		54,2 ^{^^}	42,4 ^{^^}	-	0,03

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 4 godziny[^]/12 godzin^{^^}. *nie było możliwości obliczenia parametru MD/WMD ze względu na brak wystarczającej ilości danych; w publikacjach referencyjnych również nie podano wartości tych parametrów [3], [7]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych [3], [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p<0,05$) zmniejszeniem intensywności objawów ataku obrzęku po 4 godzinach okresu obserwacji ($p=0,002$) i po 12 godzinach okresu obserwacji ($p=0,03$) [3], [7].**

5.4.1.6. KONIECZNOŚĆ ZASTOSOWANIA TERAPII RATUNKOWEJ

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] oceniano również odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej w ciągu 12 godzin i 48 godzin od podania ikatybantu lub placebo [2]. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [8]–[11] odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej oceniano w dwóch grupach: u chorych otrzymujących terapię ratunkową przed wystąpieniem objawów poprawy, którą zdefiniowano jako 50% redukcję intensywności objawów ataku obrzęku, oraz w przypadku pacjentów przyjmujących terapię ratunkową w okresie do 5 dni po zastosowaniu ikatybantu lub placebo [8]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji oraz w definicjach punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników obu ww. badań.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [2], [5], [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p**	NNT [95% CI]*
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej (populacja ITT)	[2], [5]	12 godzin	3/27 (11%)	13/29 (45%)	RR=0,25 [0,08; 0,70]	<0,05**	3 [2; 10]
	[2]	48 godzin	6/27 (22%)	15/29 (52%)	RR=0,43 [0,19; 0,90]	<0,05**	4 [2; 26]
	[8], [10]	przed ustąpieniem obawów ataku [^]	0/46 (0%)	17/47 (36%)	Peto OR=0,09 [0,03; 0,26]	<0,001* *	3 [2; 5]
		okres 5 dni od podania leku	4/46 (9%)	19/47 (40%)	RR=0,22 [1,22; 2,03]	<0,05* b.d.**	4 [3; 7]

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Fishera) [2], wartości przepisano z publikacji referencyjnej [8]. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR. [^]zmniejszenie nasilenia objawów ataku o 50% [8].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszeniem ryzyka konieczności zastosowania terapii ratunkowej o:**
 - 75% po 4 godzinach obserwacji ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie ikatybantu 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [2], [5],
 - 57% po 12 godzinach obserwacji ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie ikatybantu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [2],
 - 91% u pacjentów, którzy otrzymali ją przed wystąpieniem objawów poprawy ($p < 0,001$); parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie ikatybantu 3 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [8], [10],
 - 78% po 5 dniach obserwacji ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie ikatybantu 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [8], [10].

5.4.1.7. CZAS DO WYSTĄPIENIA PIERWSZYCH OZNAK POPRAWY OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU W 8-STOPNIOWEJ SKALI INTENSYWNOŚCI OBRZĘKU

Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [8]–[11] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku zdefiniowany jako czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego ocenianych przez pacjenta przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku [8], [10].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=46 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=47 Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [godziny]	[8], [10]	2,0 [1,5; 2,0]	8,0 [4,0; 20,4]	1,39 [0,98; 1,79]	<0,001

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 14 dni – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. i między 8.–12. godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2.–5. i 14. [8]. *obliczono na podstawie dostępnych danych. LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji [8], [10].

Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poprawy ataku obrzęku w ocenie badacza

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [8]–[11] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku zdefiniowany jako czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego ocenianych przez badacza przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku [8].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=46 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=47 Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [godziny]	[8], [10]	1,8 [1,0; 2,5]	12,0 [3,5; -]	1,90 [1,49; 2,30]	<0,001

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 14 dni – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. i między 8.–12. godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2.–5. i 14. [8]. *obliczono na podstawie dostępnych danych. LnHR – logarytm naturalny HR. W celu obliczenia HR godziny przeliczono na minuty. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [8].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie badacza przy użyciu 8-stopniowej skali intensywności obrzęku ($p < 0,001$) w analizowanym okresie obserwacji [8].

5.4.1.8. CZAS DO WYSTĄPIENIA PIERWSZYCH OZNAK POPRAWY POSZCZEGÓLNYCH OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (obrzęk skóry, ból skóry, ból brzucha); nie podano definicji. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [8]–[11] oceniano również czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poszczególnych objawów ataku obrzęku (obrzęk skóry, ból skóry, ból brzucha) zdefiniowany jako czas do wystąpienia 50% redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w porównaniu do stanu początkowego ocenianych przy użyciu wizualnej skali analogowej [8], [10]. Ze względu na różnice w okresie obserwacji, brak definicji punktu końcowego oraz przeprowadzenie analizy *post hoc* w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] oraz brak liczebności poszczególnych grup nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań: o akronimie FAST-1 [1]–[7] i o akronimie FAST-3 [8]–[11].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 14. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10], (analiza *post hoc*) [1], [3].

Punkt końcowy		Ref.	N #	Grupa badana Mediana	Grupa kontrolna Mediana	LnHR [95% CI]##	Wartość p
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	Obrzęk skóry N=37	[1], [3]^	27	3,1	10,2	-	0,04*
	Ból skóry N=21			1,6	9,0	-	0,007*
	Ból brzucha N=33			2,0	3,0	-	0,06*
	Obrzęk skóry	[8], [10]^	46	2,7	20,7	-	0,001**
	Ból skóry			2,0	6,5	-	0,021**
	Ból brzucha			1,8	3,5	-	0,009**

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 5 dni^ – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12.–15. godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku [2]. 14 dni^^ – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, następnie w 5., 6. i między 8.–12. godziną po zastosowaniu terapii oraz w dniach 2.–5. i 14. [8], [10]. # N - liczebność analizowanych grup ogółem: ikatybant vs placebo, w poszczególnych badaniach. ##nie było możliwości obliczenia parametru LnHR, ponieważ nie podano dokładnych liczebności grup pacjentów, u których wystąpiły ataki obrzęków w określonych lokalizacjach. LnHR – logarytm naturalny HR. *wyniki podane w publikacjach referencyjnych [1], [3]. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test Peto-Peto Wilcoxon) [8], [10].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku, tj.:
 - obrzęku skóry ($p=0,04$ [1], [3]; $p=0,001$ [8], [10]),
 - bólu skóry ($p=0,007$ [1], [3]; $p=0,021$ [8], [10]),
 - bólu brzucha ($p=0,009$ [8], [10])
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zakresie nasilenia bólu brzucha ($p=0,06$; [1], [3]) w analizowanym okresie obserwacji.

5.4.1.9. CZAS DO WYSTĄPIENIA PIERWSZYCH OZNAK POPRAWY OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU W ZALEŻNOŚCI OD NASILENIA

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) ikatybantu względem placebo; (analiza *post hoc*) [3].

Punkt końcowy	Nasilenie objawów	Ref.	Grupa badana N=27# Mediana	Grupa kontrolna N=29# Mediana	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia [godziny] (populacja ITT)	Umiarkowane	[3]	2,0	4,2	-	0,69
	Ciężkie		2,0	5,0	-	0,06
	Bardzo ciężkie		2,7	5,6	-	0,85

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 5 dni – pomiary wykonano co 30 minut w trakcie pierwszych 4 godzin, a następnie w 5., 6., 8., 10. i między 12.–15. godziną po zastosowaniu terapii oraz 3 razy dziennie w dniach 2.–5. lub do ustąpienia objawów ataku obrzęku [2]. #N - liczebność analizowanych grup ogółem: ikatybant vs placebo, w poszczególnych badaniach. *nie było możliwości obliczenia parametru LnHR, ponieważ nie podano dokładnych liczebności grup pacjentów, u których wystąpiły ataki obrzęków w określonych lokalizacjach. LnHR – logarytm naturalny HR. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku niezależnie od początkowego stopnia nasilenia objawów ataku obrzęku; odpowiednio: objawy umiarkowane ($p=0,69$), ciężkie ($p=0,06$), bardzo ciężkie ($p=0,85$).

5.4.1.10. KONIECZNOŚĆ ZASTOSOWANIA KOLEJNEJ DAWKI LEKU (LICZBA ZUŻYTYCH FIOLEK LEKU NA JEDEN ATAK)

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (faza otwarta badania – ang. *open label*) [5], [12].

Punkt końcowy	Cecha		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**wyniki podane w publikacjach referencyjnych [5], [12].

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych do badań RCT o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11].

Działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ raportowano w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 [1]–[7] w okresie do 24 tygodni. W badaniu klinicznym o akronimie FAST-3 [8]–[11] działania niepożądane raportowano w okresie do 16 dni od podania leku. Zarówno w badaniu FAST-1, jak i FAST- nie podano informacji w oparciu o jaką klasyfikację definiowano raportowane działania niepożądane.

Ze względu na różnice dotyczące długości okresu obserwacji oraz brak danych w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane, nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy z zakresu częstości występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmującej ikatybant w dawce 30 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, w oparciu o zagregowane wyniki badań klinicznych o akronimach FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11].

W wypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, obliczono iloraz szans metodą Peto. Jeśli zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej nie zanotowano wystąpienia danego działania niepożądanego, nie przeprowadzano obliczeń.

W poniższej tabeli zestawiono częstość występowania działań niepożądanych pogrupowanych w zależności od układu narządów, którego dotyczyły.

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [1], [2], [3], [5], [8], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Przynajmniej jedno działanie niepożądane	[1], [5]^	██████████	██████████	██████████	██████	-
	[2], [3]^	12/27 (44,4%)	19/29 (65,5%)	RR= 0,68 [0,40; 1,09]	0,12*	-
	[8], [10]^ ^	19/46 (41,3%)	24/46 (52,2%)	RR=0,79 [0,50; 1,23]	>0,05**	-
Działania niepożądane związane z	[1], [2], [5]^	4/27 (15%)	1/29 (3%)	RR=4,30 [0,70; 27,74]	0,17*	-

5.4. Analiza efektywności klinicznej ikatybantu względem placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esteraazy) – porównanie bezpośrednie



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
zastosowanym leczeniem ¹	[8], [10]^ ^	5/46 (10,9%)	3/46 (6,5%)	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05**	-
Poważne działania niepożądane	[1], [2]^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
	[5]^	██████	██████	██████	██████	-
	[8], [10]^	0/46 (0%)	3/46 (6,5%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05**	-
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[8], [10]^ ^	0/46 (0%)	0/46 (0%)	-	-	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu ²		0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05**	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu		0/46 (0%)	0/46 (6,5%)	-	-	-
Ciężkie działania niepożądane		2/46 (4,3%)	10/46 (21,7%)	RR=0,20 [0,05; 0,75]	0,027**	NNT=6 [4; 25]
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		2/46 (4,3%)	0/46 (0%)	Peto OR=7,56 [0,47; 122,66]	>0,05**	-
Działania niepożądane w miejscu podania		[1], [2], [3], [5]^	26/27 (96,3%)	8/29 (27,6%)	RR=3,49 [2,09; 6,57]	<0,0001 *
Zaburzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe	[3]^	1/27 (3,7%)	5/29 (17,2%)	RR=0,21 [0,03; 1,27]	0,13*	-
	[8]^ ^	10/46 (21,6%)*	2/46 (4,4%)*	RR=5,00 [1,33; 19,67]	<0,05*	NNH=6 [4; 25]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	[3]^	3/27 (11,1%)	4/29 (13,8%)	RR=0,81 [0,22; 2,96]	0,78*	-
	[8]^ ^	5/46 (10,9%)*	3/46 (6,6%)*	RR=1,67 [0,47; 6,05]	>0,05*	-
Zakażenie i zapasożycenie	[3]^	4/27 (14,8%)	4/29 (13,8%)	RR=1,07 [0,32; 3,60]	0,92*	-
	[8]^ ^	6/46 (12,9%)*	5/46 (11,0%)*	RR=1,20 [0,41; 3,49]	>0,05*	-
Zranienia, zatrucia, powikłania po zabiegach	[3]^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	[3]^	2/27 (7,4%)	0/29 (0%)	Peto OR=8,27 [0,50; 135,86]	0,23*	-
	[8]^ ^	1/46 (2,2%)*	4/46 (8,8%)*	RR=0,25 [0,04; 1,59]	>0,05*	-
Zaburzenia mięśniowo-	[3]^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
szkieletowe i tkanek przyległych						
Zaburzenia układu nerwowego	[3]^	2/27 (7,4%)	4/29 (13,8%)	RR=0,54 [0,12; 2,31]	0,48*	-
	[8]^^	3/46 (6,5%)*	5/46 (10,9%)*	RR=0,60 [0,17; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	[3]^	3/27 (11,1%)	1/29 (3,4%)	RR=3,22 [0,49; 21,83]	0,33*	-
	[8]^^	0/46 (0%)*	2/46 (4,4%)*	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	[3]^	2/27 (7,4%)	3/29 (10,3%)	RR=0,72 [0,15; 3,35]	0,73*	-
	[8]^^	0/46 (0%)*	2/46 (4,4%)*	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne³	[3]^	4/27 (14,8)	5/29 (17,2)	RR=0,86 [0,27; 2,69]	0,81*	-
	[8]^^	5/46 (10,9%)	10/46 (21,7%)	RR=0,50 [0,19; 1,28]	>0,05*	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	[3]^	0/27 (0%)	0/29 (0%)	-	-	-
Zaburzenia serca	[8]^^	0/46 (0%)	2/46 (4,4%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05*	-
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe		0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05*	-
Zaburzenia układu moczowego		0/46 (0%)	1/46 (2,2%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05*	-
Zaburzenia układu odpornościowego		1/46 (2,2%)	0/46 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	>0,05*	-

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 24 tygodnie[^]/16 dni^{^^}. *obliczono na podstawie dostępnych danych. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych [8] i/lub [10]. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR.

¹ działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; w grupie leczonej ikatybantem: biegunka, nudności, niestrawność, ból głowy, zaczerwienienie w miejscu podania leku; w grupie otrzymującej placebo: ból głowy (2 pacjentów), świąd [8]; w grupie leczonej ikatybantem: ból w miejscu podania, nieprawidłowe wyniki badań prób wątrobowych, zawroty głowy, krwawienie z nosa (po 1 pacjencie) [2].

² przyczyna zgonu – zawał mięśnia sercowego.

³ pogorszenie objawów ataku obrzęku lub wystąpienie w nowej lokalizacji

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:
 - ciężkich działań niepożądanych (o 80%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni ($p = 0,027$); parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie ikatybantu 6 chorym zamiast placebo

spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi ciężkie działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji [8], [10],

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - przynajmniej 1 działania niepożądanego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], [10] i po 24 tygodniach obserwacji [1], [2], [3], [5],
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], [10] i po 24 tygodniach obserwacji [1], [2], [5],
 - poważnych działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], [10] i po 24 tygodniach obserwacji [5],
 - działań niepożądanych prowadzących do zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], [10],
 - ciężkich (ang. *severe*) działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], [10],
 - działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - ogólnych działań niepożądanych i działań niepożądanych w miejscu podania (ocenianych łącznie) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8] i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - zakażeń i zapasożyceń w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8] i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - zaburzeń wyników badań laboratoryjnych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8] i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - zaburzeń związanych z układem nerwowym w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8] i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - zaburzeń w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8] i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - zaburzeń w obrębie skóry i tkanki podskórnej w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8] i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - zaburzeń wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8] i w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
 - zaburzeń wątrobowo-żółciowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8],
 - zaburzeń w obrębie układu moczowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8],
 - zaburzeń układu odpornościowego w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8].
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - działań niepożądanych w miejscu podania (o 249%) w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie ($p < 0,0001$); parametr NNH wyniósł 2 co oznacza, że podanie ikatybantu 2 chorym

zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie działania niepożądanego w miejscu podania w analizowanym okresie obserwacji [1], [2], [3], [5],

- o zaburzeń żołądkowo-jelitowych (o 400%) w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni ($p < 0,05$); parametr NNH wyniósł 6 co oznacza, że podanie ikatybantu 6 chorym zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych w analizowanym okresie obserwacji [8].

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [1], [2],
- poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], [10],
- rezygnacji z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [2],
- zranień, zatruc, powikłań po zabiegach w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i w obrębie tkanek przyległych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
- zaburzeń krwi i układu limfatycznego w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie [3],
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], [10].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nowy atak obrzęku, mdłości, bóle głowy, krwawienie z nosa, świąd i pieczenie w miejscu iniekcji [2].

Żaden pacjent leczony ikatybantem nie zrezygnował z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 16 dni [8], nie zanotowano również żadnego przypadku zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie obserwacji [2].

5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa badania z randomizacją, bezpośrednio porównujące zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym tj. badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 opisane w referencjach [14]–[23] (pełnotekstowe publikacje [14], [16], zapis z rejestru badań klinicznych [15], doniesienie konferencyjne [17], [18], [19] oraz opracowanie

(badanie) wtórne dotyczące ww. badania RCT oraz otwartego badania o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [23] będącego jego kontynuacją) oraz badanie [24]–[25] opisane w dwóch pełnotekstowych publikacjach. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych.

Odnalezione badania dotyczyły porównania:

- koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała lub 20 j./kg masy ciała vs placebo - badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23],
- koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała vs placebo - badanie [24]–[25].

Należy zaznaczyć, że zarejestrowaną dawką koncentratu inhibitora C1 esterazy stosowanego w analizowanym wskazaniu jest dawka 20 j./kg masy ciała [176].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 18. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] i w badaniu [24]–[25].

Punkt końcowy	Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] (populacja ogólna)	Badanie [24]–[25] (populacja ogólna)
Skuteczność kliniczna		
Odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2–4 godzin po zastosowaniu terapii (oceniane jako pogorszenie przynajmniej jednego z objawów ataku obrzęku w porównaniu z oceną początkową)	+	-
Odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową (stosowaną w przypadku nie zmniejszenia lub niewystarczającego zmniejszenia nasilenia objawów obrzęku po 4 godzinach od podania pierwszej dawki leku lub placebo, zależnie od analizowanej grupy)	+	-
Liczba epizodów wymiotów (średnia liczba epizodów wymiotów w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii)	+	-
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku (oceniano w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia; nie użyto żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta)	+	-
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku (oceniano w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia; nie użyto żadnej skali oceniającej intensywność ataków obrzęku, a poprawa stanu była subiektywnie oceniona przez pacjenta)	+	-
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku	-	+

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] (populacja ogólna)	Badanie [24]–[25] (populacja ogólna)
obrzęku (we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny)		
Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku (przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii)	-	+
Odpowiedź na leczenie (w ciągu 30 oraz 240 minut od zastosowania terapii, mierzona liczbą ataków, których objawy zaczęły się zmniejszać w ciągu 30 lub 240 minut od zastosowania terapii)	-	+
Profil bezpieczeństwa		
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, występujące w okresie 4 godzin obserwacji od podania leku	+	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, występujące w okresie 24 godzin obserwacji od podania leku	-	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*). Populacja ITT (N=124) definiowana była jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (wyniki chorych analizowano w grupach zgodnych z ich przydziałem podczas randomizacji). W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*) (N=126), definiowanej jako liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (wyniki chorych analizowano w grupach zgodnych z zastosowanym leczeniem). Mediana okresu obserwacji wyniosła 24 godziny w odniesieniu do skuteczności klinicznej, 9 dni odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz 12 tygodni w przypadku ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub zakażenia wirusowego. Łącznie 40 pacjentów leczono koncentratem inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała (jeden pacjent z poważnym napadem obrzęku krtańowego otrzymał dawkę 20 j./kg masy ciała), 43 chorych przyjmowało koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała, a 42 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywało placebo [14]. Dawkowanie preparatu było zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy) [176].

W badaniu [24]–[25] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) i PP (ang. *per protocol*). Populacja ITT (N=36) definiowana była jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, a populację PP (N=22) definiowano jako liczbę pacjentów, którzy przyjęli analizowany lek lub placebo. Odnośnie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji liczącej 23 pacjentów. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 24 godziny w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa (12 miesięcy przypadku ryzyka wystąpienia zakażenia

wirusowego), a w przypadku skuteczności leczenia pomiary wykonywano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, a następnie po upływie 1., 2., 4., 8., 12., 16., 20. i 24. godziny po podaniu [24]–[25]. Zastosowana w badaniu [24]–[25] dawka leku wyniosła 25 j./kg masy ciała [24] i również była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy) [176].

W publikacji Waytes i wsp. [25] opisano 2 badania RCT porównujące skuteczność kliniczną koncentratu inhibitora C1 z placebo, przy czym wyników jednego z badań tj. dotyczącego profilaktycznego działania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ nie odpowiada ono jej założeniom. Do analizy włączono wyniki drugiego badania dotyczącego leczenia ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym i opisanego również w publikacji Kunschak i wsp. [24].

Ponieważ zidentyfikowano 2 badania z randomizacją (badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] oraz badanie [24]–[25]) bezpośrednio porównujące zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników ww. badań. Ostatecznie, przeprowadzenie agregacji wyników referencyjnych badań klinicznych okazało się być przeciwwskazane ze względu na różnice dotyczące:

- analizowanych punktów końcowych lub ich definicji,
- schematu dawkowania leku,
- okresu obserwacji,
- charakterystyki populacji pacjentów w zakresie m.in. umiejscowienia obrzęków (szczegóły, patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.4.1).

5.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

5.5.1.1. ODSETEK PACJENTÓW, U KTÓRYCH OBJAWY ATAKU OBRZĘKU ULEGŁY POGORSZENIU W CZASIE 2–4 GODZIN OD ZASTOSOWANIA TERAPII

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] oceniano odsetek pacjentów, u których w ciągu od 2 do 4 godzin po zastosowaniu terapii nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia, oceniane jako pogorszenie przynajmniej jednego z objawów ataku obrzęku w porównaniu z oceną początkową [14].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14], [17], [18], [19], [23]

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia (populacja ITT)	10 j./kg	[14]	8/39 (20,5%)	13/42 (31%)	0,66 [0,31; 1,39]	b.d.** 0,29*	-
	20 j./kg	[14], [17], [18], [19], [23]	2/43 (4,7%)		0,15 [0,04; 0,54]	0,0014** 0,001***	4 [3; 10]

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 2–4 godziny *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Fishera) [14]. ***wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Fishera) [17], [18], [19], [23]. b.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** pogorszenia stanu zdrowia pacjenta (o 85%) w okresie obserwacji wynoszącym 2–4 godziny ($p = 0,0014$); parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podanie 4 chorym koncentratu inhibitora C1 esterazy zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi pogorszenie stanu zdrowia w analizowanym okresie obserwacji [14], [17], [18], [19], [23].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 2–4 godziny ($p = 0,29$ [14]).

5.5.1.2. KONIECZNOŚĆ ZASTOSOWANIA TERAPII RATUNKOWEJ

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] oceniano odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową, stosowaną w przypadku nie zmniejszenia lub niewystarczającego zmniejszenia nasilenia objawów obrzęku po 4 godzinach od podania pierwszej dawki leku lub placebo. Ocena nasilenia objawów dokonywana była przez pacjenta, w formie odpowiedzi na pytania badającego. Na terapię ratunkową składało się:

- podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała pacjentom, którym podano uprzednio placebo,
- podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała pacjentom, którym podano uprzednio koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała,

- placebo pacjentom, którym podano uprzednio koncentrat inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała [14].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14].

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej (populacja ITT)	10 j./kg	[14]	13/39 (33,3%)	24/42 (57,1%)	0,58 [0,34; 0,96]	b.d.** 0,0181*	5 [3; 51]
	20 j./kg		8/43 (18,6%)		0,33 [0,16; 0,62]	b.d.** 0,0002*	3 [2; 6]

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 4 godziny *Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **Wartości przepisano z publikacji referencyjnej [14]. b.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem konieczności zastosowania terapii ratunkowej o:**
 - 42% po 4 godzinach obserwacji ($p = 0,0181$) przy zastosowaniu dawki 10 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podanie 5 chorym koncentratu inhibitora C1 esterazy zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji,
 - 67% po 4 godzinach obserwacji ($p = 0,0002$) przy zastosowaniu dawki 20 j./kg masy ciała; parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podanie 3 chorym koncentratu inhibitora C1 esterazy zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [14].

5.5.1.3. LICZBA EPIZODÓW WYMIOTÓW

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14].

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana Średnia \pm SD	Grupa kontrolna Średnia \pm SD	MD [95% CI]**	Wartość p
Średnia liczba epizodów wymiotów (populacja ITT)	10 j./kg	[14]	0,2 \pm 0,77 (N=39)	0,8 \pm 2,59 (N=42)	-0,6 [-1,45; 0,25]	b.d.* >0,05**
	20 j./kg		0,1 \pm 0,41 (N=43)		-0,7 [-1,48; 0,08]	0,0329*

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 4 godziny *wartości przepisano z publikacji referencyjnej test Wilcozona, dotyczy obliczeń dla dawki 20 j./kg, nie podano wartości p dla porównania dawki 10 j./kg z placebo,) [14]. **obliczono przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** liczbą epizodów wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji ($p = 0,0329$) [14].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w odniesieniu do średniej liczby incydentów wymiotów, które wystąpiły w ciągu 4 godzin obserwacji ($p > 0,05$) [14].

5.5.1.4. CZAS DO WYSTĄPIENIA PIERWSZYCH OZNAK POPRAWY OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14], [17], [18], [19], [23].

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD [95% CI]*	Wartość p**
			Mediana [95% CI]**	Średnia \pm SD**	Mediana [95% CI]**	Średnia \pm SD**		
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	10 j./kg	[14]	1,17 [0,17; 24,00]; N=39	7,47 [\pm 10,513]	1,50 [0,20; 24,00]; N=42	10,27 [\pm 11,481]	-2,80 [-7,61; 2,01]	0,25* b.d.** 0,273***
	20 j./kg	[14], [17], [18], [19], [23]	0,50 [0,17; 24,00]; N=43	3,89 [\pm 8,202]			-6,38 [-10,61; -2,15]	0,0025** 0,003***

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 24 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par wiązanych) [14], ***wartości przepisano z publikacji referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par wiązanych) [17], [18], [19], [23]. b.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny ($p = 0,0025$) [14], [17], [18], [19], [23].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny ($p = 0,25$) [14].

5.5.1.5. CZAS DO WYSTĄPIENIA CAŁKOWITEJ POPRAWY WSZYSTKICH OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esteraży względem placebo; (analiza ITT) [14].

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD [95% CI]*	Wartość p**
			Mediana [95% CI]**	Średnia \pm SD**	Mediana [95% CI]**	Średnia \pm SD**		
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	10 j./kg	[14]	20,00 [0,47; 1 486,17]; N=39	216,06 [\pm 494,230]	7,79 [0,33; 1 486,17]; N=42	125,08 [\pm 382,815]	90,98 [-100,77; 282,73]	b.d.** 0,36*
	20 j./kg		4,92 [0,47; 1 486,17]; N=43	81,84 [\pm 314,347]			-43,24 [-192,00; 105,52]	0,0237**

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esteraży. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 24 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (jednostronny test Wilcozona dla par wiązanych) [14]. b.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esteraży w dawce 20 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny ($p = 0,0237$) [14].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esteraży w dawce 10 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie mediany czasu do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny ($p = 0,36$) [14].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.5.1.6. CZAS DO ROZPOCZĘCIA USTĘPOWANIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

W badaniu klinicznym [24]–[25] czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku mierzono od momentu zastosowania leczenia. Wyniki oceny przedstawiono zarówno dla populacji PP tj. zgodnej z protokołem badania, jak i dla populacji ITT tj. zgodnej z zamierzonym leczeniem [24].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT i PP) [24].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD [95% CI]*	Wartość p
		Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**	Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**		
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [godziny]	ITT	6,17 [0,33; 15,35]; N=18	7,62 ± 7,08	15,35 [14,00; 22,83]; N=18	15,35 ± 8,31	-7,73 [-12,77; -2,69]	0,007**
	PP	0,83 [0,17; 5,25]; N=11	2,70 ± 4,09	17,00 [2,42; 24,50]; N=12	15,35 ± 10,83	-12,65 [-19,47; -5,83]	0,0003*

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 24 godziny – pomiary wykonano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godziny po wlewie. Dawka 25 j./kg masy ciała.. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test U) [24]. b.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku: w populacji ITT ($p = 0,007$) oraz w populacji PP ($p = 0,0003$) w analizowanym okresie obserwacji [24].

5.5.1.7. CZAS DO CAŁKOWITEGO USTĄPIENIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

W badaniu klinicznym [24]–[25] czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku mierzono od momentu zastosowania leczenia. Wyniki przedstawiono zarówno dla populacji PP tj. zgodnej z protokołem badania, jak i dla populacji ITT tj. zgodnej z zamierzonym leczeniem [24].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT i PP) [24].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana		Grupa kontrolna		MD [95% CI]*	Wartość p
		Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**	Mediana [95% CI]**	Średnia ± SD**		
Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny]	ITT	b.d.; N=18	23,98 ± 14,81	b.d.; N=18	34,58 ± 13,56	-10,60 [-19,88; -1,32]	0,09**
	PP	[24]	14,08 [3,00; 29,08]; N=11	17,23 ± 15,63	26,00 [25,00; 50,83]; N=12	34,58 ± 17,68	-17,35 [-31,04; -3,66]

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji 24 godziny – pomiary wykonano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godziny po wlewie. Dawka 25 j./kg masy ciała. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych (test U) [24]. b.d. – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji PP ($p = 0,01$) w analizowanym okresie obserwacji [24].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie mediany czasu do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku w populacji ITT ($p = 0,09$) w analizowanym okresie obserwacji [24].

5.5.1.8. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE (ZMNIEJSZENIE NASILENIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU)

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza PP) [25].

Punkt końcowy	Ref.	Okres obserwacji	Grupa badana N=11 a/A (%)***	Grupa kontrolna N=11 a/A (%)***	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie; zmniejszenie nasilenia objawów ataku obrzęku (populacja PP)	[25]	30 minut	38/55 (69%)	1/49 (2%)	33,85 [6,40; 192,37]	0,0004	2 [2; 2]
		240 minut	52/55 (95%)	6/49 (12%)	7,72 [3,89; 16,52]	<0,0000 1	2 [2; 2]

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Dawka 25 j./kg masy ciała. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. **wyniki podane w publikacjach referencyjnych [25]. ***liczba ataków

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



(a) obrzęku, w przypadku których obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie / liczba wszystkich ataków (A). N – liczba pacjentów w poszczególnych grupach.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem** wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie w postaci redukcji nasilenia objawów ataku (niezależnie od lokalizacji), po:
 - 30 minutach obserwacji od rozpoczęcia infuzji leku ($p = 0,0004$); parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy zamiast placebo spowoduje zmniejszenie nasilenia objawów ataku obrzęku w odniesieniu do 1 ataku w analizowanym okresie obserwacji [25].
 - 240 minutach obserwacji od rozpoczęcia infuzji leku ($p < 0,00001$); parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy zamiast placebo spowoduje zmniejszenie nasilenia objawów ataku obrzęku w odniesieniu do 1 ataku w analizowanym okresie obserwacji [25].

5.5.1.9. CZAS DO ROZPOCZĘCIA USTĘPOWANIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

W badaniu klinicznym [24]–[25] oceniano również czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku (we wszystkich lokalizacjach) od momentu zastosowania leczenia [25].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza PP) [25].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Średnia \pm SD [^]	Grupa kontrolna Średnia \pm SD [^]	MD [95% CI]*	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku [minuty] (populacja PP)	[25]	55 \pm 53,07 (N=11; A=55)	563 \pm 238,80 (N=11; A=49)	-508,0 [-652,56; -363,44]	<0,00001

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24 godziny – pomiary wykonano tuż przed rozpoczęciem wlewu, 15 i 30 minut po wlewie, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 godziny po wlewie. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^]w publikacji [25] podano błąd standardowy (SE), który przeliczono na odchylenie standardowe (SD) w celu obliczenia parametru WMD za pomocą wzoru: SE \times \sqrt{N} . A - liczba wszystkich ataków. N – liczba pacjentów w poszczególnych grupach.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w analizowanym okresie obserwacji [25].

5.5.1.10. DODATKOWE ANALIZY

W badaniu klinicznym o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] analizowano również korelację pomiędzy głównym punktem końcowym – czasem do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, a czasem do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, nasileniem objawów, nasileniem objawów ocenianym w oparciu o zastosowane skale, a także czasem do ustąpienia ostatnich objawów ataku. Najsilniejszą korelację stwierdzono między czasem do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku i czasem do ustąpienia ostatnich objawów ataku obrzęku ($r=0,77$, $p<0,0001$), nieco słabszą korelację stwierdzono w przypadku czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku i czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy ($r=0,60$, $p<0,0001$) oraz w odniesieniu do nasilenia objawów ataku obrzęku ocenianych w oparciu o zastosowane skale ($r=0,63$, $p<0,0001$). Powyższy wynik potwierdza, że czas od podania leku do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku jest wiarygodnym punktem końcowym zastosowanym w ramach oceny skuteczności koncentratu inhibitora C1 esterazy [16].

5.5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23].

Analiza profilu bezpieczeństwa dotyczyła oceny częstości występowania działań niepożądanych w okresie 9 dni od zastosowania leczenia (lub w okresie 12 tygodni w przypadku poważnych działań niepożądanych). Ponadto, oceniano parametry życiowe chorych przed i do 24 godzin po podaniu leku oraz możliwość zakażenia wirusami typu HIV 1 i 2, wirusem zapalenia wątroby i ludzkim parwowirusem B19 przed i do 12 tygodni po zastosowaniu leczenia.

W wypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, obliczono iloraz szans metodą Peto. Jeśli nie zanotowano wystąpienia danego działania niepożądanego zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej, nie przeprowadzano obliczeń.

W ramach 4 godzinnej obserwacji po zastosowaniu koncentratu inhibitora C1 esterazy obserwowano wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych. Działania niepożądane zdefiniowano w oparciu o klasyfikację MedDRA (wersja 10.0). Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [14], [23].

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	10 j./kg	[14]	10/39 (25,6%)	18/41 (43,9%)	RR=0,58 [0,31; 1,08]	0,09	-
	20 j./kg	[14], [23]	9/46 (19,6%)		RR=0,45 [0,22; 0,86]	0,02	5 [3; 21]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	10 j./kg	[14]	8/39 (20,5%)	8/41 (19,5%)	RR=1,05 [0,45; 2,47]	0,91	-
	20 j./kg		5/46 (10,9%)		RR=0,56 [0,20; 1,50]	0,28	-
Poważne działania niepożądane	20 j./kg	[23]	0/46 (0%)	0/41 (0%)	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			5/46 (10,9%)	13/41 (31,7%)	RR=0,34 [0,14; 0,84]	<0,05	5 [3; 27]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania			2/46 (4,3%)	3/41 (7,3%)	RR=0,59 [0,12; 2,85]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych			1/46 (2,2%)	4/41 (9,8%)	RR=0,22 [0,03; 1,41]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego			2/46 (4,3%)	2/41 (4,9%)	RR=0,89 [0,16; 4,90]	>0,05	-
Bóle głowy			10 j./kg	[14]	1/39 (2,6%)	2/41 (4,9%)	RR=0,53 [0,07; 3,87]
	20 j./kg	0/46 (0%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,91]		0,22		-
Bóle brzucha	10 j./kg	[14]	1/39 (2,6%)	3/41 (7,3%)	RR=0,35 [0,05; 2,34]	0,39	-
	20 j./kg		2/46 (4,3%)		RR=0,59 [0,12; 2,85]	0,59	-
Nudności	10 j./kg	[14]	1/39 (2,6%)	5/41 (12,2%)	RR=0,21 [0,03; 1,28]	0,13	-
	20 j./kg		3/46 (6,5%)		RR=0,53 [0,15; 1,91]	0,39	-
Skurcze mięśni	10 j./kg	[14]	4/39 (10,3%)	2/41 (4,9%)	RR=2,10 [0,48; 9,47]	0,40	-
	20 j./kg		1/46 (2,2%)		RR=0,45 [0,06; 3,30]	0,56	-
Ból	10 j./kg	[14]	4/39 (10,3%)	1/41 (2,4%)	RR=4,21 [0,49; 35,99]	0,19	-
	20 j./kg		1/46 (2,2%)		RR=0,89 [0,09; 8,39]	0,94	-
Biegunka	10 j./kg	[14]	1/39 (2,6%)	4/41 (9,8%)	RR=0,26 [0,04; 1,66]	0,23	-
	20 j./kg		0/46 (0%)		Peto OR=0,11 [0,02; 0,82]	0,04	-
Wymioty	10 j./kg	[14]	1/39	3/41 (7,3%)	RR=0,35	0,39	-

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
			(2,6%)		[0,06; 1,41]		
	20 j./kg		1/46 (2,2%)		RR=0,30 [0,04; 1,99]	0,31	-
Bóle pleców	10 j./kg		0/39 (0%)	1/41 (2,4%)	Peto OR=0,14 [0,003; 7,17]	0,51	-
	20 j./kg		0/46 (0%)		Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	0,47	-
Zaburzenia smaku	10 j./kg		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR= 7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		2/46 (4,3%)		Peto OR=6,77 [0,42; 110,63]	0,28	-
Obrzęki obwodowe	10 j./kg		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR= 7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		1/46 (2,2%)		Peto OR=6,63 [0,13; 336,20]	0,53	-
Rozdęcie brzucha	10 j./kg		1/39 (2,6%)	0/41 (0%)	Peto OR=7,77 [0,15; 392,46]	0,49	-
	20 j./kg		0/46 (0%)		-	-	-
Obrzęk twarzy	10 j./kg		1/39 (2,6%)	1/41 (2,4%)	RR=1,05 [0,11; 9,86]	0,97	-
	20 j./kg		0/46 (0%)		Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	0,47	-
Obrzęk ust	10 j./kg		1/39 (2,6%)	1/41 (2,4%)	RR=1,05 [0,11; 9,86]	0,97	-
	20 j./kg		0/46 (0%)		Peto OR=0,12 [0,002; 6,08]	0,47	-

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 4 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań niepożądanych (o 55%) w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny ($p = 0,02$); parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane w analizowanym okresie obserwacji [14], [23].
 - zaburzeń żołądkowo-jelitowych o 66% w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 5 co oznacza, że podanie koncentratu inhibitora C1 esterazy 5 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpią zaburzenia żołądkowo-jelitowe w analizowanym okresie obserwacji [23].
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:

- o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [14], zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych, zaburzeń ze strony układu nerwowego [23], a także bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków obwodowych, obrzęku w obrębie twarzy lub obrzęku ust [14] w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 10 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - o jakichkolwiek działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, a także bólu głowy, bólu brzucha, nudności, skurczów mięśni, bólu, biegunki, wymiotów, bólu pleców, zaburzeń smaku, obrzęków, rozdęcia brzucha, obrzęku twarzy, obrzęku ust [14] w okresie obserwacji wynoszącym 4 godziny.

Nie oszacowano parametru względnego dla ryzyka wystąpienia rozdęcia brzucha dla okresu obserwacji wynoszącego 4 godziny w przypadku stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała ze względu na brak zdarzeń w grupie badanej oraz grupie kontrolnej otrzymującej placebo [14].

W żadnej z analizowanych grup nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, żadnego przypadku zgonu ani rezygnacji z udziału w badaniu [14], [17], [18], [19], [23].

W badaniu [24]-[25] nie przeprowadzono szczegółowej oceny częstości występowania działań niepożądanych. Ze względu na stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanego z osocza krwi dawców, wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu przebadano pod kątem wystąpienia potencjalnych zakażeń przenoszonych z krwią. **Nie wykryto jednak żadnych przypadków zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu G, a także zakażenia wirusem HIV po podaniu pacjentom koncentratu inhibitora C1 esterazy** [24].

W żadnej z grup nie odnotowano poważnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, a także nie raportowano żadnego przypadku zgonu w wyniku zastosowanego leczenia [24].

W publikacji Waytes i wsp. [25] nie przedstawiono szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa koncentratu inhibitora C1 esterazy. Podano jedynie informację, iż w badaniu nie odnotowano

poważnych, krótkotrwałych działań niepożądanych, a także nie stwierdzono przypadków transmisji wirusów.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [24].

Punkt końcowy	Dawka	Ref.	Grupa badana N=11 n (%)	Grupa kontrolna N=12 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Jakiegokolwiek działania niepożądane	25 j./kg m.c.	[24]	4 (36,4%*)	1 (8,3%*)	4,36 [0,79; 27,01]	>0,05	-

Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 25 j./kg masy ciała w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 godziny [24].

W grupie przyjmującej koncentrat inhibitora C1 esterazy u pojedynczych pacjentów odnotowano: dreszcze przed i po infuzji (1 pacjent), nieprzyjemny posmak w ustach i nudności (1 pacjent), duszności (1 pacjent), zawroty i bóle głowy (1 pacjent). W grupie pacjentów przyjmującej placebo odnotowano zawroty głowy (1 pacjent) [24].

5.6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KONCENTRATU ALFA WZGLĘDEM PLACEBO W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano trzy badania z randomizacją dotyczące oceny efektywności klinicznej koncentratu alfa w bezpośrednim porównaniu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym: badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] opisane w 2 referencjach (publikacja pełnotekstowa [26], zapis z rejestru badań klinicznych [27]), badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28] opisane w 2 referencjach (publikacja pełnotekstowa [26], zapis z rejestru badań klinicznych [28]) oraz badanie o akronimie C1 1310 [29]–[32] opisane w 4 referencjach (publikacja pełnotekstowa [29], zapis z rejestru badań klinicznych [32], 1 abstrakt konferencyjny [30] oraz 1 referencja w postaci abstraktu – brak pełnego tekstu [31]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa abstraktów konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach

pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki. Dodatkowo należy zaznaczyć, że publikacja opracowana przez Zuraw i wsp. [26] dotyczyła dwóch badań równoległych z randomizacją (amerykańskiego – akronim C1 1205-01; oraz europejskiego – akronim badania C1 1304-01).

Ponieważ zidentyfikowano 3 badania RCT bezpośrednio porównujące zastosowanie konestatu alfa względem placebo w analizowanym wskazaniu, Autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia metaanalizy wyników ww. badań. Ostatecznie, analiza homogenności wykazała, że przeprowadzenie agregacji wyników jest przeciwwskazane ze względu na różnice między badaniami dotyczące:

- analizowanych punktów końcowych lub ich definicji,
- schematu dawkowania leku,
- charakterystyki populacji (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.4.1).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 30. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach: C1 1205-01, C1 1304-01, C1 1310.

Punkt końcowy	Badanie		
	Badanie C1 1205-01 (populacja ogólna) [26]–[27]	Badanie C1 1304-01 (populacja ogólna) C1 1304-01 [26], [28]	Badanie C1 1310 (populacja ogólna) [29]–[32]
Skuteczność kliniczna			
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta i badacza (zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o minimum: 20 mm w porównaniu do stanu początkowego w ocenie pacjenta (w przypadku, gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza)	+	+	+
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta (zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym pacjent na podstawie oceny według skali TEQ wyraził odpowiedź „Tak” na zadane pytania)	-	-	+
Czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta i badacza (zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) była mniejsza: niż 20 mm we wszystkich lokalizacjach, w których zanotowano obrzęk na początku ataku, lub o co najmniej 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza)	+	+	+
Czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta mierzonej przy pomocy skali TEQ (zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym pacjent na podstawie oceny według skali	-	-	+

Punkt końcowy	Badanie		
	Badanie C1 1205-01 (populacja ogólna) [26]–[27]	Badanie C1 1304-01 (populacja ogólna) C1 1304-01 [26], [28]	Badanie C1 1310 (populacja ogólna) [29]–[32]
TEQ wyraził odpowiedź „Tak” na zadane pytania)			
Odpowiedź na leczenie (zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w ciągu 4 godzin od momentu zastosowania terapii, czyli jeżeli pacjent odnotował co najmniej 20 mm zmniejszenie intensywności obrzęku w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS))	+	+	-
Niepowodzenie leczenia (zdefiniowano jako odsetek pacjentów, który nie odpowiedział na leczenie w ciągu 4 godzin od momentu zastosowania terapii lub wystąpił nawrót ataku w ciągu pierwszych 4 godzin lub powstał obrzęk w nowej lokalizacji w ciągu pierwszych 4 godzin lub po zanotowaniu pierwszej poprawy lub pacjent przyjął leki mogące zaburzać działanie zastosowanej terapii przed wystąpieniem pierwszych objawów poprawy)	+	+	-
Nawrót objawów obrzęku (zdefiniowano jako nawrót objawów obrzęku w ciągu 24 godzin)	-	-	+
Odsetek pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku (nie podano definicji)	-	-	+
Profil bezpieczeństwa			
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 90 dni obserwacji od podania leku	+	+	+
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące w okresie 72 godzin obserwacji od podania leku	-	-	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

W badaniu o akronimie C1 1205-01 wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) obejmującej 38 pacjentów. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa konestatu alfa przedstawiono dla populacji również obejmującej 38 chorych. Wyniki dla skuteczności klinicznej raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 48 godzin, a wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa – dla okresu obserwacji wynoszącego 90 ± 7 dni [26]. W badaniu C1 1205-01 zastosowano konestat alfa w dawce 100 j./kg lub 50 j./kg [26], przy czym jedynie dawka wynosząca 50 j./kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [177].

W badaniu o akronimie C1 1304-01 wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) obejmującej 32 pacjentów. Obserwowane wyniki raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 48 godzin w przypadku oceny skuteczności klinicznej oraz 90 ± 7 dni dla oceny profilu bezpieczeństwa preparatu [26]. Zastosowana dawka konestatu alfa wynosiła 100 j./kg [26].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki obu dawek (50 j./kg oraz 100 j./kg) konestatu alfa ze względu na fakt, że powyższe badania (o akronimie C1 1205-01 oraz C1 1304-01) były badaniami równoległymi opisanymi w ramach jednej referencji [26]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w ramach ww. publikacji większość wyników dotyczących zastosowania dawki 100 j./kg została przedstawiona łącznie dla badania C1 1205-01 oraz C1 1304-01. Analogicznie, część wyników raportowanych w grupach kontrolnych otrzymujących placebo, zarówno w badaniu C1 1205-01 (dwie dawki leku badanego) jak i badaniu C1 1304-01 (jedna dawka leku badanego), również została przedstawiona łącznie. Tak więc, wyniki raportowane dla dawki 100 j./kg pochodzą zarówno z badania C1 1205-01 oraz badania C1 1304-01, natomiast jednostkowe wyniki zastosowania konestatu alfa w dawce 50 j./kg pochodzą tylko z badania C1 1205-01.

W badaniu o akronimie C1 1310 wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) obejmującej 75 pacjentów. Odnośnie profilu bezpieczeństwa raportowane wyniki przedstawiono dla populacji obejmującej 74 chorych. Obserwowane wyniki raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 godziny w przypadku oceny skuteczności klinicznej oraz dla okresu obserwacji wynoszącego 72 godziny i 97 dni w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa leku [29]. Zastosowane w badaniu C1 1310 dawki leków wyniosły: 50 j./kg oraz 4200 j. (50 j./kg w przypadku chorych ważących <84 kg oraz 4200 j. w przypadku chorych ważących ≥84 kg). [29], obie formy dawkowania są zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa) [177].

5.6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

5.6.1.1. CZAS DO ROZPOCZĘCIA USTĘPOWANIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

Tabela 31. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].

Punkt końcowy	Skala	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	LnHR/ HR [95% CI]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty]	VAS	[26]	68 [62; 132]; N=13 ^{^*}	258 [240; 495]; N=13 [^]	HR=3,26 [1,85; 5,74] [#]	<0,01
			64 [40; 123]; N=16 ^{^^*}	520 [480; 720]; N=16 ^{^^}		
			122 [72; 136]; N=12 ^{^^**}	-		
	TEQ	[29]	90 [61; 150] N=44	152 [93; bd.] N=31	LnHR=0,52 [0,06; 0,98] [§]	0,031 ^{##}
	VAS		75 [60; 105] N=44	303 [81; 720] N=31	LnHR=1,40 [0,94; 1,86] [§]	0,003 ^{##}

Grupa badana: konestat alfa w dawce 100 j./kg*, 50 j./kg**. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 godzin [26]; 24 godziny [29]. bd. – brak danych. LnHR – logarytm naturalny HR. [^]badanie C1 1205-01 [26]–[27]. ^{^^}badanie C1 1304-01 [26], [28]. [#]przepisano z publikacji referencyjnej [26]. ^{##}przepisano z publikacji referencyjnej [29]. [§]obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku mierzonych przy pomocy skali VAS [26], [29] i skali TEQ [29] – w ocenie pacjenta,

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta w ciągu 24 godzin od podania leczenia ratunkowego lub stosowania jednoczesnego niedozwolonego leku

Tabela 32. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [29].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana N=44 Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna N=31 Mediana [95% CI]	LnHR [95% CI]*	Wartość p**
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta w ciągu 24 godzin od podania leczenia ratunkowego lub stosowania jednoczesnego niedozwolonego leku [minuty]	[29]	90 [61; 150]	344 [105; 1440]	1,22 [0,76; 1,68]	0,010

Grupa badana: konestat alfa w dawce. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24 godziny. LnHR – logarytm naturalny HR.

*obliczono na podstawie dostępnych danych. **przepisano z publikacji referencyjnej [29].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ciągu 24 godzin od podania leczenia ratunkowego lub jednoczesnego stosowania leku niedozwolonego w protokole badania – w ocenie pacjenta [29].

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza

Tabela 33. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	Ln HR/ HR [95% CI]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty]	[26]	54 [30; 64]; N=29 ^{^,^^,*}	245 [60; 495]; N=29 ^{^,^^,*,**}	HR=2,47 [1,42; 4,32]#	0,001#
		71 [42; 124]; N=12 ^{^**}		HR=1,61 [0,76; 3,43]#	0,214#
	[29]	60 [49; 75]; N=44	105 [75; bd.]; N=31	LnHR=0,55 [0,10; 1,01] ^s	0,001##

Grupa badana: konestat alfa w dawce 100 j./kg*, 50 j./kg**. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 godzin [26], 24 godziny [29]. bd. – brak danych. LnHR – logarytm naturalny HR. [^]badanie C1 1205-01 [26]–[27]. ^{^^}badanie C1 1304-01 [26], [28]. #przepisano z publikacji referencyjnej [26]. ##przepisano z publikacji referencyjnej [29]. ^sobliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku mierzonych przy pomocy skali VAS – w ocenie badacza [26], [29],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** mediany czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku – w ocenie badacza [26].

5.6.1.2. CZAS DO ZMINIMALIZOWANIA OBJAWÓW ATAKU OBRZĘKU

Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta

Tabela 34. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].

Punkt końcowy	Skala	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	LnHR/ HR [95% CI]	Wartość p
Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty]	VAS	[26]	245 [125; 270]; N=13 ^{^*}	1101 [970; 1494]; N=13 [^]	HR=2,62 [1,48; 4,61]	<0,001
			480 [243; 723]; N=16 ^{^^*}	1440 [720; 2885]; N=16 ^{^^}		
			247 [243; 484]; N=12 ^{^^*}	1210 [970; 1500]; N=29		
	TEQ	[29]	303 [240; 720]; N=44	483 [300; 1440]; N=31	LnHR=0,46 [0,00; 0,92] [§]	0,078 ^{##}
	VAS	[29]	240 [177; 270]; N=44	362 [240; bd.]; N=31	LnHR=0,41 [-0,05; 0,87] [§]	0,005 ^{##}

Grupa badana: konestat alfa w dawce 100 j./kg*, 50 j./kg**. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 godzin [26], 24 godziny [29]. bd. – brak danych. LnHR – logarytm naturalny HR. [^]badanie C1 1205-01 [26]–[27]. ^{^^}badanie C1 1304-01 [26], [28]. [#]przepisano z publikacji referencyjnej [26]. ^{##}przepisano z publikacji referencyjnej [29]. [§]obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem** mediany czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku mierzonych przy pomocy skali VAS – w ocenie pacjenta [26], [29],
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** mediany czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku mierzonych przy pomocy skali TEQ – w ocenie pacjenta [29].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza

Tabela 35. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	HR [95% CI]#	Wartość p
Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty]	[26]	268 [244; 745]; N=29 ^{^,^^,*}	780 [255; 1440]; N=29 ^{^,^^,*,**}	1,68 [0,95; 2,96]	0,072#
		250 [242; 265]; N=12 ^{^**}		1,95 [0,90; 4,22]	0,089#
	[29]	303 [270; 361]; N=44	bd. [300; bd.]; N=31	- ^s	0,047##

Grupa badana: konestat alfa w dawce 100 j./kg*, 50 j./kg**. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 48 godzin [26], 24 godziny [29]. [^]badanie C1 1205-01 [26]–[27]. ^{^^}badanie C1 1304-01 [26], [28]. #przepisano z publikacji referencyjnej [26]. ##przepisano z publikacji referencyjnej [29]. ^sbrak możliwości wykonania obliczeń parametru ze względu na niekompletne dane wyjściowe.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [26].

5.6.1.3. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE (POWODZENIE LECZENIA)

Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RB [95% CI]#	Wartość p#	NNT/ NNH [95% CI]#
Odpowiedź na leczenie	[26]	26/29 (90) ^{^,^^*}	12/29 (41) ^{^,^^,*,**}	2,17 [1,45; 3,56]	<0,05	3 [2; 5]
		12/12 (100) ^{^**}		2,31 [1,50; 3,79]	<0,05	2 [2; 4]

Grupa badana: konestat alfa w dawce 100 j./kg*, 50 j./kg**. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 4 godziny [^]badanie C1 1205-01 [26]–[27]. ^{^^}badanie C1 1304-01 [26], [28]. #obliczono przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie; parametr NNT wyniósł 3, co oznacza, że podanie 3 chorym konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich wystąpi odpowiedź na leczenie; parametr NNH wyniósł 2,

co oznacza, że podanie konestatu alfa 2 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich wystąpi odpowiedź na leczenie [26].

5.6.1.4. NIEPOWODZENIE LECZENIA

Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Niepowodzenie leczenia	[26]	3/29 (10) [^] , ^^*	17/29 (59) [^] , ^^, *, **	0,06 [0,01; 0,32]	<0,001	-
		0/12 (0) ^{^^*}		0,13 [0,00; 1,08]	0,060	-

Grupa badana: konestat alfa w dawce 100 j./kg*, 50 j./kg**. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 4 godziny [^]Badanie C1 1205-01 [26]–[27]. ^{^^}Badanie C1 1304-01 [26], [28]. #Przepisano z publikacji referencyjnej [26].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia [26],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** niepowodzenia leczenia [26].

5.6.1.5. NAWRÓT OBJAWÓW OBRZĘKU

Tabela 38. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [29].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Nawrót objawów obrzęku	[29]	1/31 (3)	4/15 (27)	0,12 [0,02; 0,74]	<0,05	5 [3; 25]

Grupa badana: konestat alfa w dawce. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** nawrotu ataku obrzęku w ciągu 24 godzin; parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że podanie 5 chorym konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich wystąpi nawrót objawów obrzęku w założonym okresie obserwacji [29].

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.6.1.6. KONIECZNOŚĆ ZASTOSOWANIA TERAPII RATUNKOWEJ

Tabela 39. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [29].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej	[29]	4/44 (9)	11/31 (35)	0,29 [0,10; 0,78]	<0,05	4 [3; 13]

Grupa badana: konestat alfa w dawce. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 24 godziny. *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** konieczności zastosowania terapii ratunkowej; parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że podanie 4 chorym zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi konieczność zastosowania terapii ratunkowej w analizowanym okresie obserwacji [29].

5.6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA KONESTATU ALFA W LECZENIU OBJAWOWYM OSTRYCH NAPADÓW DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO (ANG. *HEREDITARY ANGIOEDEMA*; HAE) U OSÓB DOROSŁYCH (Z NIEDOBOREM INHIBITORA C1 ESTERAZY) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO PLACEBO

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa konestatu alfa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych.

Tabela 40. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; populacja bezpieczeństwa [26], [29].

Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Działania niepożądane ogółem (łącznie liczba występujących zdarzeń)	[26]	50 j./kg [^]	6/12	33/29	-	-	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	27/29		-	-	-
Działania niepożądane występujące w ciągu 97 dni od podania	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	18/56 (32)	10/18 (56)	RR=0,58 [0,34; 1,06]	>0,05	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane	[26]	50 j./kg [^]	4/12 (33)	14/29 (48)	RR=0,69 [0,27; 1,49]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	7/29 (24)		RR=0,50 [0,23; 1,02]	>0,05	-
Jakiegokolwiek działania niepożądane występujące w ciągu 72 godzin od podania	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	4/56 (7)	4/18 (22)	RR=0,32 [0,10; 1,10]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[26]	50 j./kg [^]	0/12	3/29 (10)	Peto OR=0,23 [0,02; 0,90]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		RR=0,33 [0,05; 2,19]	>0,05	-
	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	[26]	50 j./kg [^]	2/12 (17)	6/29 (21)	RR=0,81 [0,20; 2,87]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		RR=0,17 [0,03; 0,96]	<0,05	6 [3; 249]
Poważne działania niepożądane	[26]	50 j./kg [^]	0/12	3/29 (10)	Peto OR=0,23 [0,02; 2,90]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		RR=0,33 [0,05; 2,19]	>0,05	-
	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań	[26]	50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
niepożądanych		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		-	-	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	0/18	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe							
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe, ogółem		50 j./kg [^]	0/12	4/29 (14)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	3/29 (10)		RR=0,75 [0,20; 2,77]	>0,05	-
Ból brzucha		50 j./kg [^]	0/12	2/29 (7)	Peto OR=0,24 [0,01; 5,13]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)		RR=0,50 [0,07; 3,64]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (6)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zapalenie jelita grubego		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Biegunka		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Wymioty	[26]	50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		-	-	-
Niestrawność	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Zaburzenia układu nerwowego							

Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zaburzenia układu nerwowego, ogółem	[26]	50 j./kg [^]	0/12	4/29 (14)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	3/29 (10)		RR=0,75 [0,20; 2,77]	>0,05	-
Ból głowy	[26]	50 j./kg [^]	0/12	4/29 (14)	Peto OR=0,22 [0,02; 2,04]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	3/29 (10)		RR=0,75 [0,20; 2,77]	>0,05	-
Procedulany ból głowy	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Zawroty głowy	[26]	50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zakażenia i zapasożycenia							
Zakażenia i zapasożycenia	[26]	50 j./kg [^]	2/12 (17)	1/29 (3)	RR=4,83 [0,67; 34,68]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	2/29 (7)		RR=2,00 [0,27; 14,84]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza moczowego	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Grzybica	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Opryszczka	[26]	50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**	
Zapalenie zatok		50 j./kg^	0/12	0/29	-	-	-	
		100 j./kg^, ^^	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	
Zapalenie migdałków		50 j./kg^	0/12	0/29	-	-	-	
		100 j./kg^, ^^	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	
Ropień zęba		50 j./kg^	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-	
		100 j./kg^, ^^	0/29		-	-	-	
Zakażenie dróg moczowych		50 j./kg^	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-	
		100 j./kg^, ^^	0/29		-	-	-	
Przekrwienie zatok	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-	
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania								
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	[26]	50 j./kg^	1/12 (6)	2/29 (13)	RR=1,21 [0,16; 8,32]	>0,05	-	
		100 j./kg^, ^^	1/29 (3)		RR=0,50 [0,07; 3,64]	>0,05	-	
Ból		50 j./kg^	0/12	2/29 (7)	Peto OR=0,24 [0,01; 5,13]	>0,05	-	
		100 j./kg^, ^^	0/29		Peto OR=0,13 [0,01; 2,14]	>0,05	-	
Pogorszenie ogólnej kondycji organizmu		50 j./kg^	0/12	0/29	-	-	-	
		100 j./kg^, ^^	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia			50 j./kg^	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Przekrwienie błon śluzowych		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29	1/29 (3)	Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
		50 j./kg [^]	0/12		Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Gorączka		50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Uczucie pieczenia skóry	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		50 j./kg [^]	2/12 (17)	1/29 (3)	RR=4,83 [0,67; 34,68]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Rumień		50 j./kg [^]	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		-	-	-
Świąd	[26]	50 j./kg [^]	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		-	-	-
Wysypka rumieniowa		50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Tłuszczak	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Naczynioruchowy nieżyt nosa			0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej							
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	[26]	50 j./kg [^]	1/12 (8)	1/29 (3)	RR=2,42 [0,26; 21,76]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Ból pleców	[29]	50 j./kg [^]	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		-	-	-
Bóle mięśni	[26]	50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		-	-	-
Bóle kończyn	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	[26]	50 j./kg [^]	0/12	2/29 (7)	Peto OR=0,23 [0,01; 513]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		RR=0,50 [0,07; 3,64]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (7)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Przekrwienie błony śluzowej nosa		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-

5.6. Analiza efektywności klinicznej konestatu alfa względem placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esteraazy) – porównanie bezpośrednie



Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zapalenie gardła		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)	0/29	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
		50 j./kg [^]	0/12		-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)	1/29 (3)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
		50 j./kg [^]	0/12		Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
Podrażnienie gardła		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
		50 j./kg [^]	0/12				
Kichanie	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	0/56	1/18 (6)	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]	>0,05	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	2/29 (7)		Peto OR=7,66 [0,47; 125,48]	>0,05	-
Zaburzenia miesiączkowania	[26]	50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Obrzęk moszny		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zaburzenia układu moczowego							
Zaburzenia układu moczowego	[26]	50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Kamienie w przewodzie moczowym		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		-	-	-

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Ostra niewydolność nerek		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne							
Choroby wrodzone, rodzinne lub genetyczne	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy*	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia układu żółciowo - wątrobowego							
Zaburzenia układu żółciowo - wątrobowego	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Kolka żółciowa	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia psychiczne							
Zaburzenia psychiczne, ogółem	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Bezsennaść		50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Interwencje chirurgiczne lub medyczne							
Interwencje chirurgiczne lub medyczne	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Usunięcie kamieni z przewodu moczowego		50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia naczyniowe							
Zaburzenia naczyniowe	[26]	50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Niedociśnienie		50 j./kg [^]	0/12	1/29 (3)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych							
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	[26]	50 j./kg [^]	1/12 (8)	1/29 (3)	RR=2,42 [0,26; 21,76]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	1/29 (3)		RR=1,00 [0,11; 9,32]	>0,05	-
Oznaczenie białka C-reaktywnego		50 j./kg [^]	1/12 (8)	0/29	Peto OR=30,47 [0,41; 2262,75]	>0,05	-
		100 j./kg [^] , ^{^^}	0/29		-	-	-

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńoruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Dawka	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zwiększony hematokryt		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	>0,05	-
Zwiększone stężenie hemoglobiny		50 j./kg [^]	0/12	0/29	-	-	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	1/29 (3)		Peto OR=7,39 [0,15; 372,39]	>0,05	-
Wykonanie badania prostaty		50 j./kg [^]	0/12	1/29 (6)	Peto OR=0,243 [0,003; 18,063]	>0,05	-
		100 j./kg ^{^, ^^}	0/29		Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-
Zwiększone stężenie D-dimeru fibryny	[29]	50 j.kg/ 4200 j.	1/56 (2)	0/18	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]	>0,05	-

Grupa badana: konestat alfa. Grupa kontrolna: placebo. Okres obserwacji: 90 dni [26], 72 godziny lub 97 dni [29]. [^]Badanie C1 1205-01 [26]–[27]. ^{^^}Badanie C1 1304-01 [26], [28]. *Wystąpienie objawów ataku w nowej lokalizacji. #Przepisano z publikacji [26]. **Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **stosowanie konestatu alfa w porównaniu do placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** ciężkich działań niepożądanych; parametr NNT wyniósł 6 co oznacza, że podanie 6 chorym konestatu alfa zamiast placebo spowoduje, że u jednego z nich nie wystąpi ciężkie działanie niepożądane [26]
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - działań niepożądanych występujących w ciągu 97 dni od podania leku, jakichkolwiek działań niepożądanych występujących w ciągu 72 godzin od podania leku [29], jakichkolwiek działań niepożądanych [26], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych działań niepożądanych [26], [29], ciężkich działań niepożądanych [26],
 - zaburzeń żołądkowo jelitowych ogółem [26] (w tym: bólu brzucha [26], bólu górnej części brzucha [26], zapalenia jelita grubego [tylko dawka 100 j./kg] [26], biegunki [tylko dawka 100 j./kg oraz dawka 50 j./kg lub 4200 j.] [26], [29], niestrawności [29],
 - zaburzeń układu nerwowego ogółem [26] (w tym: bólu głowy [26], [29], zawrotów głowy [tylko dawka 100 j./kg] [26],
 - zakażeń i zapasożyceń, zapalenia pęcherza moczowego, grzybicy, opryszczki [tylko dawka 100 j./kg], zapalenia zatok [tylko dawka 100 j./kg], zapalenie migdałków [tylko dawka 100 j./kg], ropnia zęba [tylko dawka 50 j./kg], zakażenia dróg moczowych [tylko dawka 50 j./kg] [26], przekrwienia zatok [29],
 - zaburzeń ogólnych i w miejscu podania [26] (w tym: bólu, obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienia błon śluzowych, gorączki, pogorszenia ogólnej kondycji organizmu [tylko dawka 100 j./kg] [26], uczucia pieczenia skóry [29]),
 - zaburzeń skóry i tkanki podskórnej [26] (w tym: rumienia [tylko dawka 50 j./kg], świądu [tylko dawka 50 j./kg], wysypki rumieniowatej [26], łuszczaka, naczynioruchowego nieżyty nosa [29]),
 - zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej ogółem [26] (w tym: bólu pleców [tylko dawka 50 j./kg] [26], [29], bólu kończyn [29]),
 - zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem [26] (w tym: krwawienia z nosa, podrażnienia gardła, zapalenia gardła [tylko dawka 100 j./kg], przekrwienia błony śluzowej nosa [tylko dawka 100 j./kg] [26], kichania [29]),
 - zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem (tylko dawka 100 j./kg) [26] (w tym: zaburzeń miesiączkowania [tylko dawka 100 j./kg], obrzęku moszny [tylko dawka 100 j./kg]) [26].
 - zaburzeń układu moczowego ogółem (tylko dawka 100 j./kg) [26] (w tym: ostrej niewydolności nerek [tylko dawka 100 j./kg]) [26],
 - chorób wrodzonych, rodzinnych lub genetycznych ogółem (w tym dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego) [26],
 - zaburzeń układu żółciowo – wątrobowego ogółem (w tym: kolki żółciowej) [26],

- zaburzeń psychicznych ogółem (w tym: bezsenności) [26],
- interwencji chirurgicznych lub medycznych (w tym: usunięcia kamieni z przewodu moczowego) [26],
- zaburzeń naczyniowych (w tym: niedociśnienia) [26],
- zaburzeń wyników badań laboratoryjnych ogółem [26] (w tym: wykonania badania prostaty, oznaczenia białka C-reaktywnego [tylko dawka 50 j./kg], zwiększonego hematokrytu [tylko dawka 100 j./kg], zwiększonego stężenia hemoglobiny [tylko dawka 100 j./kg] [26], zwiększonego stężenia D-dimeru fibryny [29]).

W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [26],
- działań niepożądanych prowadzących do zgonu [29],
- zaburzeń żołądkowo jelitowych – zapalenia jelita grubego (tylko dawka 50 j./kg), biegunki (tylko dawka 50 j./kg), wymiotów [26],
- zaburzeń układu nerwowego – zawrotów głowy (tylko dawka 50 j./kg) [26],
- opryszczki (tylko dawka 50 j./kg), zaplenia zatok (tylko dawka 50 j./kg), zapalenie migdałków (tylko dawka 50 j./kg), ropnia zęba (tylko dawka 100 j./kg), zakażenia dróg moczowych (tylko dawka 100 j./kg) [26],
- pogorszenia ogólnej kondycji organizmu (tylko dawka 50 j./kg) [26],
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – rumienia (tylko dawka 100 j./kg), świądu (tylko dawka 100 j./kg) [26],
- zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej – bólu pleców (tylko dawka 100 j./kg), bólów mięśniowych [26],
- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – zapalenie gardła (tylko dawka 50 j./kg), przekrwienia błony śluzowej nosa (tylko dawka 50 j./kg) [26],
- zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem (tylko dawka 50 j./kg) [26] (w tym: zaburzeń miesiączkowania [tylko dawka 50 j./kg], obrzęku moszny [tylko dawka 50 j./kg]) [26],
- zaburzeń układu moczowego ogółem (tylko dawka 50 j./kg) [26] (w tym: ostrej niewydolności nerek [tylko dawka 50 j./kg], kamieni w przewodzie moczowym) [26],
- zaburzeń wyników badań laboratoryjnych – oznaczenia białka C-reaktywnego (tylko dawka 100 j./kg), zwiększonego hematokrytu (tylko dawka 50 j./kg), zwiększonego stężenia hemoglobiny (tylko dawka 50 j./kg) [26].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 23 badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Odnaleziono:

- 3 badania bez grupy kontrolnej stanowiące kontynuacje badań RCT o akronimach FAST-1 [1], [5], [7], [33]–[35], FAST-2 [1], [12], [36], FAST-3 [8] (ang. *open-label extension*),
- 11 badań bez grupy kontrolnej [37], [38], [39], [40]–[42], [43]–[45], [46], [160], [47], [48], [49], [50],
- 9 opisów przypadków [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 1.1). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ikatybantu

Kontynuacje badań z randomizacją

Wyniki trzech otwartych badań klinicznych [1], [5], [7], [12], [33], [34], [35]; [1], [36] i [8], będących kontynuacjami 3 badań z randomizacją o akronimach: FAST-1 [1]–[7], FAST-2 [1], [3], [13], [13] i FAST-3 [8]–[11] włączonych do niniejszego opracowania, potwierdziły skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa ikatybantu podawanego w formie iniekcji podskórnych w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (bez względu na jego lokalizację) u dorosłych pacjentów z deficytem inhibitora C1 esterazy.

W zakresie oceny skuteczności klinicznej wykazano, że podczas kolejnych ataków obrzęku stosowanie ikatybantu skraca czas do wystąpienia poprawy (mediana czasu niezbędnego do wystąpienia co najmniej 30% redukcji nasilenia objawów obrzęku w kolejnych atakach wyniosła 1–2 godzin, a w przypadku redukcji nasilenia objawów o co najmniej 90% – 10 godzin) [1], [7]. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie badaniem będącym kontynuacją badania o akronimie FAST-1 wahała się pomiędzy 72,7% a 90,9%. Analiza wyników 26 pacjentów, u których wystąpiły napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jedynie w obrębie krtani wskazała na szybką poprawę w zakresie złagodzenia istniejących objawów lub braku pogorszenia objawów

w przypadku większości (84%) napadów już po 4 godzinach od podania ikatybantu (mediana czasu do wystąpienia poprawy objawów obrzęku: 0,3–1,2 godziny) [33]. W referencji [34] przeprowadzono analizę skuteczności ikatybantu w subpopulacji pacjentów ze zdiagnozowanymi napadami dziedzicznych obrzęków naczynioruchowych w umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia. Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w tej grupie pacjentów wyniósł $40,4 \pm 35,3$ minuty. Również wyniki dotyczące nasilenia bólu brzucha ocenianego w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS) uległy istotnej poprawie (redukcji) w ciągu pierwszej godziny od zastosowania leczenia w porównaniu do stanu początkowego ($p < 0,001$) [34]. W badaniu, które jest kontynuacją badania klinicznego o akronimie FAST-3, mediana czasu do wystąpienia 50% redukcji objawów obrzęku wyniosła 2 godziny, natomiast czas trwania napadu mierzony od zastosowania ikatybantu do całkowitego ustąpienia symptomów wyniósł 6 godzin [8]. W kontynuacjach badań z randomizacją o akronimach FAST-1, FAST-2 oraz FAST-3 nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; przejściowe reakcje w miejscu podania wystąpiły u większości pacjentów, jednak żaden z nich nie zrezygnował z udziału w badaniu. **Podsumowując, wyniki otwartych faz badań klinicznych są zgodne z wynikami raportowanymi w badaniach z randomizacją i stanowią potwierdzenie efektywności klinicznej ikatybantu podawanego wielokrotnie w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego.**

Badania bez grupy kontrolnej

W badaniach o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej [37]–[50] również wykazano skuteczność kliniczną ikatybantu stosowanego w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Istotne z punktu widzenia pacjenta są zwłaszcza wyniki badań [38], [43]–[45], [46], [47], [49], [50], które potwierdzają skuteczność kliniczną ikatybantu podawanego samodzielnie przez chorego w postaci iniekcji podskórnej bez konieczności hospitalizacji, a także wyniki badania [40]–[42]. Zidentyfikowano badanie [41], które porównywało bezpośrednio wyniki badania FAST-3 (badanie kliniczne) i badania [40] (rzeczywista praktyka kliniczna). Wyniki tego badania również potwierdziły wyniki uzyskane w badaniach z randomizacją. Co ważne w badaniu [38] nie stwierdzono również zwiększonej liczby działań niepożądanych wynikających z faktu, iż pacjenci nie zostali przewiezieni do szpitala podczas rozpoczęcia napadu, a sam lek został im podany w warunkach domowych. Dodatkowo w badaniach [43]–[45], [47] także nie obserwowano żadnych poważnych lub zagrażających życiu działań niepożądanych. Możliwość podawania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu a wpłynęła na poprawę jakości życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych. W badaniu [39] wykazano 97% procentową redukcję czasu trwania napadu obrzęku naczynioruchowego po zastosowaniu ikatybantu.

Opisy przypadków

Włączone do niniejszego opracowania opisy przypadków [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59] również zawierają dane potwierdzające skuteczność kliniczną ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Na podstawie informacji zawartych w publikacji [51] wykazano, iż w trakcie 3 lat obserwacji skuteczność leku nie uległa zmianie, zatem ikatybant może być stosowany w terapii długoterminowej bez konieczności modyfikacji dawkowania. Wnioski te zostały potwierdzone wynikami przedstawionymi w opracowaniu [52], w którym 2 pacjentki w wyniku postępującego braku efektów długoterminowej terapii koncentratem C1-INH zrezygnowały z tej formy leczenia na rzecz ikatybantu podawanego podskórnie każdorazowo podczas wystąpienia napadu obrzęku. Zmiana terapii poskutkowała zmniejszeniem częstości występowania obrzęków [52]. W opracowaniu [53] przedstawiono wyniki potwierdzające skuteczność stosowania ikatybantu w dawce 30 mg w terapii objawowej ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III. Wnioski podobne do tych, które uzyskano w badania klinicznym bez grupy kontrolnej [38] wysuwają również autorzy opracowania [55], będącego opisem przypadku 59-letniego pacjenta, który doświadczył 38 napadów obrzęków w różnych lokalizacjach w ciągu 13 miesięcy. Chory otrzymywał ikatybant w przypadku wystąpienia ataku obrzęku. Autorzy opracowania [55] stwierdzili, iż już sama forma leku w iniekcji podskórnej do samodzielnego podawania w znacznym stopniu wpływa na poprawę jakości życia pacjentów, którzy nie muszą zgłaszać się ani przebywać na oddziale szpitalnym, a także zastosowanie ikatybantu przyczynia się do ustąpienia oznak ataku obrzęku. W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa ikatybantu, dane z referencji [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59] wykazały, że stosowanie ikatybantu nie wiązało się z występowaniem jakichkolwiek ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jedyne dyskomfort zgłaszany przez pacjentów poddanych terapii ocenianym lekiem dotyczył działań niepożądanych występujących w miejscu iniekcji, takich jak: ból, zaczerwienienie, świąd czy uczucie pieczenia skóry. Wymienione działania niepożądane cechowały się łagodnym stopniem nasilenia i ustąpiły samoistnie maksymalnie w ciągu kilku godzin po wykonaniu iniekcji, bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii.

Podsumowując, stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg istotnie klinicznie skraca czas trwania ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych pacjentów (z niedoborem inhibitora C1 esterazy), a możliwość samodzielnego podania leku w postaci iniekcji podskórnej wpływa na poprawę jakości życia chorych. Ikatybant jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym, a jedyne działania niepożądane występujące w miejscu iniekcji cechują się łagodnym stopniem nasilenia i nie wymagają stosowania dodatkowej terapii.

Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy

Otwarte badanie kliniczne o akronimie I.M.P.A.C.T.2 [23], [60]–[69], będące kontynuacją badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] włączonego do niniejszego opracowania

wykazało, że stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy podczas kolejnych ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku we wszystkich lokalizacjach, a także zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania dodatkowych dawek leku w celu odpowiedniej kontroli objawów ataku. Poważne działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem oraz przypadki rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych były również rzadko obserwowane. Zatem, wyniki otwartego badania I.M.P.A.C.T.2 są zgodne z wynikami raportowanymi w badaniach z randomizacją [14]–[23] oraz [24]–[25] i stanowią potwierdzenie skuteczności wielokrotnego podawania koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego występującego w różnych lokalizacjach, w tym również obrzęków krtaniowych stanowiących niejednokrotnie stan zagrożenia życia. Ponadto, podawanie koncentratu inhibitora C1 esterazy okazało się być dobrze tolerowane przez pacjentów, również w długim okresie leczenia.

Badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania konestatu alfa

Otwarte badania kliniczne [70], [71], [72] będące kontynuacją badań z randomizacją o akronimach C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32] włączonych do niniejszego opracowania wykazały, że stosowanie konestatu alfa skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku, a także zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania dodatkowych dawek leku. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należał ból głowy i zapalenie nosogardła. Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne do umiarkowanego nasilenie. Konestat alfa okazał się dobrze tolerowany, nie odnotowano żadnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu lub działań niepożądanych prowadzących do zgonu. Dodatkowo wyniki badania bez grupy kontrolnej [73] również potwierdziły wcześniejsze obserwacje z badań z randomizacją i otwartych badań będących kontynuacją badań RCT. Zatem, wyniki faz otwartych badań z randomizacją oraz wyniki badania bez grupy kontrolnej są zgodne z wynikami otrzymanymi w badaniach z randomizacją o akronimach C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32] i stanowią potwierdzenie skuteczności wielokrotnego podawania konestatu alfa w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego w różnych lokalizacjach, w tym również obrzęków krtaniowych stanowiących niejednokrotnie stan zagrożenia życia. Dodatkowo konestat alfa charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w długim okresie leczenia.

Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności

Podsumowując, wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności są zgodne z wynikami raportowanymi w badaniach z randomizacją i stanowią potwierdzenie efektywności klinicznej podawania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Krótko- i długoterminowe obserwacje potwierdzają także dobrą tolerancję

i akceptowalny profil bezpieczeństwa ikatybantu. Dodatkowo wyniki badań o niższej wiarygodności dotyczących komparatorów – technologii opcjonalnych (koncentratu inhibitora C1 esterazy i konestatu alfa) są również zgodnie z wynikami przedstawionymi w badaniach z randomizacją i stanowią potwierdzenie ich efektywności klinicznej i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ikatybantu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa ikatybantu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr[®] [77]

W badaniach II i III fazy oceniano zastosowanie różnych dawek ikatybantu u 1 304 osób. W dwóch badaniach II fazy sześćdziesięciu trzech pacjentów przyjmowało ikatybant w ramach leczenia napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego w fazie kontrolowanej. Ponadto, stu dwudziestu sześciu chorych było leczonych w fazie otwartej ww. badań. U pacjentów leczonych za pomocą ikatybantu wystąpiły: reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia (podrażnienie skóry, obrzęk, ból, świąd, rumień, uczucie pieczenia). Powyższe reakcje miały charakter przemijający i nie wymagały zastosowania dodatkowych interwencji.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występującej działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego Firazyr®. Ze względu na małą liczbę chorych zakwalifikowanych do badania, każde działanie niepożądane, które uznano jako niezbyt częste odnotowano jedynie u jednego pacjenta.

Tabela 41. Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu ikatybantu w badaniach klinicznych III fazy [77].

Układ narządowy	Działania niepożądane		
	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100, <1/10)	Niezbyt częste (≥1/1000, <1/100)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE)*	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	Nudności, wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (charakteryzujące się podrażnieniem skóry, obrzękiem, bólem, świądem, rumieniem, uczuciem pieczenia)	-	Astenia, uczucie zmęczenia, gorączka
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	Półpasiec, zapalenie gardła
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	Stłuczenia
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie aktywności fosfokinazy keratynowej we krwi, wydłużenie czasu protrombinowego	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Hiperurykemia, hiperglikemia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	Skurcz mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	-	Zawroty głowy, bóle głowy	-
Zaburzenia nerek i układu moczowego	-	-	Białkomocz
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	Astma, kaszel, zablokowany nos
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka, świąd, rumień	Uogólniona pokrzywka
Zaburzenia naczyniowe	-	-	Uderzenia gorąca

*napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) zgłaszano działania niepożądane, jednak na podstawie częstości występowania można uznać, że większość z nich stanowiły napady nawracające i niezwiązane z stosowaniem produktu leczniczego

Firazyr®.

Dodatkowo w przeprowadzonym otwartym badaniu klinicznym potwierdzono, iż profil bezpieczeństwa ikatybantu wstrzykiwanego samodzielnie jest podobny do profilu bezpieczeństwa ikatybantu podawanego przez personel medyczny.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Firazyr® [78]

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (obserwowanych u więcej niż 1 na 10 pacjentów) po zastosowaniu produktu leczniczego Firazyr® zaliczono: rumień (zaczerwienienie), opuchliznę, pieczenie, swędzenie, ból w miejscu wstrzyknięcia. Produkt leczniczy Firazyr® (ikatybant) nie powinien być podawany osobom, u których może dojść do wystąpienia nadwrażliwości (alergia) na ikatybant lub którykolwiek składnik preparatu.

Raporty FDA [79]

W raporcie FDA z 2011 roku najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu produktu leczniczego Firazyr® były: reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia, które wystąpiły u większości pacjentów (97%). Do innych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu tego preparatu u więcej niż 1% pacjentów zaliczono: gorączkę, wzrost stężenia transaminaz, zawroty głowy oraz wysypkę.

Bezpieczeństwo ikatybantu oceniono w trzech badaniach klinicznych, w których 233 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Firazyr® w dawce 30 mg (n=113), placebo (n=75) lub komparator (n=38). W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące działań niepożądanych (obserwowane u więcej niż 1% pacjentów i u większego odsetka osób w grupie przyjmującej produkt leczniczy Firazyr® niż placebo) pochodzące z dwóch badań klinicznych z grupą kontrolną, w których 77 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Firazyr® w dawce 30 mg podskórnie, a 75 pacjentów stosowało placebo.

Tabela 42. Działania niepożądane obserwowane u więcej niż 1% pacjentów z ostrym napadem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego i wyższym wskaźnikiem w grupie przyjmującej produkt leczniczy Firazyr® w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w badaniach klinicznym z grupą kontrolną^a [79].

Układ narządowy	Produkt leczniczy Firazyr®	Placebo
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku		
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku^b	75/77 (97%)	25/75 (33%)
Gorączka	3/77 (4%)	0/75 (0%)
Badania diagnostyczne		
Wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych	3/77 (4%)	0/75 (0%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	2/77 (3%)	1/75 (1%)

a – działania niepożądane, które wystąpiły w ciągu 14 dni od podania leku.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



b – zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, hipestezja w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie wzrostu ciśnienia w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia.

W trzecim badaniu klinicznym trzydziestu pięciu pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Firazyr® w dawce 30 mg, a trzydziestu kolejnych otrzymało placebo. Częstość występowania i charakter działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Firazyr® była podobna jak w przypadku działań niepożądanych przedstawionych w tabeli powyżej.

We wszystkich trzech badaniach klinicznych pacjenci zostali włączeni do fazy przedłużonej. Chorzy byli leczeni za pomocą produktu leczniczego Firazyr® w dawce 30 mg i mogli otrzymywać do 3 dawek preparatu podawanych co najmniej 6 godzin po wystąpieniu każdego ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Charakter i częstość działań niepożądanych była podobna jak w przypadku omówionych wcześniej badań RCT. Do innych działań niepożądanych występujących po iniekcji ikatybantu zaliczono: wysypkę, nudności, ból głowy.

Ponadto, w przedłużonej fazie jednego z badań RCT oceniono bezpieczeństwo podawania produktu leczniczego Firazyr® samodzielnie przez pacjentów lub przez personel medyczny. Charakter i częstość występowania działań niepożądanych była podobna w przypadku pacjentów stosujących lek samodzielnie jak i korzystających z pomocy personelu medycznego [79].

Łącznie u 4 pacjentów wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko leкови ikatybant był pozytywny. U trzech z tych chorych wyniki kolejnych testów na obecność przeciwciał były negatywne. Nie zaobserwowano wystąpienia żadnych reakcji nadwrażliwości po zastosowaniu produktu leczniczego Firazyr®. Nie zauważono także zależności pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciwko ikatybantowi, a skutecznością tego leku [79].

Obserwacje z badań postmarketingowych były zbieżne z oceną profilu bezpieczeństwa ikatybantu przedstawioną w badaniach klinicznych.

URPL, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu ikatybantu.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA IKATYBANTU

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ikatybantu włączono również wyniki badania z randomizacją o akronimie FAST-2, opisanego w referencjach [1], [2], [3], [12], [13] (referencja pełnotekstowa [2] wraz z załącznikiem [3], dane dostarczone przez Zamawiającego [1], [12] oraz dane z rejestru badań klinicznych [13]). Ze względu na drobne różnice między wynikami zawartymi w pełnotekstowych publikacjach oraz danych z rejestru badań klinicznych, opierano się głównie na danych z publikacji pełnotekstowych, które stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych. Badanie to nie zostało uwzględnione w zasadniczej części analizy ponieważ kwas traneksamowy podawany w grupie kontrolnej nie stanowi odpowiedniego komparatora dla ikatybantu w ramach niniejszej analizy klinicznej (szczegóły, patrz rozdz. 14.4.1).

Badanie o akronimie FAST-2 [1], [2], [3], [12], [13] było międzynarodowym, podwójnie zamaskowanym badaniem z randomizacją, przeprowadzonym w grupach równoległych. Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub typu II z obecnymi atakami obrzęku naczynioruchowego w obrębie skóry całego ciała, a w szczególności w obrębie brzucha lub krtani (nasilenie ataków określane być musiało jako średnie, ostre lub bardzo ostre; objawy musiały dotyczyć skóry lub okolic brzucha); pacjenci musieli być zdolni do podjęcia leczenia do 6 godzin od momentu określenia ataku jako średnio nasilony. W badaniu pacjenci zostali przydzieleni do dwóch grup:

- grupy badanej, w której podawano ikatybant w dawce 30 mg w formie iniekcji plus doustnie placebo kwasu traneksamowego (N=36),
- grupy kontrolnej, w której podawano doustnie kwas traneksamowy w dawce 3 g/dobę przez 2 dni (w dniu 1.: dawka inicjująca, oraz następne po upływie, odpowiednio: 6 oraz 12 godzin; w dniu 2.: trzy kolejne dawki w odstępach 6–8 godzinnych) plus placebo ikatybantu w formie iniekcji (N=38).

W badaniu nie określono okresu leczenia oraz okresu obserwacji (podkreślono jedynie, że obserwacja trwała do czasu, gdy lekarz uznał, że pacjent może wrócić do normalnych obowiązków). Ocena profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ITT definiowanej jako całkowita liczba pacjentów, którzy przyjęli badany preparat.

W tabeli poniżej przedstawiono ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych analizowanych w badaniu o akronimie FAST-2.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej ikatybantem w dawce 30 mg w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej kwas traneksamowy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja ITT) [1], [2], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek działanie niepożądane**	30 mg	[1]	████████	████████	████████	████████	-
Co najmniej 1 działanie niepożądane		[2], [3]	19/36 (52,80)	16/38 (42,10)	RR=1,25 [0,77; 2,06]	>0,05	-
Działanie niepożądane związane z leczeniem^		[1], [2]	5/36 (13,89)	4/38 (10,53)	RR=1,32 [0,42; 4,26]	>0,05	-
Poważne działanie niepożądane^^		[2]	4/36 (11,00)	1/38 (3,00)	RR=4,22 [0,67; 27,46]	>0,05	-
Działanie niepożądane w miejscu iniekcji		[1], [2]	35/36 (97,22)	10/38 (26,32)	RR=3,69 [2,30; 6,51]	<0,05	NNH=2 [2; 2]
Anemia		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Powiększenie węzłów chłonnych		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Ból brzucha		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Biegunka		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Wymioty		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Astenia		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Uczucie gorąca		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Ból		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Gorączka		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zakażenie pęcherza sna skóry		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zakażenie krętkami Borrelia		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zapalenie oskrzeli		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza moczowego		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Próchnica zębów		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Nieżyt żołądka i jelit		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Grypa		[3]	1/36 (2,80)	1/38 (2,60)	RR=1,06 [0,11; 9,89]	>0,05	-

Analizowany parametr kliniczny	Dawka	Referencja	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zapalenie nosogardła		[3]	2/36 (5,60)	3/38 (7,90)	RR=0,70 [0,15; 3,35]	>0,05	-
Grzybica paznokci		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Zapalenie gardła		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Zapalenie zatok		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Kandydoza pochwy		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Upadek		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Zwichnięcie stawu		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Skaleczenie skóry		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Zranienia		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Krew w moczu		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Obecność białych krwinek w moczu		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Dna moczanowa (artretyzm)		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Ból w klatce piersiowej		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Torbiel szczękowa		[3]	1/36 (2,80)	0/38 (0,00)	Peto OR=7,81 [0,16; 394,22]	>0,05	-
Ból głowy		[3]	2/36 (5,60)	2/38 (5,30)	RR=1,06 [0,19; 5,75]	>0,05	-
Zgon w związku z wystąpieniem działania niepożądanego		[1]	████████	████████	████████████████	████	-
Nagły zgon sercowy		[3]	0/36 (0,00)	1/38 (2,60)	Peto OR=0,14 [0,00; 7,20]	>0,05	-
Ciężkie działanie niepożądane		[1]	████████	████████	████████████████	████	-
Ciężkie działanie niepożądane związane z leczeniem		[1]	████████	████████	████████████████	████	-

Grupa badana: ikatybant. Grupa kontrolna: kwas traneksamowy. Okres obserwacji brak danych – obserwacja trwała w okresie leczenia ataku obrzęku aż do czasu, gdy lekarz uznał, że pacjent może wrócić do normalnych obowiązków. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup wynik obliczano za pomocą Peto OR. *obliczono na podstawie dostępnych danych. **poza działaniami niepożądanymi w miejscu iniekcji. ^działania niepożądane występujące w grupie ikatybantu: ból brzucha, nudności, pogorszenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – u jednego pacjenta; zmęczenie – u jednego pacjenta; pogorszenie ataków ostrego obrzęku naczynioruchowego – u jednego pacjenta; reakcje w miejscu iniekcji, 2 przypadki wysypki – u jednego

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



pacjenta; reakcje w miejscu iniekcji – u jednego pacjenta. ^^działania niepożądane występujące w grupie ikatybantu: nieżyt żołądka i jelit oraz przełom naciśnieniowy – u jednego pacjenta; krtaniowy atak obrzęku naczynioruchowego – u jednego pacjenta; brzuszny atak obrzęku naczynioruchowego – u jednego pacjenta; kamica żółciowa – u jednego pacjenta; krtaniowy atak obrzęku naczynioruchowego wymagający intubacji pacjenta – u jednego pacjenta; żadne z raportowanych poważnych działań niepożądanych nie zostało uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że pomiędzy zastosowaniem ikatybantu w dawce 30 mg, a podaniem kwasu traneksamowego w dawce 3 g/dobę przez 2 kolejne dni nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych (za wyjątkiem reakcji w miejscu iniekcji), co najmniej jednego działania niepożądanego, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, a także ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak: anemia, powiększenie węzłów chłonnych, ból brzucha, biegunka, wymioty, astenia, uczucie gorąca, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból, gorączka, zakażenie pęcherza skórniego, zakażenie krętkami *Borrelia*, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, próchnica zębów, niezżyt żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, grypa, zapalenie nosogardzieli, grzybica paznokci, zapalenie gardła, zapalenie zatok, kandydoza pochwy, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, upadek, zwichnięcie stawu, skaleczenia skóry, zranienia, krew w moczu, obecność białych krwinek w moczu, dna moczanowa (artretyzm), ból w klatce piersiowej, torbiel szczękowa, ból głowy, zgon w związku z wystąpieniem działania niepożądanego, nagły zgon sercowy, ciężkie działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem.

Zastosowanie ikatybantu w dawce 30 mg okazało się istotnie statystycznie mniej bezpieczne ($p < 0,05$) od podanie kwasu traneksamowego w zakresie ryzyka wystąpienia:

- działań niepożądanych w miejscu iniekcji; parametr NNH wyniósł 2 co oznacza, że podanie 2 osobom ikatybantu zamiast kwasu traneksamowego spowoduje u jednej osoby wystąpienie działań niepożądanych w miejscu iniekcji [3].

Należy podkreślić, że w obu analizowanych grupach nie odnotowano żadnych przypadków wystąpienia: poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, tkliwości w nadbrzuszu, niestrawności, nudności, zmęczenia, hipotermii, objawów grypopodobnych, obrzęku w miejscu podania, podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia, ostrego zapalenia zatok, wirusowego zapalenia żołądka i jelit, zapalenia górnych dróg oddechowych, wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginowej, wzrostu stężenia bilirubiny, wzrostu stężenia kinazy kreatyninowej, nieprawidłowości w testach wątrobowych, zawrotów głowy, migreny, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia (tj.: zatkany nos, ból gardła i krtani, podrażnienie gardła, zaburzenia strun głosowych), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (tj.: zapalenie skóry rąk, świąd, wysypka), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, zgonu w związku z wystąpieniem działania niepożądanego związanego z leczeniem.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA IKATYBANTU

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa [1]–[3], [12], [13], [77]–[79] potwierdziła, że ikatybant jest dobrze tolerowany przez pacjentów. W przeprowadzonych badaniach II i III fazy oceniano zastosowanie różnych dawek ikatybantu łącznie u 1 304 osób [77].

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (obserwowanych u więcej niż 1 na 10 pacjentów) zaliczono: rumień (zaczerwienienie), opuchliznę, pieczenie, swędzenie, ból w miejscu wstrzyknięcia [78]. **Obserwowane działania niepożądane miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie wymagały zastosowania dodatkowej terapii [77], [78].** Nie zauważono także zależności pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciwko ikatybantowi, a skutecznością tego leku [79].

W badaniach nie raportowano klinicznie istotnych działań niepożądanych, zmian w funkcjach życiowych, ani wynikach badań laboratoryjnych [1]–[3], [12], [13], [77]–[79]. Dodatkowo **potwierdzono, iż profil bezpieczeństwa ikatybantu pozostaje stały, niezależnie od tego czy preparat jest wstrzykiwany samodzielnie przez pacjentów czy jest podawany przez personel medyczny [77], [79].**

Analiza profilu bezpieczeństwa ikatybantu przeprowadzona na podstawie wyników badania o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13] wykazała, że zastosowanie ikatybantu w dawce 30 mg charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do profilu kwasu traneksamowego. Jedynym działaniem niepożądany raportowanym istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej ikatybant były działania niepożądane w miejscu iniekcji (RR=3,69 [95%CI: 2,30; 6,51], $p<0,05$). Warto również podkreślić, że w żadnej z analizowanych grup nie wystąpiły m.in. takie działania niepożądane jak: poważne działania niepożądane związane z leczeniem, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia: działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, zgonu w związku z wystąpieniem działania niepożądanego związanego z leczeniem.

W dodatkowych bazach danych (URPL, *Health Canada*, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*®) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant).

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 25 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Odnaleziono:

- 11 przeglądów systematycznych [80], [81]–[82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91],
- 9 raportów HTA (EMA [92], FDA [93], [94], AWMSG [95], [96], SMC [97], NHSC [98], CADTH [99], TGA [100]),
- 5 analiz zbiorczych [101], [102], [103], [104], [105].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Autorzy niniejszej analizy, podobnie jak autorzy opracowań (badań) wtórnych [80]–[105] nie odnaleźli badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie ikatybantu z innym aktywnym komparatorem (technologią opcjonalną rozważaną w ramach niniejszego opracowania - koncentratem inhibitora C1 esterazy, konestatem alfa) w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [80], [81]–[82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105] i dotyczące oceny efektywności klinicznej ikatybantu oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnej) w porównaniu z placebo (w przypadku ikatybantu uwzględniono również badanie porównujące jego efektywność kliniczną względem kwasu traneksamowego – badanie to zostało ostatecznie włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa leku).

Przedstawione w opracowaniach (badaniach) wtórnych wyniki badań klinicznych II i III fazy potwierdzają skuteczność kliniczną ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



naczynioruchowego. **Stosowanie ikatybantu wpływa na szybsze ustąpienie objawów napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego** w porównaniu do placebo oraz kwasu traneksamowego [92], [95]–[96], [97]. **Efektywność kliniczna ikatybantu została również potwierdzona niezależnie od nasilenia i częstości ataków obrzęku** w analizowanym wskazaniu, w zakresie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku, zmniejszenia nasilenia objawów ataku oraz ustąpienia trudności w przełykaniu i zmiany głosu w obrzękach krtaniowych [101]–[105].

W analizowanych publikacjach podkreślono że **najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu ikatybantu są reakcje w miejscu wstrzyknięcia** (zaczerwienienia, rumień, obrzęk, uczucie ciepła, pieczenie, ból) [92], [95]–[96], [97], [99], [100]. **Powyższe działania niepożądane miały charakter łagodny lub/i umiarkowany i ustępowały relatywnie szybko** [92], [95]–[96], [97], [99], [100]. Ponadto, w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa **nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem** [92].

Badania wykazały, że **zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego jest również skuteczne**, ponieważ poprawa stanu zdrowia pacjentów następuje w ciągu 30–60 minut, a ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku jest porównywalne do placebo. Dodatkowo nie wykazano wystąpienia zakażenia wirusowego w ciągu 20 lat leczenia pacjentów przy zastosowaniu koncentratu inhibitora C1 esterazy. Preparat zalecany jest w terapii doraźnej ostrych napadów obrzęku, jak również w profilaktyce zarówno krótko-, jak i długoterminowej dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego oraz w subpopulacjach kobiet w ciąży lub karmiących. Należy zaznaczyć, że brak jest aktualnie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania konestatu alfa czy ikatybantu u kobiet w ciąży [80], [81]–[82].

W analizowanych opracowaniach (badaniach) wtórnych zwraca się również uwagę na konieczność przeprowadzenia badań typu *head-to-head* tj. porównujących ikatybant z innymi aktywnymi komparatorami dla tego wskazania, aby móc w sposób wiarygodny ocenić ich względną efektywność. [87].

Pomimo **braku bezpośrednich porównań: ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy lub ikatybantu i konestatu alfa**, stosowanie w badaniach zbliżonych punktów końcowych umożliwia wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności klinicznej [85].

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że włączenie do terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nowoczesnych leków (inhibitorów C1 esterazy – rekombinowanego [konestat alfa] i pochodzącego z ludzkiego osocza, inhibitorów bradykininy – **ikatybant** i inhibitorów kalikreiny – ekalantyd) poprawiło skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo w porównaniu do preparatów starszej generacji, takich jak: świeżo mrożone osocze, antyfibrynolityki, androgeny [83], [84], [85]. Wszystkie ww. nowoczesne leki zarejestrowane we wskazaniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego i są dobrze tolerowane. Przypuszcza się, że nowoczesne leki, w tym ikatybant zastąpią „starsze” preparaty takie jak: świeżo mrożone osocze oraz leki przeciwfibrynolityczne [148].

Podsumowując, ikatybant (oraz jego komparatory – technologie opcjonalne: koncentrat inhibitora C1 esterazy i konestat alfa) **jest skuteczny w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, niezależnie od umiejscowienia obrzęku oraz częstości jego występowania. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.**

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr[®]) w porównaniu do wybranego komparatora – koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr[®] (ikatybant) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR).

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy **jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza – białka C1** [182], [183], zatem jest to schorzenie przewlekłe, o charakterze nawracającym. **Napady pojawiają się w różnych odstępach czasu i mogą być wywoływane przez różne czynniki, takie jak: stres, zabiegi stomatologiczne lub medyczne, infekcje, stosowane leki** [182], [183]. Głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym są śmiertelne napady obrzęku krtani [183], [184], [185]. **Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeniami oddychania szacuje się na 15–33%** [186], [187]. **Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy sprzyja również występowaniu schorzeń współistniejących takich jak np.: depresja, zaburzenia lękowe, a częste przyjmowanie leków przeciwbólowych**

w ostrych atakach obrzęku może prowadzić do uzależnienia. Choroba istotnie ogranicza także jakość życia chorych, **ponieważ napady wpływają na nieobecność w pracy lub szkole, są bolesne i szpecące, wymagają pilnej interwencji farmakologicznej oraz częstych wizyt u lekarza [187], [188], [189]. Ponadto, stosunkowo duża częstość hospitalizacji wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi [187], [189].** Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy stanowi zatem poważny problem zdrowotny i społeczny. Z powyższych względów konieczne jest wprowadzenie i udostępnienie leków, które umożliwiłyby pacjentom skuteczne zwalczanie objawów choroby, czyli szybką redukcję symptomów ataku obrzęku, zanim osiągną one większe nasilenie, przy równocześnie najmniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych wynikających z zastosowanego leczenia.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy spowodowany jest brakiem inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowym funkcjonowaniem, co prowadzi do niekontrolowanej aktywacji układów: dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy i w konsekwencji do pojawienia się charakterystycznych objawów choroby: obrzęków w obrębie skóry, bólów brzucha oraz ostrych obrzęków górnych dróg oddechowych [183]. Ponadto, w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego bradykinina, która powoduje zapalenie i opuchliznę występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych [77]. **Ikatybant (substancja czynna produktu leczniczego Firazyr®)** jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny dekapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych [77]. **Ikatybant blokuje receptory, do których zwykle przyłącza się bradykinina, przez co hamuje jej działanie, przyczyniając się do ustąpienia objawów choroby** (hipotonii, rozszerzania naczyń krwionośnych i odruchowej tachykardii, niweluje również obrzęki krtani) [39], [78], [140]. Jego podanie w pojedynczej dawce przyczynia się również w większości przypadków do ustąpienia napadów.

Postępowanie z pacjentem, u którego rozpoznano dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, ma na celu przed wszystkim zapobieganie występowaniu objawów, a w przypadku wystąpienia ostrych ataków obrzęku – leczenie dostosowane do nasilenia tych objawów [183]. Właściwa terapia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowalnia rozwój i nasilenie ostrych napadów oraz zmniejsza ich liczbę [190]. Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego zależy od jego lokalizacji i nasilenia objawów, a obecnie w terapii stosowane są: inhibitor C1 esterazy, antagoniści receptorów B2 bradykininy (**ikatybant**) lub inhibitora kalikreiny (ekalantyd), dodatkowo podawane są również leki starszej generacji: świeżo mrożone osocze, leki anabolizujące i antyfibrynolityki [191], [192], [193], [194]. Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (stosowanie ikatybantu) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang.

hereditary angioedema; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, zarejestrowane wskazania dla leków oraz zalecenia światowych grup ekspertów [195], [196], [197]. Z powyższych względów jako potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Firazyr[®] wykluczono leki niezarejestrowane w Polsce [inhibitor C1 esterazy (ludzki) (Cetor[®]); inhibitor kalikreiny - ekalantyd (Kalbitor[®]); stanozolol (Winstrol[®])] oraz leki niezarejestrowane do stosowania w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [danazol (Danazol[®]); kwas traneksamowy (Exacyl[®])]. Ostatecznie na komparatory odpowiednie dla ikatybantu nie wybrano również: świeżo mrożonego osocza (ze względu na sporadyczne zastosowanie oraz mniejszą skuteczność w terapii napadów obrzęku w przebiegu analizowanego schorzenia [195], [196]), nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy – produkt leczniczy Cinryze[®] (ponieważ produkty te dopuszczono do obrotu na terenie Unii Europejskiej dopiero w czerwcu 2011 roku; ze względu na stosunkowo niedawne pojawienie się nie ma żadnych danych o ich stosowaniu w codziennej praktyce klinicznej, co potwierdzono opinią eksperta, Pani Profesor Obtulowicz z Katedry Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie [197]). Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN), *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCI) oraz *Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology* (SSACI) obok ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr[®]) w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego rekomendowane jest zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert[®] P) i konestatu alfa (produkt leczniczy Ruconest[®]) [195], [196], [198]. **Podsumowując, jako komparatory (technologie opcjonalne) dla ikatybantu wybrano koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert[®] P) oraz konestat alfa (Ruconest[®])** ze względu na: istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, międzynarodowe rekomendacje, ukierunkowane wskazania rejestracyjne leków i ich sposób podawania .

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa, podwójnie zamaskowane badania z randomizacją, typu *superiority*: badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] i badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11], w których porównywano stosowanie ikatybantu względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób dorosłych w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym wywoływanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Ponadto, zidentyfikowano również jedno, podwójnie zamaskowane badanie z randomizacją, typu *superiority*: badanie o akronimie FAST-2 opisane w referencjach [1]–[3], [12], [13], w którym oceniano efekty kliniczne ikatybantu względem kwasu traneksamowego w analizowanym wskazaniu (badanie ostatecznie uwzględniono tylko w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ikatybantu). Powyższe badania według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). **W skali GRADE ich metodyka została oceniona wysoko, a w skali Jadad badania uzyskały 2–3 punkty.** Dwa badania dotyczące wybranego komparatora (technologiej opcjonalnej: koncentrat inhibitora C1 esterazy) uwzględnione

w niniejszej analizie, również były badaniami z randomizacją (podtyp IIA), ocenionymi wysoko w skali GRADE, a w skali *Jadad* uzyskały 3–4 punktów [14]–[23], [24]–[25]. Trzy badania dotyczące drugiego komparatora tj. konestatu alfa, uwzględnione w niniejszej analizie były badaniami z randomizacją (podtyp IIA), ocenionymi wysoko w skali GRADE, a w skali *Jadad* uzyskały 2–3 punkty [26]–[27], [26], [28], [29]–[32].

W badaniach klinicznych dotyczących ikatybantu analizowana populacja obejmowała pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy, głównie rasy białej, u których chorobę zdiagnozowano w oparciu o poziom inhibitora C1 esterazy nieprzekraczający 50% prawidłowego stężenia [1]–[7], [8]–[11]. W obu badaniach klinicznych stanowiących podstawę niniejszej analizy klinicznej (badania o akronimach FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11]) uczestniczyli chorzy z atakami obrzęku we wszystkich lokalizacjach, z obrzękami wynoszącymi co najmniej 30 mm przy zastosowaniu wizualnej skali analogowej (VAS), a mediana liczby ataków mieściła się w przedziale 12–17 ataków w ciągu 6 miesięcy w przypadku badania o akronimie FAST-1, natomiast średnia liczba ataków u chorych w badaniu FAST-3 wynosiła 0,7–7,3 w ciągu 6 miesięcy, a czas od wystąpienia ataku do włączenia chorego do badania nie przekraczał 6 godzin. Ograniczeniem reprezentatywności populacji jest wykluczenie z badań osób z atakami krtaniowymi w przypadku badania o akronimie FAST-1 oraz pacjentów z ciężkimi atakami krtaniowymi w przypadku badania o akronimie FAST-3. **Podsumowując, badana populacja odpowiada docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania ikatybantu, a jej reprezentatywność oceniono wysoko, co pozwala na odniesienie wyników uzyskanych w niniejszej analizie klinicznej na szerszą grupę chorych.** W badaniach oceniających efektywność kliniczną wybranych komparatorów tj. koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz konestatu alfa, reprezentatywność populacji pacjentów również została oceniona wysoko [14]–[23], [24]–[25], [26]–[27], [26], [28], [29]–[32]. Również i w tym przypadku ograniczeniem reprezentatywności populacji jest wykluczenie z badania [14]–[23] pacjentów z groźnymi obrzękami w obrębie górnych dróg oddechowych.

Należy podkreślić, że w żadnym z uwzględnionych badań klinicznych (z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności) nie kwalifikowano chorych z ostrymi, zagrażającymi życiu atakami obrzęku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. **Ze względów etycznych nie ma możliwości przeprowadzenia badania klinicznego w takiej grupie chorych, dlatego jedynym sposobem oceny skuteczności klinicznej ikatybantu w ww. subpopulacji jest ekstrapolowanie wyników leczenia obserwowanych w grupie pacjentów z obrzękami niezagrażającymi życiu.**

W uwzględnionych badaniach klinicznych podawano ikatybant w dawce 30 mg (dawka zarejestrowana do stosowania w analizowanym wskazaniu [77]) czyli zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Firazyr® [77]. **Zatem, reprezentatywność interwencji wnioskowanej również była wysoka ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki leku.** W przypadku wybranego komparatora - koncentratu inhibitora C1 esterazy w uwzględnionych badaniach klinicznych podawano zarówno dawkę zgodną z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Berinert® P tj. **20 j./kg** masy ciała oraz dawki niezarejestrowane w analizowanym wskazaniu: 10 j./kg i 25 j./kg masy ciała [176]. Z kolei w przypadku drugiego komparatora – konestatu alfa, stosowano dwie dawki **50 j./kg** (dawka zarejestrowana do stosowania w analizowanym wskazaniu [177]) **oraz 100 j./kg masy ciała**, w jednorazowej dawce po wystąpieniu ostrego ataku obrzęku, czyli zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w Charakterystyce Produktu Leczniczego [177].

W badaniach oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, i których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej [16]), takie jak: czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia tj. czas do zmniejszenia nasilenia objawów ataku, czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, zmiany stopnia nasilenia symptomów ataku po określonych interwałach czasowych, odpowiedź na zastosowanie leczenia, konieczność zastosowania terapii ratunkowej. Natomiast, w ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia, m.in.: poszczególnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych lub ciężkich działań niepożądanych, rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Dotychczas przeprowadzono jedynie badania kliniczne porównujące ikatybant z placebo (badania o akronimach FAST-1 oraz FAST-3) oraz kwasem traneksamowym (badanie o akronimie FAST-2). Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących ikatybant z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub konestatem alfa rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez jedyny możliwy, wspólny komparator – placebo (w ramach przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących zastosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa z kwasem traneksamowym w analizowanym wskazaniu). Jednak, z powodu zbyt dużych różnic dotyczących metodyki poszczególnych badań klinicznych (w odniesieniu m.in. do: wyjściowej charakterystyki populacji – wieku chorych, stopnia nasilenia ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienia obrzęku, wyjściowego poziomu inhibitora C1 esterazy oraz analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, okresów obserwacji czy oceny

stopnia wiarygodności badań na podstawie skali Jadad; patrz Aneks rozdz. 0) zrezygnowano z wykonania porównania pośredniego, ponieważ jego wyniki byłyby mało wiarygodne ze względu na istotne różnice w rozłożeniu czynników prognostycznych w analizowanych grupach chorych. Z tych samych względów nie przeprowadzono metaanalizy sieciowej, porównującej ikatybant z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub konestatem alfa, ponieważ porównanie takie obejmuje ograniczenia związane ze standardową metaanalizą oraz porównaniem pośrednim, dlatego jej wykonanie ma uzasadnienie przy większej liczbie badań porównujących efektywność kliniczną poszczególnych leków i przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów o zbliżonych charakterystykach.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną (ikatybant), a wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi: koncentrat inhibitora C1 esterazy, Berinert® P; konestat alfa, Ruconest®), które mają miejsce w niniejszej analizie klinicznej założono, że przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako zestawienie danych z odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166]. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranej technologii opcjonalnej zostało przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

Ostatecznie w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono metaanalizy wyników pochodzących z badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną ikatybantu względem placebo (badania o akronimie FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11]) ze względu na różnice: w charakterystyce populacji pacjentów (umiejscowienie obrzęków, typ obrzęków włączonych do badania), analizowanych punktach końcowych lub ich definicji, okresie obserwacji, ocenie wiarygodności badań w skali Jadad (szczegóły, patrz Aneks rozdział 14.5.1). Również przeprowadzenie metaanalizy wyników badań zidentyfikowanych dla komparatorów: koncentratu inhibitora C1 esterazy [14]–[23], [24]–[25] i konestatu alfa [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] nie było możliwe (szczegóły patrz Aneks rozdział 14.5.1).

Z powodu zbyt dużych różnic dotyczących metodyki poszczególnych badań klinicznych porównujących ikatybant z placebo oraz wybrane komparatory (technologie opcjonalne) z placebo (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4) zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego czy metaanalizy sieciowej, ponieważ ich wyniki byłyby mało wiarygodne ze względu na istotne różnice w rozłożeniu czynników prognostycznych w analizowanych grupach chorych.

Przeprowadzone analizy wykazały, że stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem

naczynioruchowym (wywoływanym niedoborem inhibitora C1 esterazy) jest: istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od placebo w zakresie: mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta (po 5 i 14 dniach obserwacji), mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku (po 14 dniach obserwacji), mediany czasu do wystąpienia pierwszych symptomów poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta oraz badacza (po 5 i 14 dniach obserwacji), mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku (po 14 dniach obserwacji), średniej redukcji intensywności objawów ataku obrzęku (po 4 i 12 godzinach obserwacji), konieczności zastosowania terapii ratunkowej (po 12 i 48 godzinach obserwacji, przed wystąpieniem objawów poprawy oraz po 5 dniach obserwacji), mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta oraz badacza (w po 14 dniach obserwacji), mediany czasu do wystąpienia pierwszych znamion poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: obrzęku skóry (po 5 dniach obserwacji), bólu skóry (po 5 i 14 dniach obserwacji), bólu brzucha (po 14 dniach obserwacji).

Pomiędzy stosowaniem ikatybantu oraz placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie: mediany czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta (po 5 dniach obserwacji), mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku (po 5 dniach obserwacji), odpowiedzi na leczenie (po 4 godzinach obserwacji), mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: bólu brzucha (po 5 dniach obserwacji), mediany czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów w zależności od nasilenia objawów ataku obrzęku (umiarkowany, ostry, bardzo ostry) po 5 dniach obserwacji [1]–[7], [8]–[11].

W przypadku wystąpienia ostrego ataku obrzęku u pacjenta z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym głównym celem jest zastosowanie skutecznego leczenia, ponieważ właściwa terapia spowalnia rozwój i nasilenie ostrych napadów, zmniejsza ryzyko nawrotu obrzęku lub wystąpienia kolejnego oraz ma także na celu poprawę jakości życia chorego [183], [190]. Zatem, w oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badań klinicznych o akronimach FAST-1 i FAST-3 można uznać, że cel ten został osiągnięty u większości pacjentów leczonych ikatybantem.

Wyniki i wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy i potwierdzają skuteczność leczenia za pomocą ikatybantu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy), zarówno w oparciu o wyniki pojedynczych badań omówionych w opracowaniach [80]–[100], jak i ich zagregowanych wyników [101]–[105]. Ponadto, efektywność kliniczna

ikatybantu została potwierdzona niezależnie od nasilenia i częstości ataków obrzęku w analizowanym wskazaniu, w zakresie czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku, zmniejszenia nasilenia objawów ataku oraz ustąpienia trudności w przełykaniu i zmiany głosu w obrzękach krtaniowych [101]–[105].

W przypadku analizy surogatów zastosowano dwie skale oceny zmian intensywności obrzęku tj. wizualną skalę analogową – VAS, wykorzystaną przez samych pacjentów oraz 8-stopniową skalę intensywności obrzęku wykorzystaną przez badaczy. Powyższy, subiektywny sposób oceny zmian nasilenia objawów stanowi jednocześnie ograniczenie wiarygodności uzyskanych wyników. Należy jednak podkreślić, że jest to powszechnie stosowana metoda pomiaru intensywności obrzęku [85]. Ograniczeniem metodyki badań, jak i uzyskanych wyników, są nie tylko subiektywne sposoby pomiaru skuteczności leku, ale również niewielka populacja pacjentów uwzględnionych w badaniach. Ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ **dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób ultraradkich występujących z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 000 osób w populacji polskiej** [180], [181]. Do maja 2012 rok w Polsce zdiagnozowanych i leczonych było 232 chorych (w tym 219 objawowych i 13 bezobjawowych przypadków) w wieku 4–85 lat (dane uzyskane w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym, Panią prof. Obtulowicz). Na podstawie danych dostępnych na stronie Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym wynika, że w Polsce rejestrowanych jest ponad 240 przypadków, w tym 52 przypadków dzieci i młodzieży do 18. roku życia z ponad 100 rodzin (dane na rok 2012) [192]. Według Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym, rzeczywista liczba chorych w Polsce może mieścić się w przedziale 800–4 000, niemniej ze względu na brak dokładnych badań epidemiologicznych, oszacowanie liczby osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym jest utrudnione [192].

Ikatybant podawany w dawce 30 mg w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) okazał się równie bezpieczny jak placebo ($p > 0,05$) w odniesieniu do oceny ryzyka wystąpienia większości działań niepożądanych raportowanych w badaniach o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11]. Dodatkowo, w przypadku oceny ryzyka ciężkich działań niepożądanych występujących po 16 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [8], [10] ikatybant okazał się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bezpieczniejszy niż podanie placebo, co wynikało z faktu, iż jako odrębne działania niepożądane kwalifikowano pogorszenie (przy braku wcześniejszej poprawy) lub nawrót (wstępna poprawa, a następnie pogorszenie) objawów ataku obrzęku. Z kolei w przypadku działań niepożądanych w miejscu podania występujących po 24 tygodniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-1 [1], [2], [3] oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowe raportowanych po 16 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [8]

podanie ikatybantu okazało się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej bezpieczne od podania placebo. Należy również podkreślić, że **nie odnotowano m.in. wystąpienia żadnego przypadku poważnych działań niepożądanych związanych z badanym lekiem, rezygnacji z udziału w badaniu czy działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu** po 16 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11], jak i po 24 tygodniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7].

Wyniki i wnioski Autorów opracowań wtórnych (badań wtórnych) są zgodne z wynikami niniejszej analizy i potwierdzają skuteczność ikatybantu w leczeniu objawów ostrego napadu **dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego**, co przedstawiono zarówno w ramach oceny pojedynczych badań klinicznych [80]–[100], jak i w oparciu o ich zagregowane wyniki [101]–[105]. Wykazano, że stosowanie ikatybantu pozwala na szybsze ustąpienie objawów napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do placebo oraz kwasu traneksamowego [92], [95]–[96], [97]. **W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.** Stosowanie ikatybantu nie wpłynęło również na wystąpienie zaburzeń immunologicznych, jak również nie przedstawiono wystarczających danych w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń kardiologicznych (np. dusznicy) po zastosowaniu ikatybantu [199]. **Podsumowując, analizowany preparat cechuje się dobrym i porównywalnym do placebo profilem bezpieczeństwa. Ponadto, częstość występowania działań niepożądanych w wyniku zastosowania ikatybantu w realnej praktyce klinicznej może być jeszcze mniejsza, dzięki dostosowaniu dawki preparatu do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta.**

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o dane z publikacji [1]–[3], [12], [13], [77]–[79] potwierdziła, że stosowanie ikatybantu jest bezpieczne dla pacjentów. W badaniach II i III fazy przeprowadzonych na grupie 1 304 chorych (w tym 63 pacjentów w badaniach II fazy przyjmowało ikatybant w fazie kontrolowanej badań, natomiast 126 chorych uczestniczyło w fazie rozszerzonej ww. badań [77]). Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie [77], [78], a do najczęściej raportowanych należały: rumień (zaczerwienienie), opuchlizna, pieczenie, swędzenie, ból w miejscu wstrzyknięcia [78]. Ponadto, **nie wykazano zależności pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciwko ikatybantowi, a jego skutecznością [79].** **Potwierdzono również, iż profil bezpieczeństwa ikatybantu wstrzykiwanego samodzielnie jest podobny do profilu bezpieczeństwa ikatybantu podawanego pacjentowi przez personel medyczny [77], [79].** Dodatkowo, analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania o akronimie FAST-2 [1]–[3],

[12], [13] wykazała, że **zastosowanie ikatybantu w dawce 30 mg charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do profilu bezpieczeństwa kwasu traneksamowego.**

W praktyce klinicznej dawka preparatu ustalana jest bardziej elastycznie niż w badaniach klinicznych tj. zgodnie ze stopniem odpowiedzi na leczenie poszczególnych pacjentów oraz w zależności od nasilenia i lokalizacji ataku obrzęku. **Ze względu na duże różnice w przebiegu i nasileniu choroby, leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego powinno być zindywidualizowane i opierać się na ścisłej współpracy między lekarzem i pacjentem** [190]. Z tego powodu wyniki skuteczności klinicznej uzyskane na podstawie badań z randomizacją mogą się nieco różnić od tych, których mogą oczekiwać pacjenci i lekarze. **Do warunków realnej praktyki klinicznej bardziej zbliżone są wyniki otwartych faz badań klinicznych** o akronimach FAST-1, FAST-2, FAST-2 opisane odpowiednio w referencjach [1], [5], [7], [12], [33], [34], [35]; [1], [36] oraz [8], w których pacjenci biorący w nich udział poddani zostali dalszemu leczeniu ikatybantem. **Na ich podstawie można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie preparatu jest skuteczne i bezpieczne dla chorych**, ponieważ w badaniach wykazano, że podczas kolejnych ataków obrzęku stosowanie ikatybantu skraca czas do wystąpienia poprawy (mediana czasu do wystąpienia co najmniej 30% redukcji nasilenia objawów obrzęku w kolejnych atakach wyniosła 1–2 godzin, a w przypadku redukcji o co najmniej 90% – 10 godzin [1], [7]). Ponadto, częstość występowania odpowiedzi na leczenie np. w kontynuacji badania o akronimie FAST-1 wahała się pomiędzy 72,7% a 90,9%. W kontynuacjach badań z randomizacją o akronimach FAST-1, FAST-2 oraz FAST-3 nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; przejściowe reakcje w miejscu podania wystąpiły u większości pacjentów, jednak żaden z nich nie zrezygnował z udziału w badaniu. **Podsumowując, wyniki otwartych faz badań klinicznych są zgodne z wynikami otrzymanymi w badaniach z randomizacją i stanowią potwierdzenie efektywności klinicznej wielokrotnego podawania ikatybantu w leczeniu kolejnych napadów obrzęku naczynioruchowego w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.**

W badaniach o niższej wiarygodności przeprowadzonych bez grupy kontrolnej [37]–[50] również wykazano efektywność kliniczną stosowania ikatybantu w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Istotne z punktu widzenia pacjenta są zwłaszcza wyniki badań [38], [43]–[45], [46], [47], [49], [50], które potwierdzają skuteczność kliniczną ikatybantu poprzez samo iniekcję bez konieczności hospitalizacji. **Możliwość podawania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.** Zidentyfikowano badanie [41], które porównywało bezpośrednio wyniki badania FAST-3 (badanie kliniczne) i badania [40] (rzeczywista praktyka kliniczna). Badanie to również potwierdziło uzyskane wyniki w badaniach

z randomizacją. Wykazano, że stosowanie ikatybantu w rzeczywistej praktyce jest skuteczniejsze niż wskazujące na to wyniki badań z randomizacją (badanie o akronimie FAST-3). Należy jednak zaznaczyć, że analiza porównawcza badania o akronimie FAST-3 i badania rzeczywistej praktyki [40] charakteryzuje pewne ograniczenie, które nie pozwala w sposób bezpośredni porównać wyniki. Badania te różnią się między sobą przede wszystkim zastosowaną metodologią (badanie z randomizacją vs badanie obserwacyjne), a także różnymi definicjami i ocenianymi punktami końcowymi. Dodatkowo Autorzy podkreślają, że w obu badaniach włączono różne wartości skrajne dla ocenianych punktów końcowych, co mogło może wpływać na rozrzut uzyskanych wyników. Również włączone do niniejszego opracowania opisy przypadków [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59] zawierają dane potwierdzające skuteczność kliniczną stosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Zatem, **wyniki uzyskane w trakcie długotrwałego stosowania ikatybantu w dawce 30 mg wykazują, że skutecznie zmniejsza on czas trwania ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych pacjentów (z niedoborem inhibitora C1 esterazy), a forma podania w postaci iniekcji podskórnej wpływa na poprawę jakości życia. Ikatybant jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym, a jedyne działania niepożądane związane z miejscem iniekcji cechują się łagodnym stopniem nasilenia i nie wymagają stosowania dodatkowej terapii.**

Aktualnie (listopad 2014 rok) brak jest polskich wytycznych leczenia farmakologicznego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Canadian Hereditary Angioedema Network* (CHAEN) w 2010 roku [195], [196], australijskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) z 2010 roku [198], hiszpańskie wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema*) z 2011 roku [80], [81], *US Hereditary Angioedema Association* (HAEA) z 2012 roku [200], *Hereditary Angioedema International Working Group* (HAWK) z roku 2014 [201], a także *World Allergy Organization* (WAO) z roku 2012 [202] zalecają podawanie ikatybantu (antagonisty receptora bradykininy typu 2; produkt leczniczy Firazyr[®]), koncentratu inhibitora C1 esterazy (produkt leczniczy Berinert[®] P) oraz konestatu alfa (Ruconest[®]) w terapii ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Ikatybant jest także rekomendowany do stosowania w warunkach domowych ze względu na łatwy sposób podawania [203]. Ponadto, światowe agencje oceny technologii medycznych: australijska PBAC (2012) [204], francuska HAS (2012)[205], szkocka SMC (2012) [206], walijska AWMSG (2012) [207] oraz kanadyjska CADTH (2014) [208] wydały pozytywne opinie w sprawie finansowania produktu leczniczego Firazyr[®] (ikatybant) ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Warto również podkreślić, że **ikatybant – produkt leczniczy Firazyr® uzyskał status leku sierocego [209] i jest stosowany w leczeniu choroby, którą klasyfikuje się jako ultrarzadką**, ze względu na to, że liczba chorych cierpiących na obrzęk naczynioruchowy jest niska.

Z powyższych względów, w celu umożliwienia zestawienia wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa wszystkich trzech substancji aktywnych względem placebo, zdecydowano się na zaprezentowanie wyników bezpośredniego porównania ikatybantu z placebo w oparciu o wyniki badań klinicznych o akronimach: FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11] oddzielnie oraz wyników bezpośredniego porównania koncentratu inhibitora C1 esterazy z placebo – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] i badanie [24]–[25] – również oddzielnie oraz bezpośredniego porównania konestatu alfa z placebo – badanie o akronimie C1 1204-01 [26]–[27], badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28], badanie o akronimie C1 1310 [29]–[32]. **Koncentrat inhibitora C1 esterazy [14]–[23], [24]–[25] oraz konestat alfa [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] okazały się istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w analizowanym wskazaniu oraz równie bezpieczne jak placebo w zakresie raportowanych działań niepożądanych.**

Pomimo **braku bezpośrednich porównań: ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa**, stosowanie w badaniach zbliżonych punktów końcowych umożliwia wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności klinicznej [85]. **Wyniki badań klinicznych wskazują, że włączenie do terapii osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nowych leków, takich jak: inhibitor bradykininy – ikatybant czy inhibitor C1 esterazy – rekombinowany (konestat alfa) lub ludzki (koncentrat inhibitora C1 esterazy pozyskiwany z ludzkiego osocza) istotnie poprawiło skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo w porównaniu do leków starszej generacji**, takich jak: świeżo mrożone osocze, antyfibrynolityki lub androgeny [83], [84], [85], [210], [211].

Należy wspomnieć, że **stosowanie zarówno ikatybantu, jak i koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz konestatu alfa wiąże się z występowaniem pewnych specyficznych dla każdego z nich działań niepożądanych**. Ikatybant działając hamująco na produkcję bradykininy, może upośledzać wazodylatację, co z kolei może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi i mieć istotne znaczenie u pacjentów z chorobami naczyniowymi [77]. Z kolei, stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy pozyskiwanego z ludzkiego osocza wiąże się z potencjalnym ryzykiem przeniesienia zakażenia wirusowego. Jednak, w ramach dotychczasowych badań nie raportowano takich przypadków [176]. Stosowanie konestatu alfa może wiązać się z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej na antygeny królicze obecne w śladowych ilościach w preparacie [177]. Stosowanie ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 esterazy i konestatu alfa wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt w miejscu podania [77], [176].

Każda choroba, zwłaszcza o charakterze przewlekłym, oddziałuje negatywnie na jakość życia pacjentów. Ma to również znaczenie w przypadku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, ponieważ napady pojawiają się w różnych odstępach czasu i mogą być indukowane różnymi czynnikami, jak: stres, zabiegi stomatologiczne lub medyczne, infekcje, stosowane leki [182], [183]. Ponadto, umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeniami oddychania jest szacowana na 15–33% [183], [184], [185], [186], [187]. Częste napady wiążą się z nieobecnością w pracy lub szkole, wymagają pilnego leczenia oraz wizyt u lekarza; obrzęki brzucha związane są zwykle z silnym bólem, z kolei, obrzęki twarzy mogą być szpecące [187], [188], [189]. Stosunkowo duża liczba hospitalizacji wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi [187], [189]. Napady obrzęku naczynioruchowego zwykle unieruchamiają pacjentów na 20–100 dni rocznie, w zależności od nasilenia ataków, ich częstotliwości i czasu trwania [188]. W badaniu prowadzonym w Stanach Zjednoczonych w trakcie 2 lat (2006–2007 rok) odnotowano 5 040 wizyt związanych z wystąpieniem ostrego obrzęku u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, 3 096 wizyt zakończyło się hospitalizacją chorych, 3 pacjentów (0,1%) zmarło [187]. Wszystkie te czynniki sprzyjają występowaniu schorzeń współistniejących jak np. depresja, zaburzenia lękowe; szacuje się, że około 42,5% pacjentów wykazuje co najmniej łagodne objawy depresji, dodatkowo częste przyjmowanie leków przeciwbólowych w ostrych atakach choroby może prowadzić do uzależnienia [188]. **Ze względu na tak istotny wpływ choroby na jakość życia chorych, szybkie i skuteczne redukcję zmniejszenie/ ustąpienie objawów ataku obrzęku, zanim osiągną one większe nasilenia i staną się groźne dla zdrowia, a nawet życia pacjenta, ma niewątpliwie priorytetowe znaczenie w leczeniu analizowanego schorzenia.**

Podsumowując, brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących ikatybant z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) tj. koncentratem inhibitora C1 esterazy oraz konestatem alfa, a także brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego, utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych. **Wyniki badań z randomizacją wskazują, że ikatybant jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób dorosłych w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywoływanym niedoborem inhibitora C1 esterazy), niezależnie od umiejscowienia obrzęków oraz częstości ich występowania. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wyniki badań (z randomizacją i o niższej wiarygodności) potwierdzają dobrą tolerancję ikatybantu, również w długim okresie leczenia** (w badaniach nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ani rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; lek nie wywoływał również nieprzewidywanych działań niepożądanych). Ponadto, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji wnioskowanej prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce klinicznej tj. w stopniu

porównywalnym do wyników z badań klinicznych, jest duże. Zatem, **ikatybant (Firazyr®) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (wywoływanym niedoborem inhibitora C1 esterazy), a korzyści kliniczne, wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Ograniczenia analizy:

- I. Brak możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ikatybantu z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy i konestatem alfa w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób dorosłych w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywoływanym niedoborem inhibitora C1 esterazy).
- II. Brak możliwości wiarygodnego porównania pośredniego, jak również wykonania metaanalizy sieciowej w zakresie oceny efektywności klinicznej ikatybantu względem koncentratu inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa w wyżej wymienionym wskazaniu (duża heterogenność metodyki odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej).
- III. Przedstawienie wyników porównania ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1 esterazy i konestatu alfa z placebo nie pozwala na rzetelne wnioskowanie o różnicach w efektywności klinicznej analizowanych preparatów (wyniki poszczególnych porównań analizowano oddzielnie). Przeprowadzenie porównania – zestawienia danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo) jest jednak postępowaniem zgodnym z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166], w przypadku sytuacji braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania bezpośredniego i pośredniego.

- IV. Wyniki analizy są oparte na kilku badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 50 osób w ramieniu). Postępowanie takie może się niekorzystnie odbić na poziomie obliczeń statystycznych i w efekcie może doprowadzić do niepełnego lub zafałszowanego wnioskowania z otrzymanych danych. Ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ **dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest zaliczany do chorób ultraradkich występujących z częstością nie większą niż 1 przypadek na 50 000 osób w populacji polskiej** [180], [181].
- V. Wyniki analizy nie pozwalają na wnioskowanie odnośnie efektywności ikatybantu w leczeniu ataków obrzęku zagrażających życiu, ponieważ pacjentów z takimi obrzękami nie włączono do badań. Ze względów etycznych nie ma możliwości przeprowadzenia badania klinicznego w takiej grupie chorych, dlatego jedynym sposobem oceny skuteczności klinicznej ikatybantu w ww. subpopulacji jest ekstrapolowanie wyników leczenia obserwowanych w grupie pacjentów z obrzękami niezagrażającymi życiu.

Należy podkreślić, że powyższe ograniczenia są konsekwencją tego, że **ikatybant jest relatywne nowym lekiem, stosowanym w chorobie klasyfikowanej jako ultraradka**.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

- I. Wszystkie odnalezione badania kliniczne dotyczące porównania ikatybantu lub koncentratu inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa z placebo prowadzone były na niewielkich grupach pacjentów (poniżej 50 pacjentów w jednym ramieniu). Ograniczenie to jest jednak spowodowane niewielką liczbą chorych cierpiących z powodu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.
- II. Zróżnicowane definicje punktów końcowych w poszczególnych badaniach nie pozwalają na porównanie wyników badań.
- III. Badania z zastosowaniem ikatybantu dotyczą podawania leku u pacjentów z obrzękami w określonych lokalizacjach, w jednym badaniu wykluczono pacjentów z epizodami obrzęku krtaniowego stanowiącego stan potencjalnego zagrożenia życia [1]–[7], a w drugim badaniu [8]–[11] uwzględniono pacjentów z obrzękiem krtaniowym o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, a wykluczono chorych z obrzękiem krtaniowym o ciężkim przebiegu. W badaniu [14]–[23] z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy włączono tylko chorych z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtaniowy).

- IV. Z badań wykluczono pacjentów z obrzękami zagrażającymi życiu, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów w leczeniu takich obrzęków.
- V. Z badań porównujących konestat alfa z placebo wykluczono pacjentów ze znaną lub prawdopodobną alergią na antygeny królicze, leki, pokarm i białka, co nie pozwala na wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu w określonych subpopulacjach pacjentów,
- VI. Analizowane punkty końcowe oceniane były w większości przez samych pacjentów w oparciu o subiektywne odczucia z wykorzystaniem m.in. wizualnej skali analogowej lub skali intensywności obrzęku, jednak ww. subiektywne skale oceny stosowane były we wszystkich badaniach, które były podwójnie zamaskowane, zatem ewentualny błąd dotyczył w równym stopniu obydwu ramion badawczych.
- VII. W badaniu [24]–[25] stosowano ograniczoną randomizację blokową, a w badaniach: [1]–[7], [8]–[11] ograniczoną randomizację z uwzględnieniem metody minimalizacji, a w badaniu [29]–[32] zastosowano stratyfikację.
- VIII. W publikacjach dotyczących badań: [8]–[11], [14]–[23], [26]–[27] nie podano sposobu zamaskowania próby.
- IX. Wyniki podano dla:
- populacji ITT w badaniach: [1]–[7] (skuteczność i bezpieczeństwo), [8]–[11] (skuteczność), [14]–[23] (skuteczność), [24]–[25] (skuteczność), [26]–[27] (skuteczność), [26], [28] (skuteczność), [29]–[32] (skuteczność),
 - populacji PPA w badaniach: [8]–[11] (bezpieczeństwo), [14]–[23] (bezpieczeństwo), [24]–[25] (skuteczność i bezpieczeństwo).
- X. W badaniach stosowano testy nieparametryczne, np. test logarytmiczny rang, test Fishera, które cechuje słabsza moc wnioskowania.
- XI. W badaniach [1]–[7], [8]–[11] wyniki dotyczące skuteczności ikatybantu względem placebo oraz w badaniach [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] wyniki dotyczące skuteczności konestatu alfa względem placebo w odniesieniu części punktów końcowych przedstawiono w formie logarytmu naturalnego hazardu względnego, ponieważ do obliczeń dostępne były jedynie mediany i przedziały ufności lub rozstęp kwartylny, a ze względu na brak rozkładu normalnego danych nie można było obliczyć na ich podstawie wartości średniej i SD potrzebnych do obliczenia parametru WMD.

- XII. Okresy obserwacji w badaniach były relatywnie krótkie, co jednak wiązało się ze specyfiką doraźnej terapii i schorzenia w odniesieniu do:
- skuteczności klinicznej: 24 godziny w badaniach [14]–[23], [24]–[25], [29]–[32], 48 godzin w badaniach [26]–[27], [26], [28], 5 dni w badaniu [1]–[7], 14 dni w badaniu [8]–[11],
 - profilu bezpieczeństwa: 9 dni (w przypadku zakażeń wirusowych 12 tygodni) w badaniu [14]–[23] (wyniki podano po 4 godzinach), 24 tygodnie w badaniach [1]–[7], [8]–[11] (wyniki podano po 16 dniach), 24 godziny (w przypadku zakażeń wirusowych 12 tygodni) w badaniu [24]–[25], 90 dni w badaniach [26]–[27], [26], [28], 72 godziny i 97 dni [29]–[32].
- XIII. Badania różniły się kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów:
- oceną ostrości ataku: ≥ 30 mm w badaniach [1]–[7], [8]–[11], ≥ 50 mm w badaniach [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] mierzone za pomocą wizualnej skali analogowej, nie podano w badaniach [14]–[23], [24]–[25],
 - stężeniem inhibitora C1 esterazy: $< 50\%$ poziomu normy w badaniach [1]–[7], [8]–[11], [26]–[27], [26], [28], [29]–[32] lub $< 30\%$ poziomu normy w badaniu [24]–[25], nie podano w badaniu [14]–[23],
 - wiekami: ≥ 6 lat w badaniu [14]–[23], ≥ 7 lat w badaniu [24]–[25], ≥ 12 lat w badaniu [26]–[27], ≥ 13 lat w badaniu [29]–[32], ≥ 16 lat w badaniu [26], [28], ≥ 18 lat w badaniach [1]–[7], [8]–[11],
 - zasem, który upłynął od wystąpienia objawów ataku obrzęku i włączeniem pacjentów do badania: do 5 godzin w badaniach [24]–[25], [26]–[27], [26], [28], [29]–[32], do 6 godzin w badaniach [1]–[7], [8]–[11].
- XIV. Badania dotyczące zastosowania konestatu alfa (badanie o akronimie C1 1205-01 i C1 1304-01) były badaniami równoległymi opisanymi w ramach jednej referencji [26]. Należy zaznaczyć, że w ramach ww. publikacji większość wyników dotyczących zastosowania dawki 100 j./kg została przedstawiona łącznie dla badania C1 1205-01 oraz C1 1304-01. Analogicznie, część wyników raportowanych w grupach kontrolnych otrzymujących placebo, zarówno w badaniu C1 1205-01 (dwie dawki leku badanego) jak i badaniu C1 1304-01 (jedna dawka leku badanego), również została przedstawiona łącznie. W przedstawionej analizie wyniki dla dawki 100 j./kg pochodzą z badań C1 1205-01 i C1 1304-01, natomiast dawka 50 j./kg była analizowana jedynie w badaniu C1 1205-01.
- XV. Badania różniły się uzyskaną punktacją w skali *Jadad*:
- 2 punkty: badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11], C1 1310 [29]–[32],
 - 3 punkty: badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7], Kunschak i wsp. [24]–[25], C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28],

c. 4 punkty: badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23].

XVI. Wszystkie badania uwzględnione w analizie były badaniami typu *superiority* porównującymi interwencję wnioskowaną oraz wybrane komparatory względem placebo.

Pomimo powyższych ograniczeń, oceniono wiarygodność wyników poszczególnych porównań bezpośrednich jako średnią, ze względu na właściwą metodykę badań (randomizację i zamaskowanie), niwelujących nieco powyższe ograniczenia oraz średnią ocenę tych badań w skali *Jadad* (co najmniej 2–4 punkty) i wysoką ocenę w skali GRADE. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia licznych działań niepożądanych, w tym ciężkich, poważnych i związanych z zastosowanym leczeniem. Należy również podkreślić, że część z powyższych ograniczeń wynika z faktu, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest chorobą rzadką, a nie ze słabości metodyki samych badań.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących ikatybant z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi): koncentratem inhibitora C1 esterazy, konestatem alfa, a także brak homogeniczności odnalezionych badaniach klinicznych z placebo (jedyne możliwe wspólne komparatory), utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).

B. **Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania ikatybantu z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub konestatem alfa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy);** lek (ikatybant) dotychczas testowano w badaniach klinicznych jedynie względem placebo lub kwasu traneksamowego, stąd brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane substancje. **Porównanie pośrednie ikatybantu z koncentratem inhibitora C1 esterazy lub konestatu alfa poprzez wspólny komparator (placebo) również nie było możliwe,** ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych wystarczająco homogenicznych względem

siebie. W związku z powyższym **zdecydowano o przeprowadzeniu porównania** (przedstawienia odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej): **ikatybantu z placebo** (porównanie bezpośrednie: badania o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11]) **oraz wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych) z placebo** (porównanie bezpośrednie: badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] oraz badanie [24]–[25]: badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32]) **w analizowanym wskazaniu**. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego lub pośredniego porównania badań klinicznych należy przedstawić odrębne badania kliniczne odnoszące się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych, bez ilościowych wskaźników różnic [166]. Ponadto, w niniejszej analizie postanowiono również uwzględnić wyniki badania klinicznego dotyczącego bezpośredniego porównania ikatybantu względem kwasu traneksamowego – badanie o akronimie FAST-2 [1]–[3], [13]. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że kwas traneksamowy nie jest komparatorem dla ikatybantu w ramach niniejszej analizy klinicznej, zatem wyniki tego badania zostały uwzględnione jedynie w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

c. Stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg (*zarejestrowana dawka leku [77]*) w porównaniu do placebo (podawanego w grupie kontrolnej) w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) jest:

- a. **istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) w zakresie takich punktów końcowych jak:** mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta po 5 dniach obserwacji [2], [3] po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], [7], po 14 dniach obserwacji [8], [10]; oraz w ocenie badacza po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5]) po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku po 14 dniach obserwacji [8], [10]; średnia redukcja intensywności objawów ataku obrzęku po 4 godzinach obserwacji oraz po 12 godzinach obserwacji [3], [7]; konieczność zastosowania terapii ratunkowej po 12 godzinach obserwacji [2], [5], po 48 godzinach obserwacji [2], przed wystąpieniem objawów poprawy [8], po 5 dniach obserwacji [8]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w 8-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie pacjenta po 14 dniach obserwacji [8], [10] oraz w ocenie badacza po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: obrzęku skóry po 5 dniach obserwacji [1], [3], po 14 dniach

obserwacji [8], [10], bólu skóry po 5 dniach obserwacji [1], [3], po 14 dniach obserwacji [8], [10], bólu brzucha po 14 dniach obserwacji [8], [10]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia [3];

- b. **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie takich punktów końcowych jak:** mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta po 5 dniach obserwacji [1], [2], [5], [7]; mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku po 5 dniach obserwacji [2], [7]; odpowiedź na leczenie po 4 godzinach obserwacji [2], [5]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku: bólu brzucha po 5 dniach obserwacji [1], [3]; mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od nasilenia: umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki po 5 dniach obserwacji [3].

- D. W zakresie profilu bezpieczeństwa ikatybant podawany w dawce 30 mg w porównaniu do placebo w ramach leczenia ostrych napadów obrzęku u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) okazał się równie bezpieczny ($p > 0,05$) w przypadku większości działań niepożądanych raportowanych w badaniach o akronimach FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11]. Jedynie w przypadku ciężkich działań niepożądanych występujących po 16 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [8], [10] ikatybant okazał się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) bezpieczniejszy niż podanie placebo. Z kolei w przypadku działań niepożądanych w miejscu podania występujących po 24 tygodniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-1 [1], [2], [3], [5] oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowe raportowanych po 16 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [8] podanie ikatybantu okazało się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniej bezpieczne od podania placebo.

Należy również podkreślić, że w żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków:

- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1:** wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z badanym lekiem [1], [2], rezygnacji z udziału w badaniu, zgonów (referencja [2]), zranień, zatruc, powikłań po zabiegach, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanek przyległych, zaburzeń krwi i układu limfatycznego (referencja [3]) po 24 tygodniach obserwacji;
- **w badaniu klinicznym o akronimie FAST-3:** rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu (referencja [8], [10]) po 16 dniach obserwacji.

- E. Pierwszy wybrany komparator (technologia opcjonalna): **koncentrat inhibitora C1 esterazy** [14]–[23], [24]–[25], **okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny od placebo**

w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. **Ponadto, koncentrat inhibitora C1 esterazy okazał się równie bezpieczny jak placebo w zakresie ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych.** Z kolei drugi wybrany komparator (konestat alfa) [26]–[27], [26], [28], [29]–[32], **również okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny od placebo w analizowanym wskazaniu. Co więcej jest w porównaniu do placebo jest równie bezpieczny w zakresie raportowanych działań niepożądanych.**

- F. Wyniki **badania o niższej wiarygodności** opisane w referencjach [1], [7], [5], [8], [12] i [33]–[59] potwierdzają, że ikatybant jest skuteczny w terapii kolejnych ataków obrzęku, niezależnie od ich umiejscowienia, zmniejszając czas trwania ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Badania o niższej wiarygodności wykazały również, że ikatybant ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i jest dobrze tolerowany przez chorych. Ponadto, forma podania w postaci iniekcji podskórnej wpływa na poprawę jakości życia.

Warto również podkreślić, że na podstawie wyników badań [38], [43]–[45], [46], [47], [49], [50] wykazano skuteczność kliniczną ikatybantu podawanego w domu bez konieczności hospitalizacji, jak również nie stwierdzono zwiększonej liczby działań niepożądanych wynikających z faktu podania leku w warunkach domowych. Podobne wnioski wysuwają również autorzy referencji [55]. **Możliwość podania leku w domu bez konieczności hospitalizacji, jak również forma podania leku (iniekcja) w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.**

- G. Wnioski z niniejszej analizy są zgodne z wnioskami innych autorów, porównujących efektywność kliniczną ikatybantu w ramach **opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, raportów HTA i analiz zbiorczych)** [80]–[105] oraz danych włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [1]–[3], [12], [13], [77]–[79].

- H. **Ikatybant – produkt leczniczy Firazyr® uzyskał status leku sierociego** [208] i **jest stosowany w leczeniu choroby, którą klasyfikuje się jako ultrazadką.** Ponadto, ikatybant to lek obecnie stosowany oraz rekomendowanym do podawania w terapii **ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (u osób niedoborem inhibitora esterazy C1)** [81], [82], [195], [196], [198]. **Ze względu na łatwy sposób podawania jest również lekiem rekomendowanym do stosowania w warunkach domowych** [203]. Warto podkreślić, że **możliwość podania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.**

I. Podsumowując, **ikatybant jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1), niezależnie od umiejscowienia obrzęków oraz częstości ich występowania. W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki badań klinicznych potwierdzają dobrą tolerancję ikatybantu (oraz jego komparatorów – technologii opcjonalnych) przez pacjentów; na uwagę zasługuje fakt, że nie odnotowano rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, czy działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do zgonu; lek nie wywoływał również nieprzewidywanych działań niepożądanych.** Z powyższych względów **ikatybant stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów obrzęku u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (u osób niedoborem inhibitora esterazy C1) o skuteczności klinicznej większej niż placebo i zbliżonym do placebo profilu bezpieczeństwa. Korzyści kliniczne wynikające z zastosowania ikatybantu znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych. Ponadto, biorąc pod uwagę nieliczną populację chorych o dużych potrzebach zdrowotnych uzasadnione wydaje się zwiększenie dostępności pacjentów do ocenianej farmakoterapii.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania z randomizacją

Ikatybant vs placebo (lub kwas traneksamowy)

- [2] Cicardi M, Banerji A, Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *NEJM*. 2010; 363: 532–541.
- [3] Cicardi M, Banerji A, Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *NEJM*. 2010; 363: 532–541. [Supplementary Appendix].
- [4] Protokół badania FAST-1. *NEJM*. 2010; 363: 532–541 (załącznik).
- [6] Badanie FAST-1: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097695> (listopad 2014 rok).
- [7] Banerji A. Clinical efficacy and safety of icatibant: results from the controlled and open-label extension phases of the FAST-1 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (Suppl. 1): AB166 (Abstract 650).
- [8] Lumry WR, Li HH, Levy RJ. i wsp. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107: 529–537.
- [9] Lumry WR, Li HH, Levy RJ. i wsp. Results from fast-3: A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2 Suppl. 1): AB1.
- [10] Bas M. Clinical efficacy of icatibant in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8(8): 707–717.
- [11] Badanie FAST-3: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00912093> (listopad 2014 rok).
- [13] Badanie FAST-2: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00500656> (listopad 2014 rok).

Koncentrat ludzkiego inhibitora C1 vs placebo

- [14] Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL. i wsp. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 801–808.
- [15] Badanie kliniczne IMPACT1: NCT00168103, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168103> (listopad 2014 rok).
- [16] Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ. i wsp. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 36–42.
- [17] Bernstein JA, Levy RJ, Wasserman RL. i wsp. Treatment of acute abdominal and facial attacks of hereditary angioedema (HAE) with human C1 esterase inhibitor (C1-INH): results of a global, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase II/III study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 795 (Abstract LB16).
- [18] Kiessling PK, Craig T, Levy R. i wsp. Treatment of hereditary angioedema with human C1 esterase inhibitor: results of a global, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase II/III dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). *Clin. Experimental Immunol.* 2008; 154 (Suppl. 1): 143–144, Abstract P220B.
- [19] Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL. i wsp. Treatment of HAE with C1 inhibitor in a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22–24 May 2009, pp. 28.

- [20] Bewtra A, Bernstein J, Ritchie B. i wsp. C1 esterase inhibitor: retrospective validation of a commonly used endpoint in hereditary angioedema studies, time to onset relief, in a global, multicenter, randomized, placebo-controlled study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: AB165 (Abstract 646).
- [21] Ritchie B, Levy R, Wasserman R. i wsp. Population pharmacokinetics of C1 esterase inhibitor used to treat patients with acute hereditary angioedema attacks in a multicenter, randomized, placebo controlled study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: AB164 (Abstract 645).
- [22] Bernstein JA, Ritchie B, Levy RJ. i wsp. Population pharmacokinetics of plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate used to treat acute hereditary angioedema attacks. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 149–154.
- [23] Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the international, prospective Angioedema C1-inhibitor trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6: 327–334.
- [24] Kunschak M, Engl W, Martisch F. i wsp. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion.* 1998; 38: 540–549.
- [25] Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *NEJM.* 1996; 334: 1630–1634.

Konestat alfa vs placebo

- [26] Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ. i wsp. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(4): 821–827. – Analiza zbiorcza
- [27] Badanie C1 1205-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225147> (listopad 2014 rok).
- [28] Badanie C1 1304-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262301> (listopad 2014 rok).
- [29] Riedl MA, Bernstein JA, Li H. i wsp. Recombinant human C1- esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2014; 112(2): 163–169.
- [30] Riedl M, Moldovan D, Levy R. i wsp. Recombinant human C1 inhibitor for treatment of acute attacks of hereditary angioedema: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 97(68): 433–434.
- [31] Li H, Reshef A, Farkas H. i wsp. Efficacy of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema patients with severe attacks. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2014; 113(5 SUPPL.): 1(A5).
- [32] Badanie C1 1310: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01188564> (listopad 2014 rok).

B. Badania o niższej wiarygodności

Ikatybant

Kontynuacja badania klinicznego o akronimie FAST-1 (ponadto, wyniki opisane również w referencjach:[1], [7])

- [33] Riedl M. Clinical outcomes with icatibant in the open-label treatment of 45 laryngeal attacks of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: AB163 (Abstract 642).
- [34] Malbran A. Successful treatment of 103 attacks of hereditary angioedema (HAE) with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; S102 (Abstract 395).
- [35] Malbrán A, Riedl M, Ritchie B. i wsp. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clinical and Experimental Immunology* 2014; 177(2): 544–553

Kontynuacja badania klinicznego o akronimie FAST-2 opisana w referencji [1]

- [36] Bas M, Greve J, Hoffmann TK. i wsp. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 68(11): 1452–1459.

Kontynuacja badania klinicznego o akronimie FAST-3 opisana w referencji [8]

Badania kliniczne bez grupy kontrolnej

- [37] Reshef A, Liebovich I. Icatibant, a new Bradykinin B2 receptor antagonist, for acute hereditary angioedema attacks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; S102 (Abstract 394).
- [38] Farkas H, Csuka D, Zotter Z. i wsp. Home treatment of hereditary angioedema with icatibant administered by health care professionals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(3): 851–852.
- [39] Bork K, Frank J, Grundt B. i wsp. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1497–1503.
- [40] Maurer M, Aberer W, Bouillet L. i wsp. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One.* 2013; 8(2): e53773.
- [41] Maurer M, Longhurst HJ, Fabien V. i wsp. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: Efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35(5): 377–381.
- [42] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01034969> (listopad 2014 rok).
- [43] Aberer W, Bygum A, Nair N. i wsp. Safety and convenience of self-administered icatibant for the treatment of acute hereditary angioedema attacks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131(2): AB32.
- [44] Aberer W, Maurer M, Reshef A. i wsp. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy* 2014; 69: 305–314.
- [45] Badanie JE049-3101, 2008-000071-25: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00997204> (listopad 2014 rok).
- [46] Maurer M, Longhurst H, Li HH. i wsp. Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant: A comparison of observational data with clinical trial data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131(2 SUPPL. 1): AB32.
- [47] Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012; 168(3): 303–307.
- [48] Campos RA, Valle SO, França AT. i wsp. Icatibant, an inhibitor of bradykinin receptor 2, for hereditary angioedema attacks: prospective experimental single-cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2014 Jul 22;0:0. [Epub ahead of print].]
- [49] Longhurst H, Aberer W, Bouillet L. i wsp. Benefits of Early Administration with Icatibant for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (2): AB33.
- [50] Bouillet L, Boccon-Gibod I, Fabien V. i wsp. Clinical Response to Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) Type III with Icatibant. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (2): AB33.

Opisy przypadków

- [51] Greve J, Hoffmann TK, Schuler P. i wsp. Successful long-term treatment with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant in a patient with hereditary angioedema. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50(10): 1294–1295.
- [52] Bouillet L, Boccon-Gibod I, Dumestre-Perard C. i wsp. Efficacy of icatibant treatment in patients with hereditary angioedema type I resistant to treatment with C1 inhibitor concentrate. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164(6): 1406–1407.
- [53] Guichon C, Floccard B, Coppéré B. i wsp. One hypovolaemic shock...two kinin pathway abnormalities. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1227–1228.
- [54] Krause K, Metz M, Zuberbier T. i wsp. Successful treatment of hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010; 8(4): 272–274.
- [55] Bas M, Bier H, Greve J. i wsp. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy.* 2006; 61: 1490–1492.
- [56] Bork K. Icatibant, a selective bradykinin B2 receptor antagonist used in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (Suppl. 2): AB165 (Abstract 648).
- [57] Firinu D, Barca MP, Serusi L. i wsp. Switch to icatibant in a patient affected by hereditary angioedema with high disease activity: a case report. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012; 25(1): 269–273.
- [58] Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D. i wsp. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5): 448.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [59] Wiednig M. Successful treatment of acute hereditary angioedema attacks with self-administered icatibant in patients with venous access problems. *BMJ Case Rep*. 2013.

Koncentrat ludzkiego inhibitora C1

Kontynuacja badania klinicznego o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – faza rozszerzona badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2

- [60] Craig TJ, Wasserman RL, Levy RJ. i wsp. Prospective study of rapid relief provided by C1 esterase inhibitor treatment in emergency treatment of acute laryngeal attacks in hereditary angioedema. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30: 823–829.
- [61] Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL. i wsp. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011; 66: 1604–1611.
- [62] Kiessling PK, Levy R, Wasserman RL. i wsp. C1 esterase inhibitor standard therapy for acute attacks of hereditary angioedema: interim analysis of an ongoing, perspective, open label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). *Clin. Experimental Immunol.* 2008; 154 (Suppl. 1): 143, Abstract P220A.
- [63] Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK. i wsp. C1 inhibitor in the treatment of 789 acute HAE attacks in an ongoing, prospective, open-label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22–24 May 2009, pp. 50.
- [64] Goodman S, Levy R, Wasserman R. i wsp. C1 esterase inhibitor (C1-INH) concentrate in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema: interim results of the treatment of 975 attacks in an ongoing prospective, open-label study in North America (I.M.P.A.C.T.2). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (Suppl. 1): AB166 (Abstract 651).
- [65] Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D. i wsp. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(4): 354–361.
- [66] Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK. i wsp. Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(1): 62–68.
- [67] Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T. i wsp. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2013; 111(3): 211
- [68] Bernstein JA, Machnig T, Keinecke HO. i wsp. The effect of weight on the efficacy and safety of c1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of acute hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2014; 36(4): 518–525.
- [69] Badanie kliniczne: NCT00292981 (faza rozszerzona), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00292981> (listopad 2014 rok).

Konestat alfa

- [70] Moldovan D, Reshef A, Fabiani J. i wsp. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(6): 929–935.
- [71] Riedl MA, Levy RJ, Suez D. i wsp. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: A North American open-label study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2013; 110(4): 295–299.
- [72] Li H, Moldovan D, Bernstein J. i wsp. Efficacy and safety of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute attacks of hereditary angioedema: An open-label study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2013; 111(5 SUPPL. 1): A92–A93.
- [73] Choi G, Soeters MR, Farkas H. i wsp. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion*. 2007; 46: 1028-1032.

C. Badania nieopublikowane

- [74] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01386658> (listopad 2014 rok).
- [75] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457430> (listopad 2014 rok).
- [76] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02045264> (listopad 2014 rok).

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**EMA**

- [77] Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr®.
- [78] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Firazyr®.

FDA

- [79] FDA. Centre for Drug Evaluation and Research. Labelling. 2011.

E. Opracowania (badania) wtórne**Przeglądy systematyczne**

- [80] Caballero T, Farkas H, Bouillet L. i wsp. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 308–320.
- [81] Caballero T, Baeza ML, Cabanas R. i wsp. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, Epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 333–347.
- [82] Caballero T, Baeza ML, Cabanas R. i wsp. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 422–441.
- [83] Zuraw BL, Christiansen SC. New promise and hope for treating hereditary angioedema. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008; 17: 697–706.
- [84] Frank MM. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VI: novel therapies for hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S23–29.
- [85] Shea E, Pullman W. Literature review and analysis of efficacy of treatments for acute attacks of hereditary angioedema. *Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 66 (Suppl. 94): 417.
- [86] Drake D. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal. Infirmiry. Management of adult patients with icatibant in hereditary angioedema. *Emerg. Med. J.* 2011; 28: 720–721.
- [87] Buyantseva LV, Sardana N, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2012; 30: 89–98.
- [88] Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. i wsp. Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013; 81(2): 95–104.
- [89] Cole SW, Lundquist LM. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(1): 49–55.
- [90] Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS. i wsp. Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43(4): 395–405.
- [91] Floccard B, Hautin E, Bouillet L. i wsp B. An evidence-based review of the potential role of icatibant in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema type I and II. *Core Evid.* 2012; 7: 105–114.

Raporty HTA

- [92] European Medicines Agency: Doc.Ref.: EMEA/350457/2008 CHMP assessment report for Firazyr. 2008.
- [93] FDA. Advisory Committee Meeting Briefing Package Meeting Date: 23 June 2011. Firazyr® (icatibant). NDA 22,150.
- [94] FDA. Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting June 23, 2011. NDA 022-150: Firazyr (icatibant) injection for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in patients 18 years of age and older. Disclaimer Statement.

- [95] AWMSG. Advice superseded by AWMSG advice No: 0512 Issued February 2012. Final Appraisal Report. Icatibant acetate (Firazyr®) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency). Advice No: 1908 – October 2008.
- [96] AWMSG Secretariat Assessment Report – Advice no. 0512 Icatibant (Firazyr®) 30 mg solution for injection. This report should be cited as AWMSG Secretariat Assessment Report – Advice no. 0512 Icatibant acetate (Firazyr®) January 2012.
- [97] SMC. Icatibant acetate, 30 mg, solution for injection in pre-filled syringes (Firazyr®). 2012, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/icatibant_Firazyr_RESUBMISSION_FINAL_February_2012_amended_060312_for_website.pdf (listopad 2014 rok).
- [98] National Horizon Scanning Centre. Icatibant (Firazyr®) for acute hereditary angioedema. May 2008.
- [99] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Icatibant for Patients with Type III Hereditary Angioedema: A Review of Clinical Effectiveness and Harms. February 6, 2014.
- [100] TGA. Australian Public Assessment Report for Icatibant Proprietary Product Name: Firazyr Sponsor: Shire Australia Pty Ltd. <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-firazyr.pdf> (listopad 2014 rok).

Analizy zbiorcze

- [101] Malbran A, Li HH. Efficacy of icatibant for cutaneous and abdominal attacks of type I and II hereditary angioedema: A pooled analysis of three phase III trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 823).
- [102] Farkas H, Riedl M. Efficacy of Icatibant in Non-Laryngeal Attacks of Type I and II Hereditary Angioedema: Integrated Results from Three Phase III Trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 820).
- [103] Lumry W, Ritchie B, Bas M. Efficacy of Icatibant in Laryngeal Attacks of Type I and II Hereditary Angioedema (HAE): A Pooled Analysis of Three Phase III Trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 821).
- [104] Reshef A, Levy R, Craig T. i wsp. Efficacy of Icatibant is Consistent by Attack Frequency and Baseline Severity in the Treatment of Type I and II Hereditary Angioedema (HAE) Attack. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2 Suppl. 1): AB218 (Abstract 822).
- [105] Riedl M. Icatibant, a selective bradykinin B₂ receptor antagonist, proves effective and safe in treating the symptoms of hereditary angioedema (HAE) attacks. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: S103 (Abstract 398).

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [106] Antoniu SA. Therapeutic approaches in hereditary angioedema. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011; 41: 114–122.
- [107] Riedl MA. Update on the acute treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 11–16.
- [108] Maurer M, Bader M, Bas M. i wsp. New topics in bradykinin research. *Allergy.* 2011; 66: 1397–1406.
- [109] Christiansen SC, Zuraw BL. Hereditary angioedema: management of laryngeal attacks. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2011; 25: 379–382.
- [110] Longhurst HJ. Management of acute attacks of hereditary angioedema: potential role of icatibant. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010; 6: 795–802.
- [111] Maurer M, Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010; 8: 663–672.
- [112] Cicardi M, Zanichelli A. Angioedema due to C1 inhibitor deficiency in 2010. *Intern. Emerg. Med.* 2010; 5: 481–486.
- [113] Christiansen SC, Zuraw BL. Update on therapeutic developments for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 500–505.
- [114] Reshef A, Leibovich I, Goren A. Hereditary angioedema: new hopes for an orphan disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10: 850–855.
- [115] Epstein TG, Bernstein JA. Current and emerging management options for hereditary angioedema in the US. *Drugs.* 2008; 68: 2561–2573.
- [116] Muszyńska A, Fal AM. Hereditary angioedema — treatment. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2008; 25: 94–96.
- [117] Merk H.F. Angioedema. *Hautarzt.* 2007; 58: 1041-1045.

- [118] Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A. i wsp. Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Mol. Immunol.* 2007; 44: 3858–3861.
- [119] Bas M, Adams V, Suvorava T. i wsp. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy.* 2007; 62: 842–856.
- [120] Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G. i wsp. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 99: 6–38.
- [121] Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 195–203.
- [122] Kalfus I, Tillotson GS, Zuraw B. i wsp. C1 inhibitor in the treatment of laryngeal attacks of hereditary angioedema (hae) [Abstract]. *Chest.* 2009; 136 (4): 44S-a.
- [123] Banerji A. Current treatment of hereditary angioedema: An update on clinical studies. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 398–406.
- [124] Richman MJ, Talan DA, Lumry WR. Treatment of laryngeal hereditary angioedema. *J. Emerg. Med.* 2012; 42: 44–47.
- [125] Johnston DT. Diagnosis and management of hereditary angioedema. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2011; 111: 28–36.
- [126] Maskatia ZK, Orson FM. Delayed diagnosis of hereditary angioedema. *Am. J. Med. Sci.* 2010; 340: 82–83.
- [127] Sanchez A, Ecochard A, Maestracci M. i wsp. Hereditary angioedema causing colocolic intussusception. *Arch. Pediatr.* 2008; 15: 271–274.
- [128] Lim YC, Kim JK, Shim DB. i wsp. Hereditary angioneurotic edema of the larynx. *Acta Otolaryngol.* 2005; 125: 1240–1243.
- [129] Bouillet L. Icatibant in hereditary angioedema: news and challenges. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7: 267–272.
- [130] Thomas MC, Shah S. New treatment options for acute edema attacks caused by hereditary angioedema. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2011; 68: 2129–2138.
- [131] Firszt R, Frank MM. An overview of novel therapies for acute hereditary angioedema. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010; 11: 383–388.
- [132] Lock RJ, Gompels MM. C1-inhibitor deficiencies (hereditary angioedema): where are we with therapies? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 264–269.
- [133] No authors listed. Icatibant: HOE 140, JE 049, JE049. *Drugs R. D.* 2005; 6: 239–244.
- [134] No authors listed. Icatibant: HOE 140, JE 049, JE049. *Drugs R. D.* 2004; 5: 343–348.
- [135] De Serres J, Groner A, Lindner J. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert (registered trademark) P) in hereditary angioedema: A review. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 29: 247–254.
- [136] Prematta MJ, Prematta T, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4: 975–982.
- [137] Cicardi M, Bork K, Caballero T. i wsp. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012; 67: 147–157.
- [138] Bas M, Greve J, Bier H, i wsp. Emergency management of acute angioedema. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010; 135(20): 1027–31.
- [139] Gras J. Icatibant for hereditary angioedema. *Drugs Today (Barc).* 2009; 45(12): 855–64.
- [140] Cruden NL, Newby DE. Therapeutic potential of icatibant (HOE-140, JE-049). *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9(13): 2383–90.
- [141] Bouilland O, Schoenlaub P. Hereditary angioedema. *Rev. Prat.* 2012; 62(1): 26.
- [142] No authors listed. The bradykinin antagonist icatibant: Antiinflammatory agent. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2006; 146(39): 28–31.
- [143] Bowen T, Cicardi M, Bork K. i wsp. Hereditary angiodema: A current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S30–S40.
- [144] Senaratne KT, Cottrell AM, Prentice RL. Successful perioperative management of a patient with C1 esterase inhibitor deficiency with a novel bradykinin receptor B2 antagonist. *Anaesthesia & Intensive Care.* 2012; 40(3): 523–526.

- [145] Fain O. Conestat alpha: effective but not practical. *Rev Prat.* 2011; 61 (9 Suppl.): S5–6
- [146] Shapiro RS, Zacek L. Training hereditary angioedema patients to self-administer intravenous C1 esterase inhibitor concentrate. *J Infus Nurs.* 2014; 37(4): 284–90.
- [147] Marqués L, Domingo D, Maravall FJ. i wsp. Short-term prophylactic treatment of hereditary angioedema with icatibant. *Allergy.* 2010; 65(1): 137–138.
- [148] Sardana N, Craig TJ. Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. *Pediatrics.* 2011; 128: 1173–1180.
- [149] Bernstein IL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S2–6.
- [150] Davis AE. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, III: mechanisms of hereditary angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S7–12.
- [151] Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S41–46.
- [152] Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107: 408–414.
- [153] No authors listed. Icatibant. Attacks of hereditary angioedema: continue to use C1 esterase inhibitor. *Prescrire Int.* 2010 Nov;19(110):245–7.
- [154] Floccard B, Crozon J, Rimmelé T. i wsp. Management of bradykinin-mediated angioedema. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2011; 30: 578–588.
- [155] Committee for Medicinal Products for Human use. Summary of positive opinion for Firazyr. 2008.
- [156] Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of positive opinion for orphan designation of icatibant acetate for treatment of angioedema. 2009.
- [157] European Medicines Agency decision. 2010.
- [158] European Medicines Agency decision. 2011.
- [159] European Medicines Agency decision. 2012.
- [160] Zanichelli A, Bova M, Coerezza A. i wsp. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. *Allergy.* 2012; 67(8): 1074–1077.
- [161] Haluk Akar H, Tahan F, Kurt T. i wsp.: A case of hereditary angioedema who presented with difficulty in urination and globe. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014; 46(1): 60–62.
- [162] Melamed J, Ahuja-Malik A. A case of transient acquired C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113(1): 116–117.
- [163] Hofman ZL, Relan A, Hack CE. C-reactive protein levels in hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177(1): 280–286.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [164] Agencja Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl (sierpień 2014 rok).
- [165] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [166] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (listopad 2014 rok).
- [167] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.
- [168] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE. i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683–691.
- [169] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [170] Wells GA, Sultan SA, Chen L. i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [171] Song F, Altman DG, Glenny AM. i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [172] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y. i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2): 166–172.
- [173] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S. i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6): 841–54.
- [174] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105–24.
- [175] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials*, 2000; 21(5): 488–97.
- [176] Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert®.
- [177] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest®.
- [178] Zwolińska J, Kwolek A, Bieniasz W. Przydatność niektórych metod służących do diagnostyki i oceny efektów rehabilitacji pacjentów z zespołami neurologicznymi. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego Rzeszów* 2009; 2: 154–161.
- [179] Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/PL/faqs.html> (listopad 2014 rok).
- [180] Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne.
- [181] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Opis świadczenia: kwalifikacja i weryfikacja leczenia chorób ultrazadkich.
- [182] Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 25(145): 90–93.
- [183] Muszyńska A, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 145: 94–96.
- [184] Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003; 134(8): 1088–1094.
- [185] Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1027–1036.
- [186] Craig T, Riedl M, Dykewicz MS. i wsp. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102(5): 366–372.
- [187] Zilberberg MD, Nathanson BH, Jacobsen T. i wsp. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 390–394.
- [188] Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK. i wsp. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 407–414.
- [189] Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 511–519.
- [190] Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E. i wsp. Hereditary Angioedema Caused By C1-Esterase Inhibitor Deficiency: A Literature-Based Analysis and Clinical Commentary on Prophylaxis Treatment Strategies. *WAO Journal.* 2011; 4(2): S9–S21.
- [191] Obtulowicz K, Porębski G, Bilo B. i wsp. Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *AAI.* 2008; 13(2): 91–99.
- [192] HAE, <http://www.hae.org.pl/> (listopad 2014 rok).
- [193] Obtulowicz K. Obrzęk naczynioruchowy – trudny problem kliniczny. *Alerg. Astma Immunol.* 2006; 11 (1): 166–171.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [194] Obtulowicz K. Sprawozdanie z konferencji międzynarodowej ekspertów ds. Hereditary Angioedema. *Alergologia Immunologia*. 2010; 7: 3/4.
- [195] Bowen T, Cicardi M, Farkas H. i wsp. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6(1): 24.
- [196] Bowen T, Brosz J, Brosz K. i wsp. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010; 6: 20.
- [197] Opinia eksperta – Profesor Krystyny Obtulowicz, kierownika Zakładu Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.
- [198] Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy ASCIA: Katelaris C., Wong M., Baumgart K., et al. ASCIA Position Paper on Hereditary Angioedema 2010.
- [199] Bork K. Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107: 408–414.
- [200] US Hereditary Angioedema Association (HAEA), An Approach to the Diagnosis and Treatment of HAE, 2012.
- [201] Cicardi M, Aberer W, Banerji A. i wsp. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group, *Allergy* 2014; 69: 602–616.
- [202] Craig T, Pürsün EA, Bork K. i wsp. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema, *WAO Journal* 2012; 5: 182–199, update Nov 2013.
- [203] Longhurst HJ, Farkas H, Craig T. i wsp. HAE international home Therapy consensus document. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6: 1–7.
- [204] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2012 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations. Icatibant (Firazyr®).
- [205] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence - Avis – Firazyr 30 mg, solution injectable en seringue pre-remplie – 4 janvier 2012.
- [206] SMC, Scottish Medicines Consortium. Icatibant acetate, 30 mg, solution for injection in pre-filled syringes (Firazyr®), SMC No. 476/08, 10 February 2012.
- [207] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Report - Icatibant acetate (Firazyr®) – Recommendation of AWMSG, February 2012.
- [208] CADTH, Canadian Agency of Drugs and Technologies In Health, Common Drug Review, Firazyr, 2014
- [209] Public summary of positive opinion for orphan designation of Icatibant acetate for treatment of angioedema, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/11/WC500006538.pdf (listopad 2014 rok).
- [210] Sardana N, Craig TJ. Recent advances in management and treatment of hereditary angioedema. *Pediatrics*. 2011; 128: 1173–1180.
- [211] Bernstein JA. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 Suppl. 2): S41–46.
- [212] Newman SC. Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001: 206–218.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo interwencji], dotyczących stosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).....	37
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7], FAST-3 [8]–[11].....	48
Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; populacja ogólna badania o akronimie FAST-1 [1], [2], [5], [7].....	51
Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10], (analiza <i>post hoc</i>) [2], [3].....	52
Tabela 5. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10].....	53
Tabela 6. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [1], [2], [5], [7], [8], [10].....	54
Tabela 7. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [1], [2], [5], [8], [10].....	55
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [2], [7], [8], [10].....	56
Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [2], [5].....	56
Tabela 10. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza <i>post hoc</i>) [3], [7].....	57
Tabela 11. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [2], [5], [8], [10].....	58
Tabela 12. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10].....	59
Tabela 13. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10].....	60
Tabela 14. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza ITT) [8], [10], (analiza <i>post hoc</i>) [1], [3].....	61
Tabela 15. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) ikatybantu względem placebo; (analiza <i>post hoc</i>) [3].....	62
Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (faza otwarta badania – ang. <i>open label</i>) [5], [12].....	62
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) ikatybantu względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [1], [2], [3], [5], [8], [10].....	63
Tabela 18. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] i w badaniu [24]–[25].....	68
Tabela 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14], [17], [18], [19], [23].....	71
Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14].....	72
Tabela 21. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14].....	72
Tabela 22. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14], [17], [18], [19], [23].....	73
Tabela 23. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT) [14].....	74
Tabela 24. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT i PP) [24].....	75
Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza ITT i PP) [24].....	76
Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza PP) [25].....	76
Tabela 27. Skuteczność kliniczna (ciągłe punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (analiza PP) [25].....	77
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [14], [23].....	79

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo; (populacja bezpieczeństwa) [24].	82
Tabela 30. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach: C1 1205-01, C1 1304-01, C1 1310.	83
Tabela 31. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].	86
Tabela 32. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [29].	87
Tabela 33. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].	87
Tabela 34. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].	88
Tabela 35. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. <i>time to event</i>) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26], [29].	89
Tabela 36. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26].	89
Tabela 37. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [26].	90
Tabela 38. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [29].	90
Tabela 39. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; (analiza ITT) [29].	91
Tabela 40. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) konestatu alfa względem placebo; populacja bezpieczeństwa [26], [29].	92
Tabela 41. Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu ikatybantu w badaniach klinicznych III fazy [77].	109
Tabela 42. Działania niepożądane obserwowane u więcej niż 1% pacjentów z ostrym napadem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego i wyższym wskaźnikiem w grupie przyjmującej produkt leczniczy Firazyr® w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w badaniach klinicznych z grupą kontrolną ^a [79].	110
Tabela 43. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w grupie badanej leczonej ikatybantem w dawce 30 mg w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej kwas traneksamowy w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (populacja ITT) [1], [2], [3].	113
Tabela 44. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ikatybantu oraz komparatora (koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).	157
Tabela 45. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dla zastosowania ikatybantu oraz komparatora (koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2014 rok).	158
Tabela 46. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2014 rok).	162
Tabela 47. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).	171
Tabela 48. Charakterystyka badań z randomizacją.	172
Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-1 [1]–[7].	179
Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-3 [8]–[11].	179
Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13].	180
Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23].	180
Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją [24]–[25].	181
Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1205-01 [26], [27].	181
Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1304-01 [26], [28].	181
Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1310 [29]–[32].	182
Tabela 57. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – kontynuacja badań z randomizacją o akronimach FAST-1, FAST-2, FAST-3.	183
Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-1 – faza otwarta [1], [5], [7], [33], [34], [35] (na podstawie referencji [1]).	186
Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-2 – faza otwarta [1], [12] (na podstawie referencji [1]).	186
Tabela 60. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej.	187
Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [38].	193
Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [39].	194
Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [40]–[42].	194

Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [44].....	195
Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [47].....	195
Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [48].....	196
Tabela 67. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków.	196
Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [51].	200
Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [52].	200
Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [53].	200
Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [54].	201
Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [55].	201
Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [56].	202
Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [57].	202
Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [58].	203
Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [59].	203
Tabela 77. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – kontynuacja badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2. (faza otwarta) [23], [60]–[67].	204
Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności o akronimie I.M.P.A.C.T.1 . [23], [60]–[69].	205
Tabela 79. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – konestat alfa [70], [71], [72], [73].	206
Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności [70].	209
Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności [71].	210
Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności [73].	210
Tabela 83. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia metaanalizy badań z randomizacją.	211
Tabela 84. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją.	216
Tabela 85. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją.	223
Tabela 86. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ikatybantu [74], [75], [76].	234
Tabela 87. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu.	235
Tabela 88. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu.	244
Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania konestatu alfa w analizowanym wskazaniu.	247
Tabela 90. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.	250
Tabela 91. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie FAST-1 [1]–[7].	261
Tabela 92. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13].	262
Tabela 93. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie FAST-3 [8]–[11].	262
Tabela 94. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23].	263
Tabela 95. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie Kunschak i wsp. 1998, Waytes i wsp. 1996 [24]–[25].	263
Tabela 96. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie C1 1205-01 [26]–[27].	264
Tabela 97. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie C1 1304-01 [26], [28].	264
Tabela 98. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badania o akronimie C1 1310 [29]–[32].	265
Tabela 99. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	266
Tabela 100. Ocena jakości danych badania z randomizacją dotyczącego zastosowania ikatybantu w porównaniu do placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).	267
Tabela 101. Ocena jakości danych badania z randomizacją dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).	268
Tabela 102. Ocena jakości danych badania z randomizacją dotyczącego zastosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).	269
Tabela 103. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	270
Tabela 104. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	270
Tabela 105. Opis skali GRADE.	270
Tabela 106. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	271
Tabela 107. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	271
Tabela 108. Formularz ekstrakcji danych z badań.	271

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).....	163
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).....	164
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w bezpośrednim porównaniu do produktu leczniczego Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).	166
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w bezpośrednim porównaniu do produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i> ; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).	167
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanego w analizowanym wskazaniu (wyszukiwanie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).	168
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w analizowanym wskazaniu (wyszukiwanie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).....	169

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) w porównaniu do koncentratu inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) oraz konestatu alfa (Ruconest®) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTM [164] i *Cochrane Collaboration* [165] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [166]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby (P.M., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 13.08–28.08.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2014 rok), aktualizacja w dniu 22.11.2014 roku (P.M.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 44. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ikatybantu oraz komparatora (koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>(HAE OR Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas OR Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas OR Acute Circumscribed Edema OR Acute Essential Edema OR Angioedema OR Angio Oedema OR Angioedema OR Angioneurotic Oedema OR Angioneurotic Swelling OR Angioneurotic Syndrome OR Angioneurotic Edema OR Quincke Edema OR Giant Urtica OR Giant Urticaria OR Urtica Gigantea OR Urticaria Edematosa OR Milton Urticaria OR Wandering Edema OR Neurogenic Edema OR C1 Esterase Inhibitor Deficiency OR C1 Inhibitor Deficiency)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (ikatybant)	<i>(Firazyr OR icatibant OR icatibant acetate OR D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK OR WIN 65365 OR WIN-65365 OR JE 049 OR JE049 compound OR JE-049 OR Hoechst-140 OR Hoechst 140 OR HOE 140 OR HOE-140 OR HOE140 OR dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxypropylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1, 2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna)	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
Komparator (refundowana technologia opcjonalna – koncentrat inhibitora C1 esterazy)	<i>(Berinert OR human C1 esterase inhibitor concentrate OR plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate OR complement component C1 esterase inhibitor OR alpha 1 neuraminoglycoprotein OR c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor OR C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor OR c1s inhibitor OR complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor OR complement c1 esterase inhibitor OR complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein OR complement component 1 inhibitor OR complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor OR complement component inactivator OR complement component inactivating factor OR complement subcomponent c1s inhibitor OR esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)</i>
Komparator (refundowana technologia opcjonalna – konestat alfa)	<i>(Ruconest OR Rhucin OR rhC1INH OR rHuC1INH OR Conestat alfa OR Conestat alpha OR Recombinant human C1 inhibitor OR complement component C1 esterase inhibitor OR alpha 1 neuraminoglycoprotein OR c 1 esterase inhibitor OR c 1 inactivator OR c 1 inhibitor OR C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor OR c1s inhibitor OR complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor OR complement c1 esterase inhibitor OR complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein OR complement component 1 inhibitor OR complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor OR complement component c1 inhibitor OR complement component inactivator OR complement inactivating factor OR complement subcomponent c1s inhibitor OR esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports;</i>

Słowa kluczowe	
kliniczne]	Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial; Baza Cochrane – Cochrane Central Register of Controlled Trials.
AND	
Język	English, German, French, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 45. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania ikatybantu oraz komparatora (koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńoruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2014 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(Hereditary Angioedema OR Hereditary Angioedemas OR HAE)^{1,3}</i> <i>hereditary AND ('angioedema'/exp OR angioedema) OR hereditary AND</i> <i>angioedemas OR hae²</i>	2 867	12 649	151
#2	<i>(Hereditary Angioneurotic Edema OR Hereditary Angioneurotic Edemas)^{1,3}</i> <i>hereditary AND angioneurotic AND ('edema'/exp OR edema) OR hereditary AND</i> <i>angioneurotic AND edemas²</i>	851	20	22
#3	<i>(Acute circumscribed edema OR acute essential edema)^{1,3}</i> <i>acute AND circumscribed AND ('edema'/exp OR edema) OR acute AND essential</i> <i>AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	521	1 070	82
#4	<i>(Angio-oedema OR angio oedema OR angioedema)^{1,3}</i> <i>'angio oedema'/exp OR 'angio oedema' OR angio AND ('oedema'/exp OR oedema)</i> <i>OR 'angioedema'/exp OR angioedema²</i>	6 359	15 414	310
#5	<i>(Angioneurotic oedema OR Angioneurotic edema OR angioneurotic swelling OR</i> <i>angioneurotic syndrome)^{1,3}</i> <i>angioneurotic AND ('oedema'/exp OR oedema) OR angioneurotic AND ('edema'/exp</i> <i>OR edema) OR angioneurotic AND ('swelling'/exp OR swelling) OR angioneurotic</i> <i>AND ('syndrome'/exp OR syndrome)²</i>	6 404	2 443	102
#6	<i>(Neurogenic edema)^{1,3}</i> <i>neurogenic AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	982	1 349	20
#7	<i>(Giant urtica OR giant urticaria OR urtica gigantea)^{1,3}</i> <i>giant AND ('urtica'/exp OR urtica) OR giant AND ('urticaria'/exp OR urticaria) OR</i> <i>'urtica'/exp OR urtica AND gigantea²</i>	6 279	3	4
#8	<i>(Urticaria edematosa)^{1,3}</i> <i>'urticaria'/exp OR urticaria AND edematosa²</i>	1	0	0
#9	<i>(Milton urticaria)^{1,3}</i> <i>'milton'/exp OR milton AND ('urticaria'/exp OR urticaria)²</i>	10	88	1
#10	<i>(Quincke edema)^{1,3}</i> <i>quincke AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	6 259	352	0
#11	<i>(Wandering edema)^{1,3}</i> <i>wandering AND ('edema'/exp OR edema)²</i>	12	16	2
#12	<i>(C1 Esterase Inhibitor Deficiency OR C1 Inhibitor Deficiency)^{1,3}</i> <i>c1 AND esterase AND inhibitor AND deficiency OR c1 AND inhibitor AND deficiency²</i>	1 298	1 313	40
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12^{1,2,3}	9 177	29 329	549
Interwencja wnioskowana (ikatybant)				
#14	<i>(Firazyr)^{1,3}</i> <i>'firazyr'/exp OR firazyr²</i>	7	2 397	3
#15	<i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1,</i> <i>2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)¹</i> <i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1,</i> <i>2, 3, 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine)²</i> <i>(dextro arginylarginylprolyl 4 hydroxyprolylglycyl 3 (2 thienyl) alanylseryl dextro 1 2</i>	0	0	0

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	<i>3 4 tetrahydroisoquinolin 3 ylcarbonyloctahydroindol 2 ylcarbonylarginine</i> ³			
#16	<i>(HOE-140 OR HOE140 OR HOE 140)</i> ^{1,3} <i>'hoe 140'/exp OR 'hoe 140' OR 'hoe140'/exp OR hoe140 OR hoe AND 140</i> ²	1 702	1 720	28
#17	<i>(icatibant acetate OR icatibant)</i> ^{1,3} <i>'icatibant'/exp OR icatibant AND ('acetate'/exp OR acetate) OR 'icatibant'/exp OR icatibant</i> ²	1 137	2 451	33
#18	<i>(JE 049 OR JE049 compound OR JE-049)</i> ^{1,3} <i>je AND 049 OR 'je049'/exp OR je049 AND compound OR 'je 049'/exp OR 'je 049'</i> ²	1 139	2 406	37
#19	<i>(D-Arg(Hyp(3)-Thi(5)-D-Tic(7)-Oic(8))BK)</i> ¹ <i>'d arg' AND hyp AND 3 AND -thi AND 5 AND 'd tic' AND 7 AND -oic AND 8 AND bk</i> ² <i>(D Arg Hyp 3 Thi 5 D Tic 7 Oic 8 BK)</i> ³	11	59	0
#20	<i>(WIN 65365 OR WIN-65365)</i> ^{1,3} <i>'win'/exp OR win AND 65365 OR 'win 65365'</i> ²	1 137	2	0
#21	<i>(Hoechst-140 OR Hoechst 140)</i> ^{1,3} <i>'hoechst 140' OR hoechst AND 140</i> ²	1 139	839	20
#22	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 ^{1,2,3}	1 706	3 139	115
Problem zdrowotny (populacja) + interwencja wnioskowana (ikatybant)				
#23	#13 AND #22	168	624	22
Razem (opracowania wtórne)				
#24	#23*	68	9	10
#25	#24^	63	8	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie				
#26	#23**	40	16	12
#27	#26^	39	16	-
Komparator 1. (koncentrat inhibitora C1 esterazy)				
#28	<i>(Beninert)</i> ^{1,3} <i>'beninert'/exp OR beninert</i> ²	33	2 990	8
#29	<i>(Human C1 esterase inhibitor concentrate)</i> ^{1,3} <i>'human'/exp OR human AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor AND concentrate</i> ²	162	186	9
#30	<i>(Plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate)</i> ^{1,3} <i>'plasma'/exp OR plasma AND derived AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor AND concentrate</i> ²	33	38	4
#31	<i>(Complement component C1 esterase inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor</i> ²	672	1 088	11
#32	<i>(alpha 1 neuraminoglycoprotein)</i> ^{1,3} <i>alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein</i> ²	1	8	0
#33	<i>(C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor)</i> ^{1,3} <i>c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c1 AND inactivator OR c1 AND inhibitor</i> ²	4 312	5 289	171
#34	<i>(c1s inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'c1s'/exp OR c1s AND inhibitor</i> ²	331	3 513	20
#35	<i>(complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND 1 AND inactivators OR 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inhibitor</i> ²	2 253	13 396	273
#36	<i>(complement c1 esterase inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor</i> ²	672	1 153	30
#37	<i>(complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('protein'/exp OR protein) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('proteins'/exp OR proteins) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inhibitor AND ('protein'/exp OR protein)</i> ²	2 637	1 1123	59
#38	<i>(complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND component AND 1 AND inhibitor OR 'complement'/exp OR complement AND component AND inactivator</i> ²	2 607	342	100
#39	<i>(complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor)</i> ^{1,3} <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inactivator OR</i>	2 967	2 614	27

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	<i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inhibitor²</i>			
#40	<i>(complement inactivating factor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND inactivating AND factor²</i>	144	101	26
#41	<i>(complement subcomponent c1s inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND subcomponent AND ('c1s'/exp OR c1s) AND inhibitor²</i>	22	29	0
#42	<i>(esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)^{1,3}</i> <i>'esterase'/exp OR esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR 'esterase'/exp OR esterase AND c1 AND inhibition²</i>	6 967	298	52
#43	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42^{1,2,3}	11 652	16 083	450
Komparator 2. (konestat alfa)				
#44	<i>(Ruconest)^{1,3}</i> <i>'ruconest'/exp OR ruconest²</i>	18	2 987	4
#45	<i>(Rhucin)^{1,3}</i> <i>'rhucin'/exp OR rhucin²</i>	7	2 987	1
#46	<i>(rhC1INH OR rHuC1INH)^{1,2,3}</i>	20	50	11
#47	<i>(Conestat alfa OR Conestat alpha)^{1,3}</i> <i>conestat AND alfa OR conestat AND alpha²</i>	16	4	3
#48	<i>(Recombinant human C1 inhibitor)^{1,3}</i> <i>recombinant AND ('human'/exp OR human) AND c1 AND inhibitor²</i>	282	345	22
#49	<i>(Complement component C1 esterase inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor²</i>	672	1 088	11
#50	<i>(alpha 1 neuraminoglycoprotein)^{1,3}</i> <i>alpha AND 1 AND neuraminoglycoprotein²</i>	1	8	0
#51	<i>(C1 esterase inhibitor OR c1 inactivator OR C1 inhibitor)^{1,3}</i> <i>c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor OR c1 AND inactivator OR c1 AND inhibitor²</i>	4 312	5 289	171
#52	<i>(c1s inhibitor)^{1,3}</i> <i>'c1s'/exp OR c1s AND inhibitor²</i>	331	3 513	20
#53	<i>(complement 1 inactivators OR complement 1 inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND 1 AND inactivators OR 'complement'/exp OR complement AND 1 AND inhibitor²</i>	2 253	13 339	273
#54	<i>(complement c1 esterase inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND ('esterase'/exp OR esterase) AND inhibitor²</i>	672	1 153	30
#55	<i>(complement C1 inactivator protein OR complement C1 inactivator proteins OR complement C1 inhibitor protein)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('protein'/exp OR protein) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inactivator AND ('proteins'/exp OR proteins) OR 'complement'/exp OR complement AND c1 AND inhibitor AND ('protein'/exp OR protein)²</i>	2 637	1 1123	59
#56	<i>(complement component 1 inhibitor OR complement component inactivator)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND component AND 1 AND inhibitor OR 'complement'/exp OR complement AND component AND inactivator²</i>	2 607	342	100
#57	<i>(complement component c1 inactivator OR complement component c1 inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inactivator OR 'complement'/exp OR complement AND component AND c1 AND inhibitor²</i>	2 967	2 614	27
#58	<i>(complement inactivating factor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND inactivating AND factor²</i>	144	101	26
#59	<i>(complement subcomponent c1s inhibitor)^{1,3}</i> <i>'complement'/exp OR complement AND subcomponent AND ('c1s'/exp OR c1s) AND inhibitor²</i>	22	29	0
#60	<i>(esterase c 1 inhibitor OR esterase c1 inhibition)^{1,3}</i> <i>'esterase'/exp OR esterase AND c AND 1 AND inhibitor OR 'esterase'/exp OR esterase AND c1 AND inhibition²</i>	6 976	298	52
#61	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60^{1,2,3}	11 653	16 087	449
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: ikatybant vs koncentrat inhibitora C1 esterazy				
#62	#23 AND #43	103	403	4

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#63	#62**	16	8	2
#64	#63^	16	8	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: ikatybant vs konestat alfa				
#65	#23 AND #61	103	403	4
#66	#65**	16	8	2
#67	#66^	16	8	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – komparator 1. (konestat alfa) – szerokie wyszukiwanie (w celu wykonania porównania pośredniego)				
#68	#13 AND #43	1 743	2 919	84
#69	#68**	679	54	51
#70	#69^	582	54	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – komparator 2. (konestat alfa) – szerokie wyszukiwanie (w celu wykonania porównania pośredniego)				
#71	#13 AND #61	1 743	2 922	83
#72	#71**	649	55	51
#73	#72^	582	55	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched;

**zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched; ^publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Zidentyfikowano również dwa badania z randomizacją, w których oceniano efekty kliniczne zastosowania ikatybantu w bezpośrednim porównaniu do placebo, jedno badanie z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ikatybantu względem kwasu traneksamowego, a także badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 46. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy) (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2014 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
Therapeutic Goods Administration (TGA)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	10
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	327
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	36
Health Canada (HC)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	12
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	1
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	5
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
Trip Database	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	133
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	0
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Icatibant OR Firazyr</i>	16
		<i>Beriner OR human C1 esterase inhibitor concentrate</i>	47
		<i>Ruconest OR Conestat alfa</i>	32

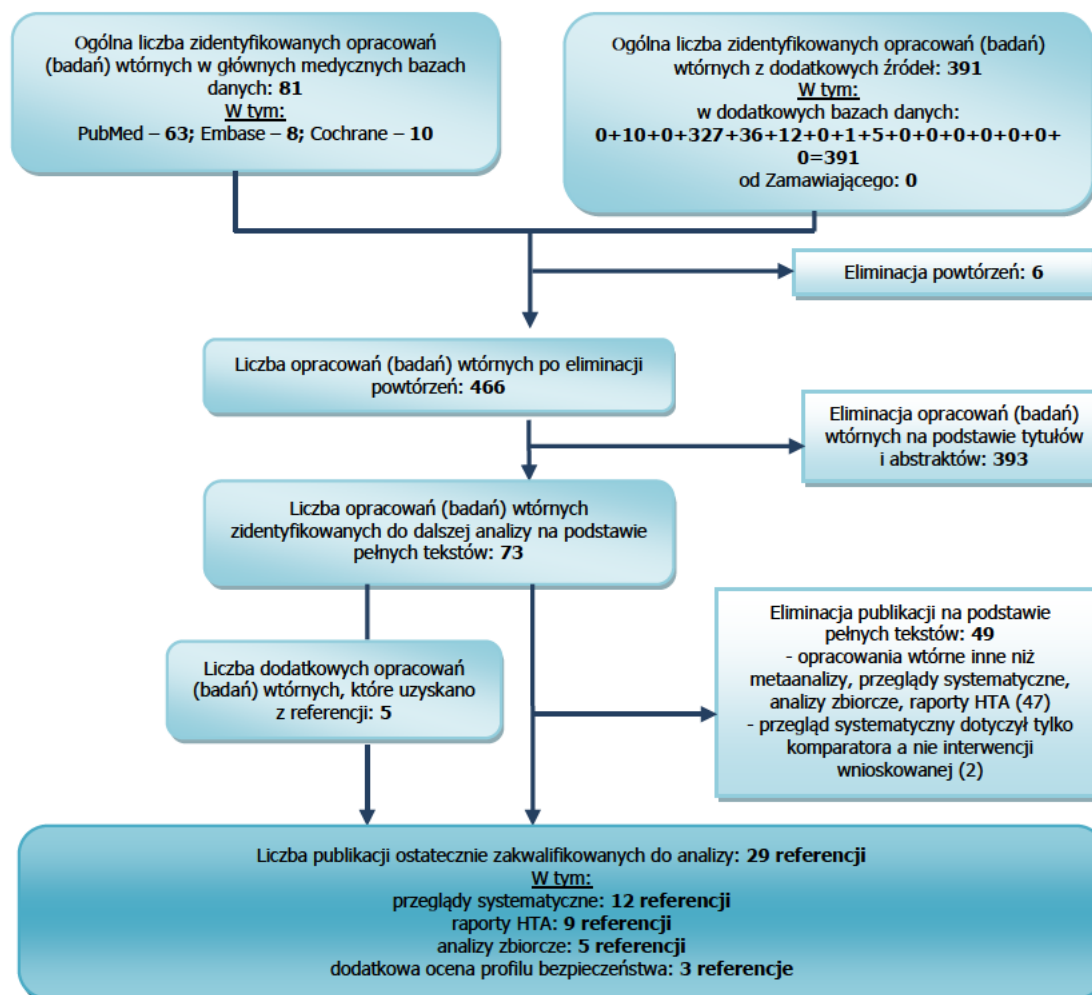
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione

w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



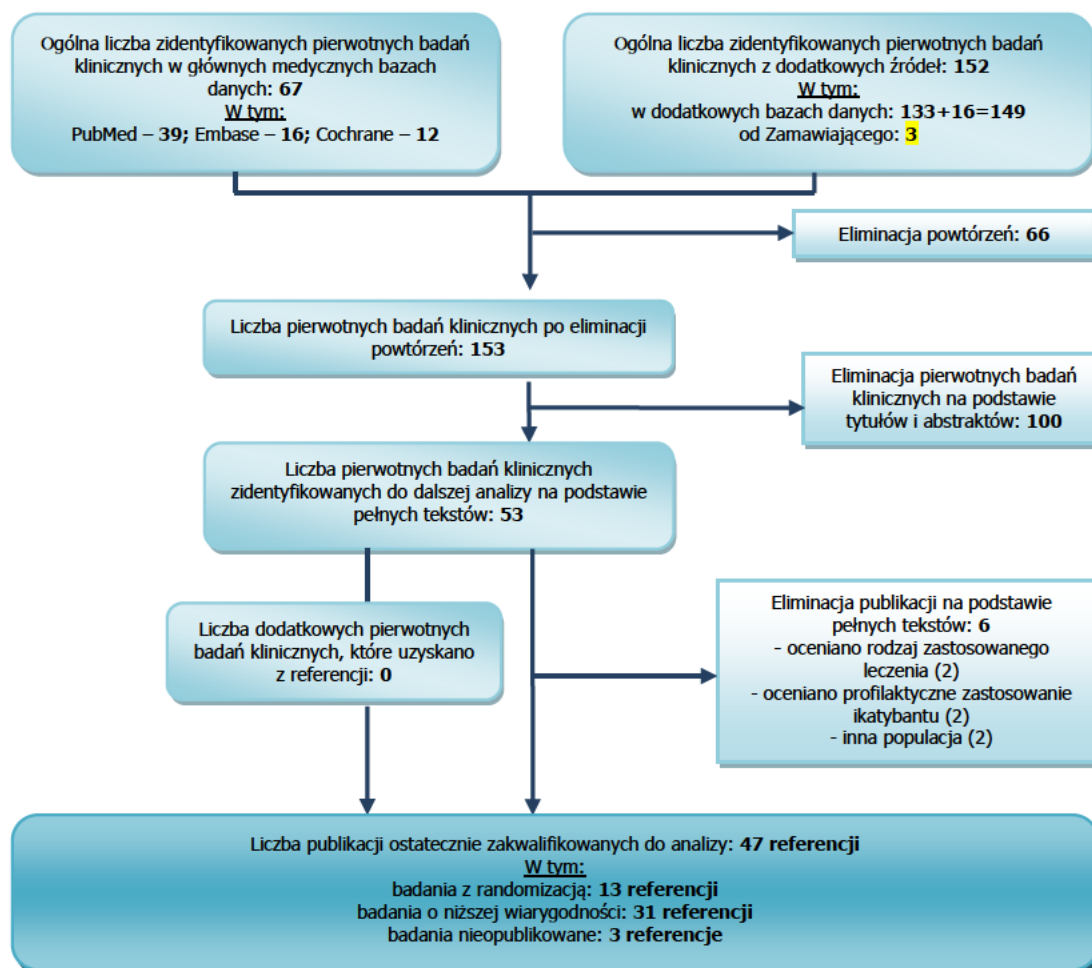
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 28 opracowań (badań) wtórnych:

- 11 przeglądów systematycznych [80], [81]–[82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91],
- 9 raportów HTA (EMA [92], FDA [93], [94], AWMSG [95], [96], SMC [97], NHSC [98], CADTH [99], TGA [100]),

- 5 analiz zbiorczych [101], [102], [103], [104], [105],
- 3 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL [77], streszczenie EPAR [78], ulotka FDA [79]).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyri® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esteraazy).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 30 pierwotnych badań klinicznych:

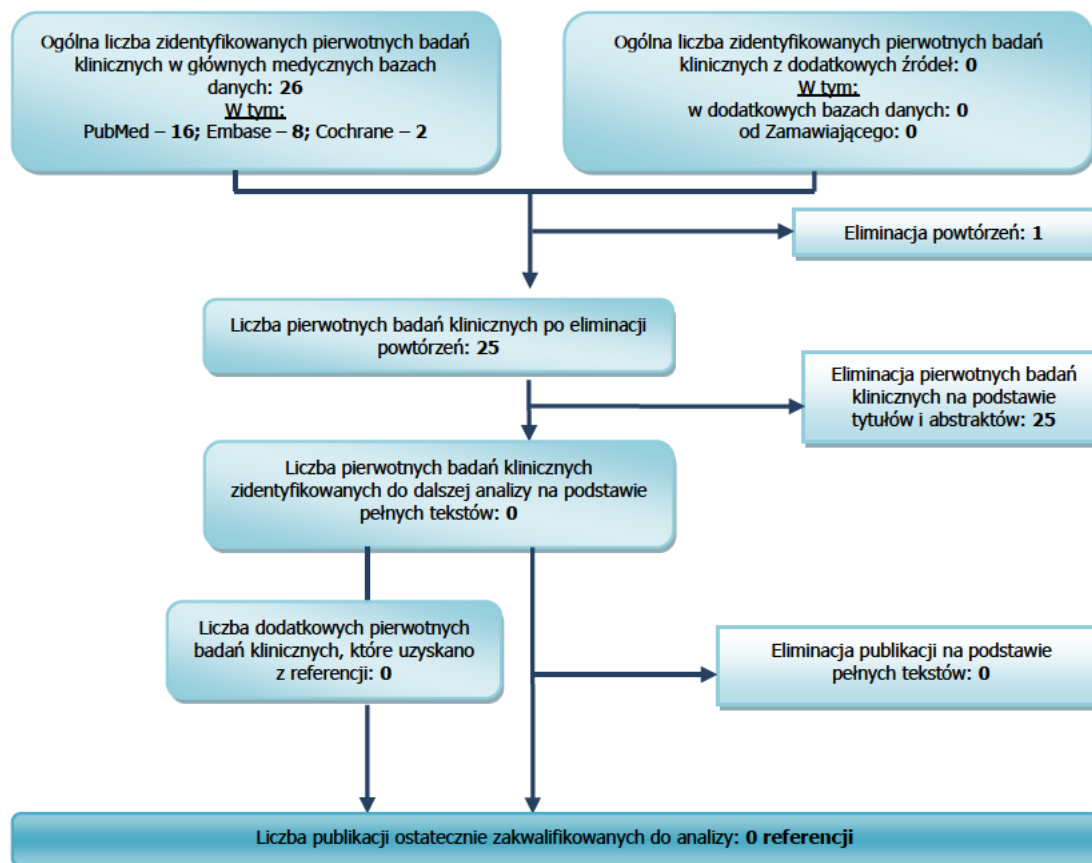
- 2. badania z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ikatybantu względem placebo FAST-1 [1]–[7], FAST-3 [8]–[11], oraz 1 badanie z randomizacją

dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ikatybantu względem kwasu traneksamowego FAST-2 [1], [2], [3], [12], [13],

- 22 badania o niższej wiarygodności (faza otwarta badania o akronimie FAST-1 [1], [5], [7], [33]–[35], faza otwarta badania o akronimie FAST-2 [1], [12], [36] faza otwarta badania o akronimie FAST-3 [8]; 10 badań bez grupy kontrolnej [37], [38], [39], [40]–[42], [43]–[45], [46], [47], [48], [49], [50]; 9 opisów przypadków [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59]),
- 3 badania nieopublikowane [74], [75], [76].

Jak wspomniano powyżej, w wyniku przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano ostatecznie 3 pierwotne badania z randomizacją i dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1). Dotyczyły one porównania efektywności klinicznej ikatybantu względem placebo (badania o akronimach FAST-1 [1]–[7], FAST-3 [8]–[11]) oraz względem kwasu traneksamowego (badanie o akronimie FAST-2 [1], [2], [3], [12], [13]) w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym placebo oraz kwas traneksamowy są jedynymi potencjalnymi, wspólnymi komparatorami, które można zastosować w przypadku potencjalnych porównań pośrednich ikatybantu z koncentratem ludzkiego inhibitora C1 esterazy i konstatem alfa.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora (koncentrat inhibitora C1 esterazy) dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



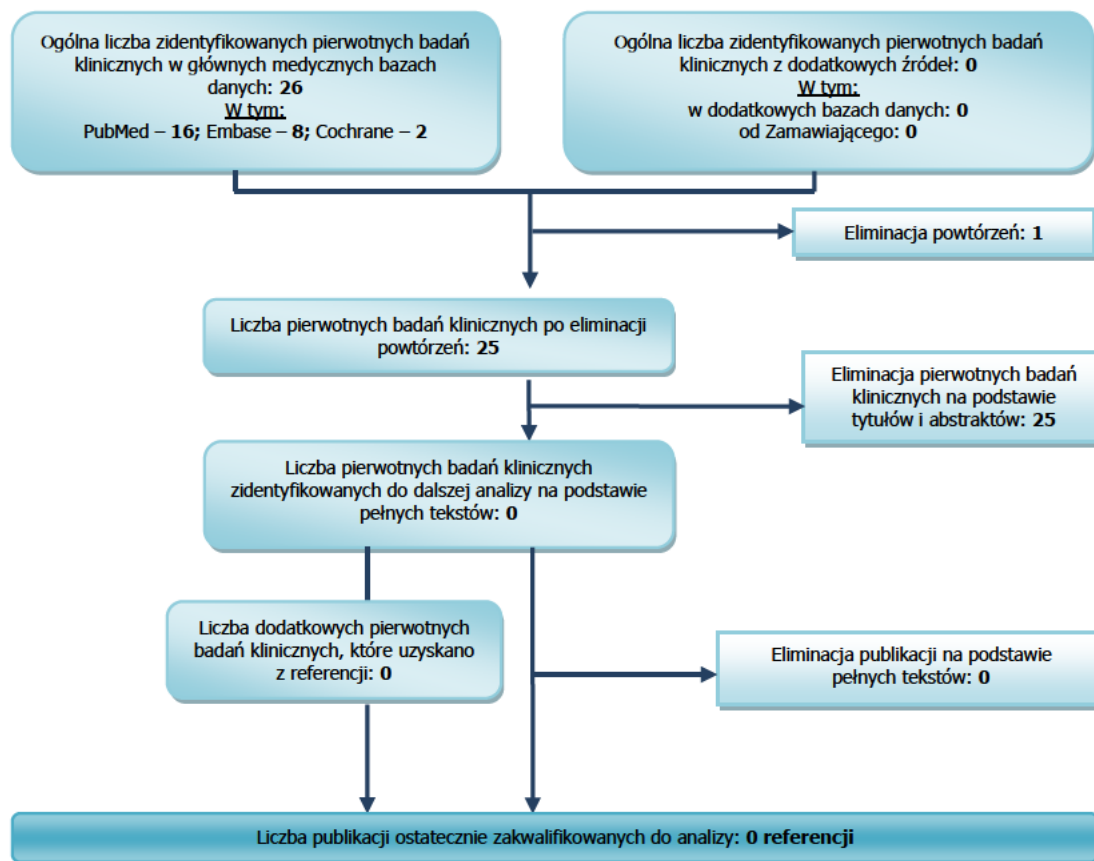
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w bezpośrednim porównaniu do produktu leczniczego Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ikatybant względem koncentratu inhibitora C1 esterazy.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



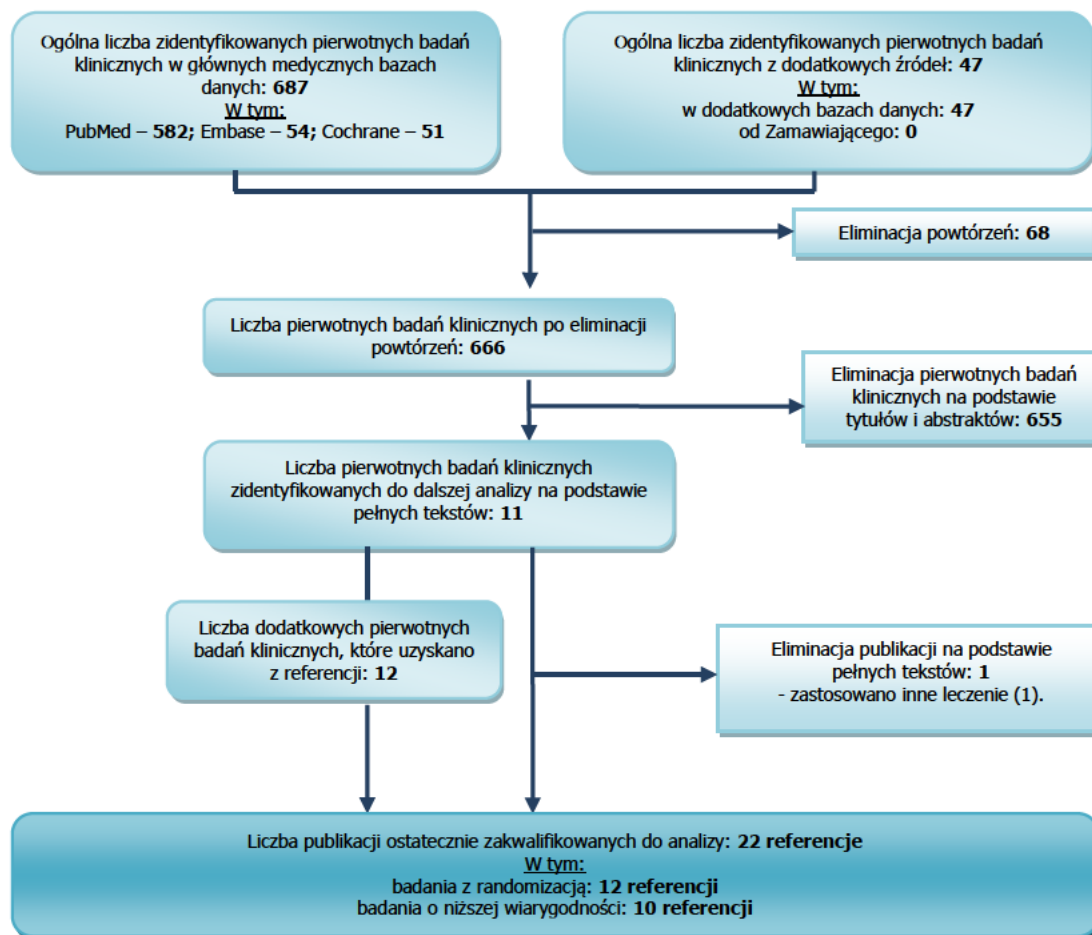
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora (konestat alfa) dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w bezpośrednim porównaniu do produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanych w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie ikatybant względem konestatu alfa.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i komparatora (koncentrat ludzkiego inhibitora C1) dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



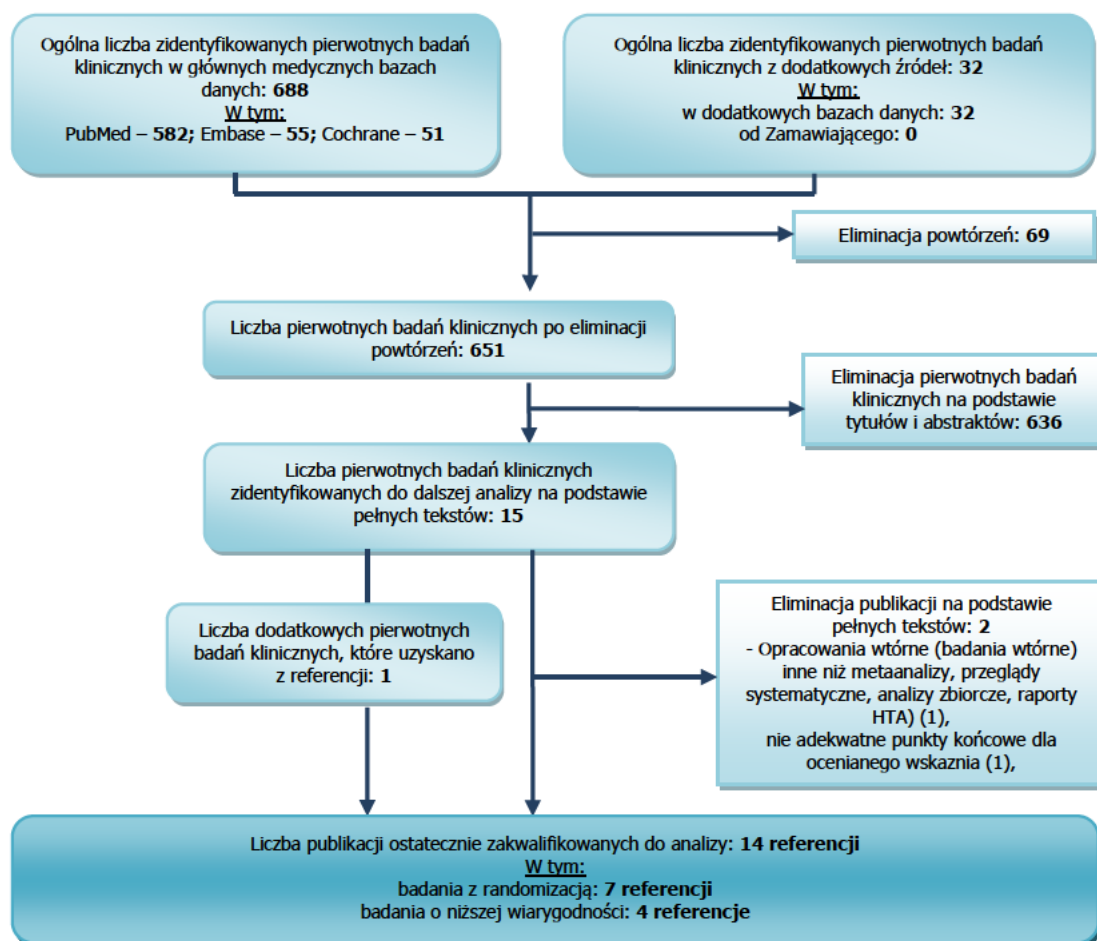
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Berinert® (koncentrat inhibitora C1 esterazy) stosowanego w analizowanym wskazaniu (wyszukiwanie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 3 pierwotne badania kliniczne:

- 2. badania z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej koncentratu inhibitora C1 esterazy względem placebo [14]–[23], [24]–[25],
- 1 badanie o niższej wiarygodności (badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie I.M.P.A.C.T.1. opisane w referencjach [23], [60]–[69] w postaci badania o akronimie I.M.P.A.C.T.2.).

Ponieważ w przypadku koncentratu inhibitora C1 esterazy zidentyfikowano jedynie badania kliniczne porównujące jego zastosowanie względem placebo, w przypadku potencjalnego porównania pośredniego to właśnie placebo zostanie uwzględnione jako wspólny komparator dla ikatybantu i koncentratu inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i komparatora (konestat alfa) dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w analizowanym wskazaniu (wyszukiwanie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 7 pierwotnych badań klinicznych:

- 3. badania z randomizacją dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej konestatu alfa względem placebo, badanie C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32],

- 4 badania o niższej wiarygodności (badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie C1 1205-01 [70], badania o akronimie C1 1304-01 [71], badania o akronimie C1 1310 [72] oraz badanie bez grupy kontrolnej [73]).

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy), względem wybranych komparatorów (technologii opcjonalnych – koncentratu inhibitora C1 esterazy oraz konestatem alfa).

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których ikatybant podawano:
 - porównywano z komparatorami (technologiami opcjonalnymi) innymi niż zdefiniowane w dokumencie APD (koncentrat inhibitora C1 esterazy oraz konestat alfa) lub komparatorami wstępnie nieprzydatnymi do przeprowadzenia potencjalnego porównania pośredniego,
 - w ramach innych wskazań/ leczeniu innych schorzeń niż analizowane np.: nabytego obrzęku naczynioruchowego, idiopatycznego obrzęku naczynioruchowego, obrzęku związanego ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, itp.,
 - w ramach postępowania profilaktycznego np.: przed zabiegami chirurgicznymi, porodem,
 - w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi zaburzyć wyniki badań,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - stosowanych w populacji dzieci,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 47. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Zastosowano inne leczenie niż ikatybant	[122] Kalfus i wsp. 2009; [162] Melamed i wsp. 2014
Opis przypadku dotyczący profilaktycznego (przed zabiegiem) zastosowania ikatybantu	[144] Senaratne i wsp. 2012; [147] Marqués 2010
Opracowania wtórne inne niż metaanalizy, przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, raporty HTA	[106] Antoniu 2011; [107] Riedl 2011; [108] Maurer i wsp. 2011; [109] Christiansen i wsp. 2011; [110] Longhurst 2010; [111] Maurer i wsp. 2010; [112] Cicardi i wsp. 2010; [113] Christiansen i wsp. 2009; [114] Reshef i wsp. 2008; [115] Epstein i wsp. 2008; [116] Muszyńska i wsp. 2008; [117] Merk 2007; [118] Cicardi i wsp. 2007; [119] Bas i wsp. 2007; [120] Moreau i wsp. 2005; [121] Davis 2003; [123] Banerji i wsp. 2010; [124] Richman i wsp. 2011; [124] Johnston 2011; [126] Maskatia i wsp. 2010; [127] Sanchez i wsp. 2008; [128] Lim i wsp. 2005; [129] Bouillet 2011; [130] Thomas i wsp. 2011; [131] Firszt i wsp. 2010; [132] Lock i wsp. 2007; [133] No authores listed 2005; [134] No authores listed 2004; [137] Cicardi i wsp. 2012; [138] Bas i wsp. 2010; [139] Gras i wsp. 2009; [140] Cruden i wsp. 2008; [141] Bouiland i wsp. 2012; [142] No authores listed 2006; [143] Bowen i wsp. 2008; [145] Fain 2011; [146] Shapiro i wsp. 2014; [148] Sardana i wsp. 2011; [149] Bernstein i wsp. 2008; [150] Davis i wsp. 2008; [151] Bernstein i wsp. 2008; [152] Bork i wsp. 2010; [153] No authors listed 2010; [154] Floccard i wsp. 2011; [155] EMA 2008; [156] EMA 2009; [157] EMA 2010; [158] EMA 2011; [159] EMA 2012
Opracowanie (badanie) wtórne (przegląd systematyczny) dotyczące tylko komparatora (nie uwzględniono ikatybantu)	[135] De Serres i wsp. 2003; [136] Prematta i wsp. 2008
Oceniane punkty końcowe nie dotyczą analizowanej interwencji oraz nie są istotne z punktu klinicznego w analizowanym wskaźniku	[163] Hofman i wsp. 2014
Badania niższej wiarygodności dotyczące inne populacji	[160] Zanichelli i wsp. 2012; [161] Haluk i wsp. 2014

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) oraz charakterystyki komparatorów (koncentrat inhibitora C1 esterazy (Berinert® P) oraz konestat alfa (Ruconest®),) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [169].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

14.4.1. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ Z RANDOMIZACJĄ

Tabela 48. Charakterystyka badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ikatybant vs placebo						
[1]–[7] Badanie o akronimie FAST-1 (populacja ogólna)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Argentynie), międzynarodowe w układzie równoległym, typu IIA ⁺ , <i>superiority</i> . Czas badania: 2004–2008. Sponsor: Jerini AG. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczność grup: <i>populacja ITT: N=56</i> Grupa badana: ikatybant 30 mg N=27, Grupa kontrolna: placebo N=29. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 5 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa. Ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia.	Brak	<u>Skuteczność:</u> - czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta, - czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, a także w ocenie badacza, - odpowiedź na leczenie, - redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej po 4 i po 12 godzinach przy użyciu wizualnej skali analogowej względem początkowej oceny, - konieczność zastosowania terapii ratunkowej, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów poszczególnych objawów ataku obrzęku w	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego), - wiek ≥18 lat, - obrzęk skóry, obszaru brzuszno i/lub krtaniowego, - obrzęk umiarkowany lub ostry w ocenie badacza, - pacjenci musieli być zdolni do podjęcia leczenia do 6 godzin od momentu określenia ataku jako średnio nasiloni, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - poważne choroby zakaźne, - historia chorób wieńcowych (w szczególności stwierdzenie dławicy piersiowej lub choroby niedokrwiennej serca), - zastoinowa niewydolność serca, - ciąża lub laktacja, - uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu ostatniego

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>zależności od ich umiejscowienia,</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia. <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych. 	<p>miesiąca,</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie terapii zastępczej np. produkty zawierające inhibitor C1 esterazy, w ciągu 3 dni przed ostatnim atakiem obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - stan psychiczny pacjenta, który w opinii prowadzącego badania uniemożliwia zrozumienie natury, celu i konsekwencji prowadzonego badania klinicznego, - możliwy brak współpracy z badaczami w trakcie badania.
[8]–[11] Badanie o akronimie FAST-3 (populacja ogólna)	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (67 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Izraelu, Australii, Rumunii, Rosji, Węgrzech, Południowej Afryce, Kandy, Ukrainie), międzynarodowe w układzie równoległym, typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: 2011 [^] . Sponsor: Jerini AG/ Shire Human Genetic Therapies Inc. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade:	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=93</i> <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=47. <i>Populacja bezpieczeństwa: N=92</i> <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=46. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 14 dni dla skuteczności, 24 tygodnie dla bezpieczeństwa (dane dotyczące działań niepożądanych podano po 16 dniach).	Jeden pacjent (1,1%).	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta i badacza (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku), - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia), - konieczność zastosowania 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego, niedobór składowej C4, choroba w wywiadzie rodzinnym, charakterystyczne objawy ataku lub nawracające ataki obrzęku), - wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 6 godzin przed włączeniem do badania co najmniej umiarkowanych w nasileniu (obrzęk brzuszny i/lub skóry), lub łagodny obrzęk krtańowy, - wiek ≥18 lat, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - wcześniejsze leczenie ikatybantem, - uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - poważne choroby współistniejące,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	wysoka.				terapii ratunkowej, - profil bezpieczeństwa.	- ciąża lub laktacja.
Ikatybant vs kwas traneksamowy						
[1], [2], [3], [12], [13] Badanie o akronimie FAST-2 (populacja ogólna)	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, podwójnie zaślepione (ang. <i>double-dummy</i>), w układzie równoległym, wieloośrodkowe, (26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Argentynie), międzynarodowe w układzie równoległym, typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: 2006–2009 Sponsor: Jerini AG Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=74</i> <u>Grupa badana:</u> ikatybant 30 mg (plus placebo kwasu traneksamowego) N=36, <u>Grupa kontrolna:</u> kwas traneksamowy 3g/dzień (plus placebo ikatybantu) N=36. Schemat podania: jednorazowa dawka w formie iniekcji w przypadku ikatybantu oraz 3g/dzień w formie iniekcji w przypadku kwasu traneksamowego.	<u>Okres leczenia:</u> nie podano dokładnie (podanie doraźne dawki leku). <u>Okres obserwacji:</u> w okresie leczenia ataku obrzęku aż do czasu, gdy lekarz uznał, że pacjent może wrócić do normalnych obowiązków.	Brak	- skuteczność kliniczna, - profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia ogólnych i poszczególnych działań niepożądanych (w tym ciężkich i poważnych działań niepożądanych), rezygnacji z udziału w badaniu czy działań niepożądanych prowadzących do zgonu.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego), - wiek ≥18 lat, - obrzęk skóry, obszaru brzuszno i/lub krtaniowego, - obrzęk umiarkowany lub ostry w ocenie badacza, - pacjenci musieli być zdolni do podjęcia leczenia do 6 godzin od momentu określenia ataku jako średnio nasilony, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - poważne choroby zakaźne, - historia chorób wieńcowych (w szczególności stwierdzenie dławicy piersiowej lub choroby niedokrwiennej serca), - zastoinowa niewydolność serca, - ciąża lub laktacja, - uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie terapii zastępczej np. produkty zawierające inhibitor C1 esterazy, w ciągu 3 dni przed ostatnim atakiem obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - stan psychiczny pacjenta, który w opinii prowadzącego badania uniemożliwił zrozumienie

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						natury, celu i konsekwencji prowadzonego badania klinicznego, - możliwy brak współpracy z badaczami w trakcie badania.
Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo						
[14]–[23] Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 (populacja ogólna)	RCT, II/III fazy, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (36 ośrodków w 15 krajach na całym świecie), międzynarodowe w układzie równoległym, typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: 2005–2007 (2009 [^]). Sponsor: CSL Behring. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grup: Zrandomizowano N=125, <i>populacja ITT: N=124</i> <u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=43, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=42. <i>Populacja bezpieczeństwa: N=92</i> <u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 10 j./kg m.c. N=39, koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=46, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=41. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażenia wirusowego); dane dotyczące działań niepożądanych podano po 4 godzinach).	Jeden pacjent (<1%).	<u>Skuteczność:</u> - odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku uległy pogorszeniu w czasie 2–4 godzin po zastosowaniu terapii, - konieczność zastosowania terapii ratunkowej, - liczba epizodów wymiotów odnotowana w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku, <u>Profil bezpieczeństwa.</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 6 lat, - zdiagnozowany laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy typu I lub II, - umiarkowany lub ostry atak obrzęku na twarzy lub w części brzusznej poddany leczeniu w ciągu 5 godzin od wystąpienia, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekunów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyta nadwrażliwość na koncentrat ludzkiego inhibitora C1 esterazy, - nabyty obrzęk naczyńioruchowy, - wszystkie typy obrzęku niezwiązane z niedoborem inhibitora C1 esterazy, - zażywanie narkotyków, - zażywanie leków przeciwbólowych, - leczenie innym koncentratem inhibitora C1 esterazy lub innym preparatem stosowanym w leczeniu obrzęków w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania.
[24]–[25] (populacja ogólna)	RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (2 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), międzynarodowe w układzie równoległym, typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: 1998 [^]	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=36</i> <u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora C1 esterazy 25 j./kg m.c. N=18, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=18. <i>populacja PPA: N=23</i> <u>Grupa badana:</u> koncentrat inhibitora	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 24 godziny dla bezpieczeństwa (12 miesięcy w	Utracono 13 pacjentów (36,1%).	<u>Skuteczność:</u> - czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - odpowiedź na leczenia[25], <u>profil bezpieczeństwa.</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym (diagnoza oparta o wywiad rodzinny lub aktywność inhibitora C1 esterazy <30%), - co najmniej 5 ataków w przeciągu ostatnich 12 miesięcy, - dzieci >2 roku życia włączone do badania, gdy istniały przeciwwskazania do leczenia ich androgenami,

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	i 1996 ^{^^} . Sponsor: Grant FDA FD-R-000659 i grant NIH RR-02172 NIH. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	C1 esterazy 25 j./kg m.c. N=11, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=12. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	przypadku zakażenia wirusowego).			- brak alergii na inhibitor C1 esterazy, - brak uzależnienia od narkotyków, - ciąża lub planowanie ciąży, - brak leczenia androgenami, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Konstat alfa vs placebo						
C1 1205-01 [26]–[27]	RCT, II/III fazy, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (26 ośrodków w Stanach Zjednoczonych oraz 4 ośrodki w Kanadzie; „North American study”), w układzie równoległym, typu II A [^] , superiority. Czas badania: 2005–2009. Sponsor: Pharming Technologies B.V. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Liczebność grup:</u> <u>populacja ITT:</u> N=38 <u>Grupa badana:</u> konestat alfa 50 j./kg N=12 konestat alfa 100 j./kg N=13 <u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=13 Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.	Utracono jednego pacjenta.	- odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 12 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - w przypadku kobiet: negatywny wynik testu ciążowego, nieplanowanie ciąży, stosowanie antykoncepcji, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentraty inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ostatnich 3 miesiącach, - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatniego miesiąca, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu,

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńoruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - masa ciała powyżej 120 kg, - jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badaczy mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - konieczność zastosowanie leczenia ratującego życie.
C1 1304-01 [26], [28]	<p>RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (11 ośrodków we Włoszech, Hiszpanii, Rumunii, Wilekiej Brytanii; „<i>European study</i>”), w układzie równoległym, typu IIA[^], <i>superiority</i>.</p> <p>Czas badania: 2004–2009.</p> <p>Sponsor: Pharming Technologies B.V.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńoruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> <i>populacja ITT: N=32</i></p> <p><u>Grupa badana:</u> konestat alfa 100 j./kg N=16</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo N=16</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 godzin dla skuteczności, 90 ± 7 dni dla bezpieczeństwa.</p>	Utracono 2 pacjentów.	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 16 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczyńoruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, <p>- wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyte reakcje alergiczne na produkty lecznicze pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentrat inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczyńoruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - uczestnictwo w innym badaniu w ostatnich 3 miesiącach, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, - jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badaczy, mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - konieczność zastosowanie leczenia ratującego życie.
C1 1310 [29]– [32]	<p>RCT, III fazy, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńoruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego.</p>	Brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku na wizualnej skali analogowej i 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 13 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczyńoruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>układzie równoległym, typu IIA[^], <i>superiority</i>. Czas badania: 2011–2012. Sponsor: Pharming Technologies B.V. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p><i>populacja ITT: N=75</i> Grupa badana: konstat alfa 50 j./kg <84 kg lub 4200 j u chorych >84 kgN=44 Grupa kontrolna: placebo N=31 Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa.</p>		<p>skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - nawrót objawów obrzęku, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>50% poniżej normy, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu, - gotowość i zdolność do wykonania wszystkich procedur protokołu, - wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 5 godzin przed włączeniem do badania (obrzęk brzuszny, krtańowy, twarzowy), - brak objawów ustąpienia objawów ataku (wynik w skali VAS ≥ 20 mm). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - alergia na produkty lecznicze pochodzące od królików lub na króliki, - dodatni wynik testu IgE dla sierści króliczej, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od leku, alkoholu, - stosowanie innego badanego leku w ciągu ostatnich 30 dni, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, - wystąpienie objawów zagrażających życiu.</p>

[^]podtyp badania zgodny z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. ^{^^}Podano datę publikacji wyników.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 49. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-1 [1]–[7].

Cecha		Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7]	
		Populacja ogólna	
		Grupa badana N=27	Grupa kontrolna N=29
Wiek – średnia (SD) lub [zakres] - lata		34,8 ± 9,81	34,9 ± 11,4
Płeć męska (n, %)		11 (41%)	8 (28%)
Waga: średnia ± SD [kg]		80,3 ± 21,1	76,0 ± 21,9
Typ obrzęku: n (%)	Skórny	14	13
	Brzuszny	13	16
Rasa: n (%)	Kaukaska	25 (92,6%)	25 (86,2%)
	Czarna	0 (0%)	0 (0%)
	Azjatycka	0 (0%)	1 (1,8%)
	Rasa mieszana	0 (0%)	1 (1,8%)
	Inna	2 (7,4%)	2 (6,9%)
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: mediana (zakres)	Skórne	6 (1–44)	6 (1–50)
	Brzuszne	3 (1–24)	5 (2–16)
	Skórne lub brzuszne	2 (1–40)	5 (1–12)
	Laryngologiczne	1 (1–4)	1 (1–9)

Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-3 [8]–[11].

Cecha		Badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11]			
		Populacja ogólna			
		Grupa badana		Grupa kontrolna	
		Obrzęki inne niż krtaniowe N=43	Obrzęki krtaniowe N=3	Obrzęki inne niż krtaniowe N=45	Obrzęki krtaniowe N=2
Wiek: średnia ± SD [lata]		36,1 ± 13,7	40,3 ± 6,7	36,6 ± 11,2	50,0 ± 22,6
Płeć	Mężczyźni	16 (37%)	1 (33%)	16 (36%)	1 (50%)
	Kobiety	27 (63%)	2 (67%)	29 (64%)	1 (50%)
Waga: średnia ± SD [kg]		81,7 ± 25,1	86,6 ± 33,4	80,7 ± 20,9	70,3 ± 5,0
Rasa: n (%)	Kaukaska	38 (88%)	3 (100%)	40 (89%)	2 (100%)
	Czarna	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Inna	2 (5%)	0 (0%)	5 (11%)	0 (0%)
HAE w wywiadzie: n (%)		38 (88%)	3 (100%)	39 (87%)	2 (100%)
Czas od ostatniego ataku: średnia [miesiące]		4,3	2,3	3,4	6,9
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: średnia [n]	Skórne	6,7	24,7	7,3	0
	Brzuszne	4,2	2,5	3,8	3,5
	Skórne i brzuszne	3,6	15,5	3,8	0
	Krtaniowe	1,0	1,0	0,7	0

Tabela 51. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13].

Cecha		Badanie o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13]	
		Populacja ogólna	
		Grupa badana N=36	Grupa kontrolna N=38
Wiek: średnia ± SD [lata]		40,4 ± 13,60	41,9 ± 12,4
Płeć (mężczyźni/kobiety): n (%)		12/24 (33%/67%)	15/23 (39%/61%)
Waga: średnia ± SD [kg]		80,1 ± 16,1	74,2 ± 15,6
Typ obrzęku: n (%)	Skórny	24	23
	Brzuszny	12	15
Rasa: n (%)	Kaukaska	36 (100%)	38 (100%)
	Czarna	0 (0%)	0 (0%)
	Azjatycka	0 (0%)	0 (0%)
	Rasa mieszana	0 (0%)	0 (0%)
	Inna	0 (0%)	0 (0%)
Liczba ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy: mediana (zakres)	Skórne	6 (1–24)	5 (1–25)
	Brzuszne	3 (1–15)	3 (1–71)
	Skórne lub brzuszne	4 (1–24)	2 (1–12)
	Laryngologiczne	1 (1–7)	1 (1–6)

Tabela 52. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23].

Cecha		Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23]		
		Populacja ogólna		
		Grupa badana 10 j./kg m.c. N=39	Grupa badana 20 j./kg m.c. N=43	Grupa kontrolna N=42
Wiek: średnia ± SD (zakres) [lata]		33,1 ± 12,77 (13–72)	34,6 ± 14,91 (10–71)	31,5 ± 13,57 (6–62)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	26 (66,7%)	30 (69,8%)	28 (66,7%)
	Kobiety	13 (33,3%)	13 (30,2%)	14 (33,3%)
Rasa: n (%)	Biała	36 (92,3)	38 (88,4%)	37 (88,1%)
	Czarna	0 (0%)	3 (7,0%)	1 (2,4%)
	Latynoska	2 (5,1%)	2 (4,7%)	1 (2,4%)
	Żółta	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (4,8%)
	Indianie lub mieszkańcy Alaski	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Wskaźnik BMI średnia ± SD (zakres) [kg/m²]		26,7 ± 5,29 (17–36)	27,0 ± 5,57 (18–40)	25,3 ± 6,00 (13–38)
Typ dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: n (%)	Typ I	35 (89,7%)	35 (81,4%)	38 (90,5%)
	Typ II	3 (7,7%)	8 (18,6%)	4 (9,5%)
	Nieokreślony	1 (2,6%)	-	-

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 53. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją [24]–[25].

Cecha	Badanie [24]–[25]	
	Populacja ogólna	
	Grupa badana N=18	Grupa kontrolna N=18
Lata: średnia ± SD (zakres)	36,6 ± 11,8 (15; 60)	26,9 ± 16,2 (7; 70)
Płeć (mężczyźni/kobiety): n	8/10	9/9
Waga: średnia ± SD (zakres)	74,8 ± 16,1 (53; 105)	60,9 ± 22,8 (26; 116)
Profilaktyczne leczenie androgenami w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją (Tak/Nie)	11/7	11/7
Liczba ataków w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją: średnia ± SD (zakres)	10,9 ± 13,8 (1; 50)	9,4 ± 7,9 (0; 25)
Poziom fizjologicznego inhibitora C1 (% względem poziomu prawidłowego): średnia ± SD (zakres)	10,6 ± 2,3 (7; 15)	11,1 ± 2,0 (10; 15)

Tabela 54. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1205-01 [26], [27].

Cecha	Badanie [26]–[27]		
	Populacja ogólna		
	Grupa badana w dawce 100 j./kg m.c. N=13	Grupa badana w dawce 50 j./kg m.c. N=12	Grupa kontrolna N=13
Lata: średnia ± SD (zakres)	34,2 ± 15,7 (17; 66)	40,7 ± 12,2 (20; 59)	44,5 ± 16,8 (17; 71)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	5 (38)	4 (33)
	Kobiety	8 (62)	8 (67)
Rasa: n (%)	Biała	12 (92)	12 (100)
	Czarna	0	0
	Azjatycka	1 (8)	0
BMI: średnia ± SD	26,1 ± 5,3	29,8 ± 7,1	25,6 ± 5,8

Tabela 55. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1304-01 [26], [28].

Cecha	Badanie [26], [28]	
	Populacja ogólna	
	Grupa badana N=16	Grupa kontrolna N=16
Lata: średnia ± SD	46,1 ± 14,5 (19; 67)	32,4 ± 11,3 (17; 55)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	8 (50)
	Kobiety	8 (50)
Rasa: n (%)	Biała	16 (100)
	Czarna	0
	Azjatycka	0
BMI: średnia ± SD	28,9 ± 6,4	26,2 ± 4,8

Tabela 56. Charakterystyka populacji włączonej do badania z randomizacją C1 1310 [29]–[32].

Cecha	Badanie [29]–[32]	
	Populacja ogólna	
	Grupa badana N=44	Grupa kontrolna N=31
Lata: średnia \pm SD (zakres)	34,4 \pm 12,59 (17; 67)	41,4 \pm 15,38 (18; 69)
Płeć (mężczyźni): %	36	39
Liczba ataków/ rok: średnia \pm SD (zakres)	24,9 \pm 23,66 (0; 143)	30,6 \pm 27,17 (3; 111)
Stosowanie terapii profilaktycznej: %	50	48

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.4.2. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Ikatybant – kontynuacje badań z randomizacją o akronimach FAST-1, FAST-2, FAST-3 (fazy otwarte)

Tabela 57. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – kontynuacja badań z randomizacją o akronimach FAST-1, FAST-2, FAST-3.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[1], [5], [7], [33], [34], [35] Faza otwarta badania (OLE) o akronimie FAST-1	Faza otwarta – kontynuacja badania z randomizacją o akronimie FAST-1 [1], [7] oraz jej subanalizy [33], [34], brak zamaskowania, brak grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodk: brak informacji. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy (uwzględniono również pacjentów, którzy zostali zrekrutowani do badania o akronimie FAST-1, ale nie doświadczyli na tyle ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, aby zakwalifikować się do fazy podwójnie zamaskowanej). Liczebność grup: Grupa badania: ikatybant w dawce 30 mg, (N=68 [1], nie podano liczby pacjentów [7]; N=26 [33]; N=19 [34]). Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. Okres obserwacji: do 18 przypadków wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.	Żadnego pacjenta nie utracono.	- czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu pacjenta, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego, niedobór składowej C4, choroba w wywiadzie rodzinnym, charakterystyczne objawy ataku lub nawracające ataki obrzęku), - wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 6 godzin przed włączeniem do badania co najmniej umiarkowanych w nasileniu (obrzęk brzuszny i/lub skórny), lub łagodny obrzęk krtaniowy, - wiek ≥ 18 lat, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - wcześniejsze leczenie ikatybantem, - uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - poważne choroby współistniejące, ciąża lub laktacja.
[1], [12] Faza otwarta	Faza otwarta - kontynuacja badania z randomizacją o	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia	Brak.	- czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu pacjenta,	Kryteria włączenia: - pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I lub II (poziom

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
badania (OLE) o akronimie FAST-2	akronimie FAST-2, brak zamaskowania, brak grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodk: brak informacji. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	(uwzględniono również pacjentów, którzy zostali zrekrutowani do badania o akronimie FAST-2, ale nie doświadczyli na tyle ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, aby zakwalifikować się do fazy podwójnie zamaskowanej). Liczebność grupy: <u>Grupa badana:</u> ikatybant w dawce 30 mg N=50, Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> do 110 przypadków wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.		- czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta, - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.	inhibitora C1 esterazy <50% poziomu prawidłowego), - wiek ≥ 18 lat, - obrzęk skóry, obszaru brzuszego i/lub kraniowego, - obrzęk umiarkowany lub ostry w ocenie badacza, - pacjenci musieli być zdolni do podjęcia leczenia do 6 godzin od momentu określenia ataku jako średnio nasilony, - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inny niż dziedziczny typ obrzęku naczynioruchowego, - poważne choroby zakaźne, - historia chorób wieńcowych (w szczególności stwierdzenie dławicy piersiowej lub choroby niedokrwiennej serca), - zastoinowa niewydolność serca, - ciąża lub laktacja, - uczestnictwo w innym badaniu lub stosowanie innego leku eksperymentalnego w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie leków przeciwbólowych na początku ataku obrzęku, - stosowanie terapii zastępczej np. produkty zawierające inhibitor C1 esterazy, w ciągu 3 dni przed ostatnim atakiem obrzęku, - stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, - stan psychiczny pacjenta, który w opinii prowadzącego badania uniemożliwia zrozumienie natury, celu i konsekwencji prowadzonego badania klinicznego, możliwy brak współpracy z badaczami w trakcie badania.
[8] Faza otwarta	Faza otwarta - kontynuacja badania z	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w	Brak danych.	- czas do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy stanu	<u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
badania (OLE) o akronimie FAST-3	randomizacją o akronimie FAST-3, brak zamaskowania, brak grupy kontrolnej, (badanie w toku), podtyp IVC. Ośrodk: brak informacji. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	niedoborem inhibitora C1 esterazy (uwzględniono również pacjentów, z ciężkimi obrzękami krtańowymi, którzy nie zostali zrandomizowani do badania o akronimie FAST-3). Liczebność grupy: <u>Grupa badania:</u> ikatybant w dawce 30 mg, N=21. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	ramach leczenia doraźnego. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.		pacjenta, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.

^podtyp badania zgodny z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. ^^Podano datę publikacji wyników.

Tabela 58. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-1 – faza otwarta [1], [5], [7], [33], [34], [35] (na podstawie referencji [1]).

Cecha	Kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-1 – faza otwarta [1], [5], [7], [33], [34], [35]	
	Grupa badana	

*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 59. Charakterystyka populacji włączonej do kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-2 – faza otwarta [1], [12] (na podstawie referencji [1]).

Cecha	Kontynuacji badania z randomizacją o akronimie FAST-2 – faza otwarta [1], [12]	
	Grupa badana	

*obliczono na podstawie dostępnych danych.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ikatybant – badania bez grupy kontrolnej

Tabela 60. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[37] Reshef i wsp. 2008 (opisano w oparciu o abstrakt)	Badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska	Pacjenci z ostrymi atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wywołanego niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grupy: N=6. Schemat podania: Ikatybant w dawce 30 mg.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	Brak danych.	- czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z historią obrzęku naczynioruchowego lub udokumentowanym niskim poziomem inhibitora C1 esterazy, - w abstrakcie nie podano innych kryteriów włączenia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Komentarz	Badanie bez grupy kontrolnej, osoby utracone z badania: brak danych. Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów biorących udział w badaniu.					
[38] Farkas i wsp. 2012	Badanie otwarte podtyp IVC bez grupy kontrolnej. Ośrodki: brak danych Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Populacja pacjentów ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (bez względu na rodzaj napadu). Liczebność grupy: N= 9 (16 ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w różnych lokalizacjach) Schemat podania: w przypadku wystąpienia napadu wykwalifikowany specjalista z zakresu ochrony zdrowia podawał pacjentom pojedynczą dawkę 30 mg ikatybantu. Lek podawano w postaci iniekcji podskórnych w okolicach brzusznych. <u>Terapie dodatkowe:</u> w przypadku 1 pacjenta, u którego	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji jednak z definicji jednego z punktów końcowych można wnioskować, iż trwał on co najmniej 48 godzin od rozpoczęcia napadu i podania ikatybantu.	Brak danych.	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czas od podania ikatybantu do ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - zmiana oceny nasilenia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w skali VAS po upływie 4 godzin od podania ikatybantu względem wartości początkowej, - ryzyko wystąpienia nawrotu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek powyżej 18 lat (pacjenci dorośli), - zdiagnozowane ostre napady dziedzicznego obrzęku, naczynioruchowego typu I lub drugiego (bez względu na rodzaj napadu) - wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		stwierdzono nawrót napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego po upływie 48 godzin od podania ikatybantu zastosowano 500 UI koncentratu inhibitora esterazy C1.			naczynioruchowego (nowy napad w innej lokalizacji, który występuje po upływie 48 godzin) - profil bezpieczeństwa.	
Komentarz	Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji i zamaskowania próby na pojedynczej grupie pacjentów, osoby utracone z badania: brak danych.					
[39] Bork i wsp.2007	Badanie otwarte podtyp IVC bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w latach 2003-2004 Ośrodki: 3 ośrodki kliniczne Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Populacja pacjentów w wieku 18–65 lat ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, które występowały z częstością co najmniej 1 napad/3 miesiące. Liczebność grup: N=15 (20 ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w różnych lokalizacjach). 20 ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, które wystąpiły u 15 pacjentów podzielono na 5 grup w zależności od sposobu ich leczenia: • grupa 1, 2, i 3 liczyły łącznie 12 napadów, • grupa 4 i 5: 8 napadów. Schemat podania: <u>Grupa 1:</u> ikatybant podawany w dawce 0,4 mg/kg masy ciała w postaci 2 godzinnych wlewów dożylnych. <u>Grupa 2:</u> ikatybant podawany w dawce 0,4 mg/kg masy ciała w postaci 0,5 godzinnych wlewów dożylnych. <u>Grupa 3:</u> ikatybant podawany w dawce 0,8 mg/kg masy ciała w	Okres leczenia: lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Okres obserwacji: nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji.	Brak danych.	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czas od podania ikatybantu do ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - ocena nasilenia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przy użyciu skali VAS w 4 godzinie po przyjęciu ikatybantu, - zmiana oceny nasilenia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w skali VAS po upływie 4 godzin od podania ikatybantu względem wartości początkowej, - ryzyko wystąpienia nawrotu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - wiek 18-65 roku życia, - zdiagnozowane ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub drugiego (bez względu na rodzaj napadu) potwierdzone w historii choroby pacjenta, wywiadzie rodzinnym oraz badaniach laboratoryjnych osocza, - co najmniej 1 napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ciągu 3 miesięcy, - obecność napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia bez względu na lokalizację (z wyjątkiem obrzęków obejmujących krtań), - pacjenci, którzy ukończyli całe badanie skryningowe oraz dotarli do szpitala w ciągu 10 godzin od rozpoczęcia napadu obrzęku, - kobiety w wieku rozrodczym z negatywnymi wynikami testu ciążowego (wykonanego w próbie moczu), - wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. Kryteria wykluczenia: - obecność w historii medycznej pacjenta hematologicznych, wątrobowych, nerkowych, związanych z układem oddechowym czy sercowo-naczyniowym czynników lub innego stanu klinicznego mogącego wpłynąć na metabolizm, powodować eliminację leków bądź zakłócić ocenę profilu bezpieczeństwa,

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>postaci 0,5 godzinnych wlewów dożylnych.</p> <p><u>Grupa 3:</u> ikatybant w dawce 30 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha.</p> <p><u>Grupa 3:</u> ikatybant w dawce 45 mg podawany podskórnie w okolicach dolnej części brzucha.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>w przypadku nawrotów 5 napadów obrzęku zastosowano terapię koncentratem inhibitora C1 (Berinert P®) w dawce 1 000 U (nawrót 3 napadów) lub 500 U (nawrót 2 napadów).</p>				- pacjenci z nabytym obrzękiem naczyń naczynioruchowym wywołanym deficytem C1-INH.
Komentarz	Prospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji, bez zamaskowania próby i grupy kontrolnej, osoby utracone z badania: brak danych.					
[40]–[42] Maurer i wsp. 2013	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podtyp IVC bez grupy kontrolnej.</p> <p>Czas badania: od lipiec 2009 do lutego 2012</p> <p>Ośrodki: 38 ośrodków w 9 krajach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego typu I i II.</p> <p>Liczność grupy: N=310.</p> <p>Schemat podania: brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.</p>	Brak danych.	<p>- czas dokonania pierwszej iniekcji,</p> <p>czas do ustąpienia objawów ataku,</p> <p>- czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku,</p> <p>- czas trwania ataku,</p> <p>-profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>
Komentarz	Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji, bez zamaskowania próby i grupy kontrolnej.					
[43]–[45]	IIIb fazy, badanie	Pacjenci z atakami dziedzicznego	<u>Okres leczenia:</u>	Brak danych.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Aberer i wsp. 2014	otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podtyp IVC bez grupy kontrolnej . Czas trwania: od 25 września 2009 do 22 czerwca 2011 roku. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	obrzęku naczynioruchowego typu I i II. Liczebność grupy: N=97+19. Schemat podania: Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu w postaci samo-iniekcji.	Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> 28 dni dla bezpieczeństwa.			- dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym HAE. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie innego obrzęku naczynioruchowego niż HAE typu I lub II, - choroby tętnic wieńcowych w szczególności niestabilna dławica piersiowa, ciężka choroba niedokrwienne serca), - zastoinowa niewydolność serca, - przebyty udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - ciąża lub karminie piersią.
Komentarz	Prospektywne badanie fazy IIIb, przeprowadzone bez randomizacji, bez zamaskowania próby i grupy kontrolnej.					
[46] Maurer i wsp. 20123 (opisano w oparciu o abstrakt)	Badanie obserwacyjne, podtyp IVC bez grupy kontrolnej (ang. <i>Icatibant Outcome Survey</i> , IOS) Ośrodki: brak danych. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Liczebność grupy: N=129. Schemat podania: Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu w postaci iniekcji podawanej samodzielnie lub przez personel medyczny.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	Brak danych.	- mediana czasu do podania preparatu, - czas do całkowitego ustąpienia objawów, - czas trwania ataku obrzęku.	- pacjenci ze zdiagnozowanym HAE.
Komentarz	Badanie obserwacyjne bez randomizacji, bez zamaskowania próby i grupy kontrolnej. Przedstawiono zestawienie wyników obserwacji (IOS) z wynikami badania RCT o akronimie FAST-3.					
[47] Boccon-Gibod i wsp. 2012	Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej, nie prospektywne porównawcze. Podtyp	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II, którzy wcześniej byli leczeni ikatybantem przez profesjonalistów	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu	Brak danych.	- czas do wystąpienia ataku i podanie ikatybantu poprzez samo iniekcję, - czas do pierwszego	<u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy którzy mieli podany ikatybant przez profesjonalistów medycznych w przypadku co najmniej jednego ataku.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>badania: IVC. Czas trwania: 01–10.2010 rok. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>medycznych w przypadku co najmniej jednego ostrego ataku. Schemat podania: Jednorazowa dawka leku 30 mg ikatybantu podana samodzielnie przez chorego w iniekcji podskórnej w brzuch.</p>	<p>dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny.</p>		<p>ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p>
Komentarz	Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej.					
[48] Campos i wsp. 2014	<p>Badanie prospektywne, kohortowe, podtyp IVC bez grupy kontrolnej. Czas badania: Od sierpnia 2011 do lutego 2012. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Liczebność grupy: N=20. Schemat podania: Jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu w iniekcji podskórnej w przypadku ataku o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.</p>	Brak danych.	<p>- czas do ustąpienia objawów ataku, - czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci, - potwierdzona diagnoza HAE. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek powyżej 65 lat, - ciąża.</p>
Komentarz	Badanie prospektywne, kohortowe, bez grupy kontrolnej.					
[49] Longhurst i wsp. 2013 (opisano w oparciu o abstrakt)	<p>Badanie obserwacyjne, podtyp IVC bez grupy kontrolnej. Ośrodki: brak danych. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I i II. Liczebność grupy: N=136. Schemat podania: brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.</p>	Brak danych.	<p>- czas do całkowitego ustąpienia ataku, - czas do całkowitego ustąpienia ataku w wyniku zastosowania ikatybantu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS : nie dotyczy. Ocena w skali GRADE : niska .					
Komentarz	Badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania próby i grupy kontrolnej.					
[50] Bouillet i wsp. 2013 (opisano w oparciu o abstrakt)	Badanie bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVC. Ośrodki : brak danych. Ocena w skali Jadad : nie dotyczy. Ocena w skali NOS : nie dotyczy. Ocena w skali GRADE : niska	Pacjenci z atakami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III i II/II. Liczebność grup : brak danych. Schemat podania : brak danych.	<u>Okres leczenia</u> : Brak danych. <u>Okres obserwacji</u> : Brak danych.	Brak danych.	- czas do całkowitego ustąpienia ataku, - czas trwania ataku, - sposób podania, - czas pierwszej iniekcji ikatybantu, - liczba pacjentów, - liczba ataków.	<u>Kryteria włączenia</u> : - brak danych. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - brak danych.
Komentarz	Badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji, bez zamaskowania próby i grupy kontrolnej.					

^podtyp badania zgodny z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. ^^podano datę publikacji wyników.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 61. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [38].

Nr pacjenta	Płeć	Wiek w momencie rozpoczęcia badania (w latach)	Liczba oraz lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	Ocena nasilenia objawów w momencie rozpoczęcia każdego napadu
1	kobieta	52	1 x ramię 2 x górne drogi oddechowe 1 x obszar jamy brzusznej	3 2 (pierwszy napad brzuszny) 3 (drugi napad brzuszny) 3
2	kobieta	20	1 x obszar jamy brzusznej	3
3	kobieta	39	1 x obszar jamy brzusznej 1 x górne drogi oddechowe	4 3
4	kobieta	46	1 x obszar jamy brzusznej oraz skóry brzucha	3
5	kobieta	39	1 x ramię	4
6	kobieta	31	2 x obszar jamy brzusznej	po 3 w przypadku każdego napadów
7	mężczyzna	41	1 x obszar jamy brzusznej	4
8	kobieta	24	1 x stopa 1 x obszar jamy brzusznej	5 3
9	mężczyzna	25	2 x obszar jamy brzusznej	po 3 w przypadku każdego napadów

Tabela 62. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [39].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [39]
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I, n (%)		14 (93%)
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu II, n (%)		1 (7%)
Wiek, średnia (SD)		41,1 (11,8)
Płeć, n (%)	kobiety	10 (66,7%)*
	mężczyźni	5 (33,3%)*
Białko C1-INH (g/l) – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I, średnia (SD)		0,056 (0,019)
Białko C1-INH (g/l) – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu II		60,4
Aktywność C1-INH, średnia (SD)		18,94% (13,69%)
C4 (g/l), średnia (SD)		0,144 (0,078)
C1q (g/l), średnia (SD)		0,148 (0,03)
Leczenie profilaktyczne, n (%)	Danazol	2 (13%)
	Koncentrat C1-INH	3 (20%)

Tabela 63. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [40]–[42].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [40]–[42]		
		HAE typ I N=290	HAE typ II N=20	Razem N=310
Płeć	Mężczyźni	115	6	121
	Kobiety	175	14	189
Rasa	Azjatycka	2	0	2
	Czarna	1	2	3
	Kaukaska	272	18	290
	Inna	9	0	9
	Brak danych	6	0	6

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 64. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [44].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [44]	
		Pacjenci którzy nigdy nie otrzymali ikatybantu („faza naive”) N=22	Faza samo iniekcji ikatybantu N=97
Wiek, średnia (SD) [lata]		44,4 (16,4)	40,9 (13,6)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	7 (31,8)	33 (34,0)
	Kobiety	15 (68,2)	64 (66)
Rasa	Kaukaska, n (%)	22 (100,0)	97 (100,0)
Waga, średnia (SD) [kg]		75,1 (19,0)	73,4 (18,4)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		167,4 (8,9)	169,2 (9,6)

Tabela 65. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [47].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [47] N=15	
		HAE typ I N=7	HAE typ II N=8
Płeć	Mężczyźni	2	1
	Kobiety	5	7
Wiek, średnia (zakres)		38 (20; 50)	30,5 (20; 42)
Wiek w momencie diagnozy HAE, średnia (zakres)		17 (11; 26)	25,5 (18; 32)
Liczba ataków leczona poprzez dokonanie samo iniekcji, n (%)		23 (100)	32 (100)
Liczba ataków brzucha, n (%)		18 (78)	11 (34)
Liczba ataków kratni, n (%)		5 (22)	8 (25)
Liczba ataków kratani i jamy brzusznej, n (%)		0	9 (28)
Liczba ataków kratani i twarzy, n (%)		0	3 (9)
Liczba ataków brzucha, twarzy, krtani, n (%)		0	1 (3)

Tabela 66. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [48].

Cecha		Badanie o niższej wiarygodności bez grupy kontrolnej [48] N=20
Wiek, średnia (zakres) [lata]		29 (19; 55)
Wiek w momencie diagnozy HAE, średnia (zakres) [lata]		23 (5; 54)
Płeć, n	Mężczyźni	1
	Kobiety	19

Ikatybant – opisy przypadków

Tabela 67. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
[51] Greve i wsp. 2011	Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjent w wieku 61 lat ze zdiagnozowanymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, uczestnik badania o akronimie FAST-2 w okresie marzec 2005–marzec 2008. Schemat podania: Ikatybant podawany podskórnie w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. 138/141 (97,9%) napadów obrzęku leczono pojedynczą dawką ikatybantu, natomiast w przypadku 3/141 (2,1%) wystąpiła konieczność zastosowania podwójnej dawki leku (2 iniekcje podskórne). Terapie dodatkowe: brak	Okres leczenia: lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Okres obserwacji: marzec 2005–marzec 2008	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czasu od podania ikatybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego po 4 godzinach od zastosowania ikatybantu, - ustąpienie objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w co najmniej 50% po upływie 4 godzin od przyjęcia ikatybantu. - całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego po 24 godzinach od zastosowania ikatybantu, - profil bezpieczeństwa.
[52] Bouillet i wsp. 2011	Opis przypadków Podtyp badania: IVD Ośrodki: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjentki ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I. W obu przypadkach dziedziczny obrzęk naczynioruchowy został zdiagnozowany po wystąpieniu pierwszego napadu na podstawie niskiego poziomu C1-INH oraz mutacji genu SERPING1. U jednej z pacjentek stwierdzono dodatkowo chorobę Hashimoto. Schemat podania: Ikatybant podawany podskórnie w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu dziedzicznego obrzęku	Okres leczenia: lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Okres obserwacji: nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czasu od podania ikatybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - profil bezpieczeństwa.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
		naczynioruchowego. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak		
[53] Guichon i wsp. 2011	Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodk: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjentka hospitalizowana z powodu szoku, wymiotów oraz ostrego bólu brzucha. Schemat podania: jednorazowa dawka 30 mg ikatybantu podawana podskórnie. <u>Terapie dodatkowe:</u> antykoncepcja oparta na estrogenie	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w obrębie brzucha. <u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 1 dzień po hospitalizacji	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha, - czasu od podania ikatybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha.
[54] Krause i wsp. 2010	Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodk: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Grupa badana A. Pacjentka ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu II. Grupa badana B. Pacjenci z deficytem inhibitora esterazy C1, u których stwierdzono co najmniej 1 napad dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Schemat podania: Grupa badana A i B: ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej. <u>Terapie dodatkowe:</u> brak	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowego opisu okresu obserwacji	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czasu od podania ikatybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - profil bezpieczeństwa.
[55] Bas i wsp. 2006	Opis przypadku Podtyp badania: IVD Ośrodk: - Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjent ze zdiagnozowanymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I, biorący udział w otwartym badaniu klinicznym. U pacjenta stwierdzono dodatkowo nadciśnienie, przewlekły nieżyt żołądka oraz refluks przełykowo-żołądkowy. Schemat podania: ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej. <u>Terapie dodatkowe:</u> po 8 miesiącach po rozpoczęciu terapii ikatybantem dołączono leczenie dana zolem, które miało na celu zwiększenie produkcji inhibitora C1. Danazol 600 mg/dzień Przed rozpoczęciem terapii ikatybantem u pacjenta stwierdzono spadek częstości występowania ostrych napadów po wdrożeniu terapii związanej z nieżytem żołądka. Hydrochlorotazyd 25 mg/dzień Werapamil 160 mg/dzień	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Okres obserwacji:</u> brak szczegółowego opisu okresu obserwacji	- czas od podania ikatybantu do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czasu od podania ikatybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czas od przyjęcia ikatybantu do opuszczenia szpitala, - czas od przyjęcia koncentratu C1-INH do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - profil bezpieczeństwa.
[56] Bork i wsp. 2010	Opis przypadku Podtyp badania: IVD	Pacjenci ze zdiagnozowanymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,	<u>Okres leczenia:</u> lek podawano po wystąpieniu	- czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
	<p>Ośrodki: -</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>N= 10</p> <p>Schemat podania:</p> <p>ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>brak</p>	<p>ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>brak szczegółowego opisu okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - całkowity czas trwania ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - ryzyko wystąpienia nawrotu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - profil bezpieczeństwa.
[57] Firinu i wsp. 2012	<p>Opis przypadku</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjent płci żeńskiej ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha na podstawie niskiego poziomu C1-INH oraz niskiej aktywności antygenu C4.</p> <p>Dodatkowo u pacjentki stwierdzono nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Ikatybant podawany podskórnie w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p><i>mesylan doksazosyny.</i></p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego od marca 2010 roku.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>1998–październik 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czasu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (całkowity czas trwania napadu), - profil bezpieczeństwa.
[58] Bouillet i wsp. 2009	<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: -</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjentki ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III brzucha (pacjentka 1 i 3) oraz brzucha i twarzy (pacjentka 2).</p> <p>U pacjentek stwierdzono umiarkowanie niską aktywność C1-INH podczas przyjmowania doustnej antykoncepcji opartej na estrogenie lub podczas ciąży. Objawy te ustępowały po przerwaniu stosowania tabletek porodzie.</p> <p>U pacjentek poziom białka C1-INH i C4 był w normie oraz u żadnej z pacjentek nie stwierdzono mutacji genu SERPING1. Jedynie u pacjentki 1. występowała mutacja genu F12.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Ikatybant podawany podskórnie w dawce 30 mg po każdym wystąpieniu napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Terapie dodatkowe:</u></p> <p>pacjentka 2 poddana była terapii profilaktycznej kwasem traneksamowym, natomiast pacjentka 3 danazolem.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>nie podano szczegółowego opisu okresu obserwacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - czasu od podania ikatybantu do całkowitego ustąpienia symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, - profil bezpieczeństwa.
[59] Wiednig i wsp. 2013	<p>Opis przypadków</p> <p>Podtyp badania: IVD</p> <p>Ośrodki: -</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS:</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowanymi ostrymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Ikatybant podawany podskórnie. Obaj pacjenci przeszli szkolenie w zakresie samo iniekcji ikatybantu.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>lek podawano po każdym wystąpieniu ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów napadu, - czasu do całkowitego ustąpienia symptomów napadu, - profil bezpieczeństwa.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe
	nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.		2 lata.	

^podtyp badania zgodny z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. ^^Podano datę publikacji wyników.

Tabela 68. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [51].

Cecha	Referencja [51]
	Pacjent
Wiek, lata	61
Wcześniejsza terapia	danazol w dawce 200 mg/dzień
Liczba i lokalizacja napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, n	ogółem 141 w tym: - 18 obrzęków gardła i krtani, - 64 obrzęki brzucha, - 31 obrzęków skórnych, - 28 obrzęków skórno-brzusznym.

Tabela 69. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [52].

Cecha	Referencja [52]	
	Pacjent A	Pacjent B
Wiek, lata	18	27
Wiek zdiagnozowania dziedzicznych obrzęków naczynioruchowych, lata	13	12
Płeć	kobieta	kobieta
Wcześniejsza terapia	koncentrat C1-INH w dawce początkowej 1 000 U w każdy poniedziałek + 500 U w każdy piątek, w kolejnym etapie leczenia 1 000 U w każdy poniedziałek i piątek	koncentrat C1-INH w dawce 20 U kg ⁻¹ stosowany każdorazowo podczas wystąpienia napadu.
Liczba i lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	2 x obrzęk naczynioruchowy brzucha	2 x obrzęk naczynioruchowy brzucha
Częstość występowania napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, średnia	1 napad obrzęku/tydzień	

Tabela 70. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [53].

Cecha	Referencja [53]
	Pacjent
Wiek, lata	34
Płeć	kobieta
Ciśnienie tętnicze krwi, mmHg	59
Poziom hemoglobiny, g/dl	19,2
Liczba i lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	1 x obrzęk naczynioruchowy brzucha
Nasilenie bólu brzucha w 10-stopniowej skali	8

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 71. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [54].

Cecha	Referencja [54]	
	Grupa badana A N=1	Grupa badana B N= 5
Wiek, lata	53	23-64 (średnia: 47)
Płeć	kobieta	-
Wiek zdiagnozowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu II	40	-
Aktywność C1-INH w momencie diagnozy, %	6	-
Białko C1-INH w momencie diagnozy	prawidłowe	-
Poziom C4 w momencie diagnozy, mg/dl	2	-
Liczba i lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	1 x obrzęk naczynioruchowy brzucha, 1 x obrzęk naczynioruchowy szyi, brody i ust	2 x obrzęk brzucha, 3 x obrzęk kończyn i/lub twarzy
Częstość występowania napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, średnia	4 napady/miesiąc	co najmniej 1 napad/miesiąc maksymalnie 5 napadów/miesiąc
Nasilenie bólu brzucha podczas napadu obrzęku w 10-stopniowej skali	9	-
Ciśnienie tętnicze krwi podczas ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha, mmHg	90/60	-

Tabela 72. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [55].

Cecha	Referencja [55]	
	Wartości charakterystyczne dla pacjenta	Wartości prawidłowe (zalecane)
Wiek, lata	59	-
Liczba i lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, n	ogółem: 38 - 9 obrzęków głowy i szyi, - 4 obrzęki krtani, - 19 obrzęków brzucha, - 2 obrzęki skóry kończyn - 4 obrzęki zlokalizowane na genitaliach	-
Ciśnienie tętnicze krwi, mmHg	skurczowe	140
	rozkurczowe	85
Częstość akcji serca, uderzenia/minuta	80	60–100
Temperatura (mierzona w uchu), °C	35,9	25,5–37,9
Dodatkowo zdiagnozowane schorzenia	nadciśnienie, przewlekły nieżyt żołądka, refluks żołądkowo-jelitowy	-
Dodatkowo stosowana terapia	danazol 600 mg/dzień hydrochlorazyd 25 mg/dzień werapamil 160 mg/dzień	-
Aktywność C1-INH, %	<10	70–130
Antygen C1-INH, mg/dl	8	15–35
CRP, mg/dl	<0,3	<0,5
Leukocyty, x1 000/μl	7,4	4–11,0

Cecha	Referencja [55]	
	Wartości charakterystyczne dla pacjenta	Wartości prawidłowe (zalecane)
Nitromocznik, mg/dl	53	13–60
Kwas moczowy, mg/dl	6,7	3,4–7,0
Poziom cukru we krwi, mg/dl	120	60–110
Kreatynina, mg/dl	1,3	<1,1
Hemoglobina, g/dl	14,0	14–18,0
Hematokryt, %	41,3	42–50
Aminotransferaza asparaginowa, U/l	36	<35
Aminotransferaza alaninowa, U/l	44	<45
Gamma-glutamylotranspeptydaza, U/l	21	<55

Tabela 73. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [56].

Cecha		Referencja [56]
		Grupa badana N= 10
Płeć, n (%)	kobiety	5 (50%)*
	mężczyźni	5 (50%)*
Liczba i lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, n		ogółem 10: - 6 napadów bólu brzucha, - 3 obrzęki ramienia, - 1 obrzęk twarzy

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji.

Tabela 74. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [57].

Cecha		Referencja [57]
		Pacjent
Wiek, lata		69
Wcześniejsza terapia		Kwas traneksamowy, koncentrat C1-INH w początkowej dawce 20IU/kg masy ciała następnie 100 IU/kg masy ciała
Częstość występowania ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, n	2008	48
	2009	59
	styczeń, luty 2010	12
Średnia częstość występowania ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w okresie sierpień 2008-luty 2010, napady/miesiąc		4,84

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 75. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [58].

Cecha	Referencja [58]		
	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3
Wiek, lata	32	37	43
Wiek wystąpienia pierwszych objawów napadów dziedzicznych obrzęków naczynioruchowych, lata	28	30	41
Płeć	Kobieta	Kobieta	Kobieta
Wcześniejsza terapia profilaktyczna	Brak	Kwas traneksamowy	Danazol
Aktywność C1-INH w trakcie stosowania doustnej terapii antykoncepcyjnej lub w trakcie ciąży, U/ml	14,2	10,9	16,6
Aktywność C1-INH w trakcie niestosowania doustnej terapii antykoncepcyjnej lub po porodzie, U/ml	21,9	30,4	29,6
Lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III	Brzuch	Brzuch i twarz	Brzuch

Tabela 76. Charakterystyka populacji włączonej do opisu przypadku [59].

Cecha	Referencja [59]	
	Pacjent 1	Pacjent 2
Płeć	Kobieta	Kobieta
Wiek [lata]	35	53
Waga [kg]	70	67
Lokalizacja ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I	Dłonie, twarz	Dłonie, twarz, stopy

Koncentrat iunhibitora C1 esterazy – kontynuacja badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1. (faza otwarta – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2.)

Tabela 77. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – kontynuacja badania z randomizacją o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2. (faza otwarta) [23], [60]–[67].

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[23], [60]–[69] Kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 – faza otwarta (OLE)	Otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne, wieloośrodkowe, podtyp IVC. Ośrodki: 7 ośrodków. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: nie dotyczy. Ocena w skali GRADE: niska.	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grup: populacja ITT: N=16 Grupa badana: koncentrat inhibitora C1 esterazy 20 j./kg m.c. N=16. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku.	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego. Okres obserwacji: 24 godziny dla skuteczności, 7–9 dni dla bezpieczeństwa (12 tygodni w przypadku zakażeń wirusowych).	Brak	- czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - odsetek pacjentów z co najmniej 1 atakiem obrzęku, którego pierwsze objawy ustępowania przekroczyły 4 godziny, - odsetek ataków obrzęku, którego pierwsze objawy ustępowania przekroczyły 4 godziny, - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - pacjenci uczestniczący w fazie zamaskowanej badania I.M.P.A.C.T.1 - wiek ≥ 6 lat, - zdiagnozowany laboratoryjnie dziedziczny obrzęk naczynioruchowy typu I lub II, - udokumentowana historia występowania obrzęków twarzy lub brzucha, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekunów. Kryteria wykluczenia: - przebyta nadwrażliwość na koncentrat ludzkiego inhibitora C1 esterazy, - nabyty obrzęk naczynioruchowy, - wszystkie typy obrzęku niezwiązane z niedoborem inhibitora C1 esterazy, - leczenie koncentratem inhibitora C1 esterazy w ciągu 24 godzin lub świeżo mrożonym osoczem lub własnym osoczem w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.						

Tabela 78. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności o akronimie I.M.P.A.C.T.1 . [23], [60]–[69].

Cecha		Referencja [23], [60]–[69]	
		N=57 (na podstawie referencji [61])	N=16 (na podstawie referencji [60]), pacjenci z obrzękiem krtani
Wiek: średnia ± SD (zakres) [lata]		31,9 ± 11,98 (10-53)	32,3 ± 12,49 (13-53)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	19 (33,3%)	2 (12,5%)
	Kobiety	38 (66,7%)	14 (87,5%)
Rasa: n (%)	Biała	50 (87,7%)	14 (87,5%)
	Czarna	3 (5,3%)	2 (12,5%)
	Azjatycka	2 (3,5%)	-
	Latynosi	1 (1,8%)	-
	Inna	1 (1,8%)	-
Wskaźnik BMI: średnia ± SD (zakres) [kg/m²]		26,9 ± 4,90 (18-38)	26,6 ± 4,12 (22-37)
Typ dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: n (%)	Typ I	49 (86,0%)	14 (87,5%)
	Typ II	7 (12,3%)	2 (12,5%)
	Nieznany	1 (1,8%)	-

Konestat alfa

Tabela 79. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – konestat alfa [70], [71], [72], [73].

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Moldovan i wsp. 2012 [70] Kontynuacja badania o akronimie C1 1304-01</p>	<p>Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC.</p> <p>Ośrodki: 21 ośrodków.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=57</i></p> <p>Grupa badana: konestat alfa 2100 j. N=57.</p> <p>Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki 2100 j. w ciągu 4 godzin).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla skuteczności, 90 dni dla bezpieczeństwa.</p>	<p>Żaden pacjent nie został utracony.</p>	<p>- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku, - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 16 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyte reakcje alergiczne na produkty lecznicze pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentrat inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczynioruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - uczestnictwo w innym badaniu w ostatnich 3 miesiącach, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, - jakiegokolwiek leczenie lub

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						warunki, które w ocenie badaczy, mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - konieczność zastosowanie leczenia ratującego życie.
Komentarz	Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.					
[71] Riedl i wsp. 2013 Kontynuacja badania o akronimie C1 1205-01	Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodki: 20 ośrodków. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy Ocena w skali GRADE: niska	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyńioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=57</i> <u>Grupa badana:</u> konstata alfa 50 j. N=62. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki).	<u>Okres leczenia:</u> jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki). <u>Okres obserwacji:</u> 24 godziny dla oceny skuteczności, 90 dni dla oceny bezpieczeństwa.	Żaden pacjent nie został utracony.	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku, - odpowiedź na leczenie, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek \geq 12 lat, - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy, poziom inhibitora C1 esterazy 50% poniżej normy, - w przypadku kobiet: negatywny wynik testu ciążyowego, nieplanowanie ciąży, stosowanie antykoncepcji, - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, <u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebyte reakcje alergiczne na produkty pochodzące od królików, - przebyte ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na produkty lecznicze, białka lub pokarm, - reakcje alergiczne na koncentraty inhibitora C1 esterazy lub białka królicze, - pacjenci z nabytym obrzękiem naczyńioruchowym, - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży, - potwierdzenie lub podejrzenie uzależnienia od narkotyków, - oddanie krwi w ostatnich 3 miesiącach, - uczestnictwo w innym badaniu

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						klinicznym w ciągu ostatniego miesiąca, - osoby o odbiegających od normy wynikach badań krwi lub moczu, - masa ciała powyżej 120 kg, - jakiegokolwiek leczenie lub warunki, które w ocenie badaczy mogłyby wpłynąć na wyniki badania, - konieczność zastosowanie leczenia ratującego życie.
Komentarz	Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.					
[72] Li i wsp. 2013 Kontynuacja badania o akronimie C1 1310 (opisano w oparciu o abstrakt)	Otwarte, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodk: nie podano. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy Ocena w skali GRADE: niska	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=44</i> Grupa badana: konestat alfa 50 j./kg m.c. N=44. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku ostrego ataku obrzęku (z możliwością zwiększenia dawki do 4200 j.).	Okres leczenia: brak danych Okres obserwacji: brak danych	Brak danych.	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku, - profil bezpieczeństwa.	Brak danych.
Komentarz	Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej.					
[73] Choi i wsp. 2007	II faza, otwarte, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC. Ośrodk: nie podano. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy Ocena w skali NOS: nie dotyczy Ocena w skali GRADE:	Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (typ I). Liczebność grup: <i>populacja ITT: N=9</i> Grupa badana: konestat alfa 100 j./kg m.c. N=9. Schemat podania: jednorazowa dawka w przypadku	Okres leczenia: jednorazowa dawka w ramach leczenia doraźnego (z możliwością podania kolejnej dawki). Okres obserwacji: 24 godziny, 7, 22 i 90 dni.	Żaden pacjent nie został utracony.	- czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, - czas do zminimalizowania objawów obrzęku, - odpowiedź na leczenie, - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - zdiagnozowany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, - wystąpienie objawów ataku obrzęku w ciągu 8 godzin przed włączeniem do badania, - możliwość leczenia 3 kolejnych ataków obrzęku, - wyrażenie zgody na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia:

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	niska	ostrego ataku obrzęku (z możliwością podania kolejnej dawki).				- nie podano.
Komentarz	Badanie II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej; osoby utracone z badania: 0 pacjentów.					

Tabela 80. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności [70].

Cecha		Referencja [70]
		N=57
Wiek: średnia ± SD (zakres) [lata]		36,3 ± 15,63 (16; 68)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	20 (35%)*
	Kobiety	37 (65%)*
Rasa: n (%)	Biała	57 (100%)*
BMI: średnia (zakres) [kg/m²]		25,6 [19; 40]

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 81. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności [71].

Cecha		Referencja [71][70]
		N=62
Wiek: średnia \pm SD (zakres) [lata]		33,3 \pm 13,1 (13; 61)
Płeć: n (%)	Mężczyźni	24 (39%)
	Kobiety	38 (61%)
Rasa: n (%)	Biała	54 (87%)
	Czarna	5 (8)
	Latynosi	0 (0)
	Azjatycka	2 (3)
	Inna	1 (2)
BMI: średnia (zakres) [kg/m ²]		27,6 [19; 44]

Tabela 82. Charakterystyka populacji włączonej do badania o niższej wiarygodności [73].

Cecha		Referencja [73]
		N=9
Wiek: zakres [lata]		24–55
Płeć: n (%)	Mężczyźni	2 (22%)*
	Kobiety	7 (78%)*
Terapia podtrzymująca: n (%)		7 (78%)*
Wcześniejsze leczenie inhibitorem C1 esterazy: n (%)		7 (78%)*

* obliczone przez autorów analizy.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA METAANALIZY/ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

14.5.1. POTENCJALNA MOŻLIWOŚĆ PRZEPROWADZENIA METAANALIZY

Tabela 83. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia metaanalizy badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ikatybant vs placebo						
<p>Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11]</p>	<p><u>Identyczny opis obu badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA, analiza ITT dla skuteczności klinicznej.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> analizy populacji bezpieczeństwa: analiza ITT w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] i analiza PPA w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11].</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy oraz o podobnym: nasileniu ataku kwalifikującym do włączenia do badania, poziomie inhibitora C1 esterazy, wieku, podanie leku w ciągu 6 godzin od rozpoczęcia się ataku.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> Umiejscowienia obrzęku kwalifikującego do włączenia do badania: w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] wyłączano pacjentów z atakami krtaniowymi vs badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11], w którym wykluczano tylko pacjentów z poważnymi obrzękami krtaniowymi (nie wykluczano chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi obrzękami krtaniowymi), stopnia zaawansowania choroby na podstawie liczby ataków: 12–17 w ciągu 6 miesięcy (mediana) w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs 0,7–7,3 (średnia na 6 miesięcy) w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11].</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> <u>Identyczna dawka ikatybantu – 30 mg.</u> Podanie w grupach kontrolnych placebo</p>	<p><u>Podobny okres obserwacji:</u> Ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach 5 i 6 po zastosowaniu leczenia oraz w dniach 2–5. Wizyty kontrolne w 2–5 i 14 dniu oraz w 5 i 24 tygodniu.</p> <p><u>Różnice dotyczyły raportowania wyników dla czasu obserwacji:</u> Między 8, 10, 12–15 godziną po zastosowaniu leczenia w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs między 8–12 godziną, w 14 dniu po zastosowaniu leczenia, działania niepożądane podano po 16 dniach od podania terapii w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11].</p>	Brak vs jeden pacjent.	<p><u>Niektóre punkty końcowe były podobnie zdefiniowane w obu badaniach:</u> <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> w ocenie pacjenta, a także w ocenie badacza; <i>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</i> zdefiniowano jako pierwszy z 3 kolejnych pomiarów, w którym wszystkie pomiary przeprowadzone w oparciu o wizualną skalę analogową były mniejsze niż 10 mm; <i>profil bezpieczeństwa</i> - liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych.</p> <p><u>Różnice dotyczyły analizy punktów końcowych:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7]:</u> <i>czas do wystąpienia poprawy</i> - zdefiniowano jako czas do zmniejszenia intensywności objawów ataku obrzęku o 20–30 mm zależnie od intensywności początkowych objawów ($\geq 30\%$, np. redukcja o 30 mm w porównaniu do stanu początkowego 100 mm) lub 50% (analiza <i>post hoc</i>) przy użyciu wizualnej skali analogowej; zmniejszenie obrzęku musiało się utrzymywać przez</p>	Tabela w rozdz. 14.4.1.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<p>kolejne 3 pomiary, a pierwszy z nich uznawano za wystąpienie istotnej klinicznie poprawy;</p> <p><i>odpowiedź na leczenie</i> zdefiniowano jako liczbę pacjentów, która odpowiedziała na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli odnotowała klinicznie istotną poprawę tj. zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w porównaniu z oceną początkową;</p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej, nie podano definicji (analiza <i>post hoc</i>);</p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> oceniany w odniesieniu do nasilenia objawów, nie podano definicji (analiza <i>post hoc</i>);</p> <p><i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej</i> w ciągu pierwszych 12 lub 48 godzin od ataku.</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11]:</u></p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> - zdefiniowano jako zmniejszenie obrzęku o 50% w odniesieniu do pomiaru początkowego, utrzymujący się przez kolejne 3 pomiary, pierwszy z tych pomiarów uznano za początek klinicznie istotnej poprawy, pomiar na podstawie wizualnej skali analogowej VAS;</p> <p><i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> oceniany na podstawie 8-stopniowej skali intensywności obrzęku przez badacza oraz przez pacjenta, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego;</p> <p><i>czas do wystąpienia poprawy</i> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów</p>	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					(obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego; <i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej</i> zanim ustąpiły objawy ataku, czyli zanim doszło do 50% redukcji nasilenia objawów ataku lub w ciągu 5 dni od ataku.	
Komentarz	<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyce populacji pacjentów (umiejscowienie obrzęku, stopień zaawansowania choroby, w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] wyłączano pacjentów z atakami krtniowymi vs w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11] wykluczano tylko pacjentów z poważnymi obrzękami krtniowymi), - większości analizowanych punktów końcowych i ich definicji, - okresie obserwacji (skuteczność kliniczna: po 5 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs po 14 dniach obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11]; profil bezpieczeństwa: 24 tygodnie w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs 16 dni obserwacji w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11]), - ocenie wiarygodności badań (badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] 3 punkty vs badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11] 2 punkty), <p style="text-align: center;">przeprowadzenie metaanalizy wyników badań: FAST-1 [1]–[7] i FAST-3 [8]–[11] było przeciwwskazane.</p>					
Koncentrat inhibitora C1 esterazy vs placebo						
Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] i badanie [24]–[25]	<p><u>Podobny opis badania:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] było międzynarodowe, w przeciwieństwie do badania [24]–[25]; w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.-1 [14]–[23] przeprowadzono analizę ITT dla skuteczności klinicznej i analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa, a w badaniu [24]–[25] przeprowadzono analizę ITT oraz PPA dla skuteczności klinicznej oraz analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Umiejscowienie obrzęku występującego u pacjentów włączonych do badania:</u> wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtniowy) w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs wszystkie lokalizacje w badaniu [24]–[25].</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby na podstawie średniej liczby ataków/rok:</u> brak danych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs w przedziale od 9,4 do 10,9, minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku w badaniu [24]–[25].</p> <p><u>Poziom inhibitora C1 esterazy u pacjentów włączonych do badania:</u> brak danych w</p>	<p><u>Badania różniły się okresem obserwacji:</u> 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs 24 godziny dla skuteczności i działań niepożądanych w badaniu [24]–[25].</p> <p><u>Podobny okres obserwacji w odniesieniu do możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji badano do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia.</u></p>	1 pacjent vs 13 pacjentów.	<p><u>Badania różniły się analizowanymi punktami końcowymi i ich definicjami:</u> <u>w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23]:</u> <i>odsetek pacjentów</i>, u których objawy ataku obrzęku naczynioruchowego uległy pogorszeniu w czasie od 2 do 4 godzin od zastosowania terapii; <i>odsetek pacjentów, którym podano terapię ratunkową; średnia liczba epizodów wymiotów</i> w ciągu 4 godzin od zastosowania terapii; <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</i> w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia (subiektywna ocena pacjenta, nie stosowano skali); <i>czas do wystąpienia całkowitej poprawy</i> wszystkich objawów obrzęku w tym bólu w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia (subiektywna ocena pacjenta, nie stosowano skali); <i>profil bezpieczeństwa</i> - liczba działań niepożądanych związanych z</p>	Tabela w rozdz 14.4.1.

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs w badaniu [24]–[25]. Schemat dawkowania: <u>Badania różniły się zastosowanym schematem dawkowania koncentratu inhibitora C1 esterazy</u>: 10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs 25 j./kg m.c. w badaniu [24]–[25].</p>			<p>zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; stosowano definicje zawarte w MedDRA v10.0. vs <u>w badaniu [24]–[25]:</u> <i>czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii; <i>czas do całkowitego ustąpienia obrzęku</i> przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii; <i>odpowiedź na leczenie</i> w ciągu 30 oraz 240 minut od zastosowania terapii, mierzona liczbą ataków, których objawy zaczęły się zmniejszać w ciągu 30 lub 240 minut od zastosowania terapii; <i>czas do rozpoczęcia ustępowania objawów</i> we wszystkich lokalizacjach od momentu zastosowania terapii, nie określono sposobu oceny; <i>profil bezpieczeństwa</i> - wymieniono tylko przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych.</p>	
Komentarz	<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schemacie dawkowania leku (10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs 25 j./kg m.c. w badaniu [24]–[25]), - charakterystyce populacji pacjentów (wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) lub twarzy (wykluczono obrzęk krtańowy) w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs wszystkie lokalizacje w badaniu [24]–[25]), - okresie obserwacji (4 godziny po zastosowaniu terapii i 9 dni dla działań niepożądanych w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] vs 24 godziny dla skuteczności i działań niepożądanych w badaniu [24]–[25]) <p style="text-align: center;">- oraz analizowanych punktach końcowych i ich definicjach, przeprowadzenie metaanalizy wyników badań: o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23] i badania [24]–[25] było przeciwwskazane.</p>					
Konstat alfa vs placebo						
Badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] vs badanie o	<u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA, analiza ITT dla	<u>Podobna populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Różnica dotyczyła:	<u>Identyczny okres obserwacji dla badań o akronimach C1 1205-01 [26]–[27] i C1 1304-01 [26], [29]:</u> 48 godzin w odniesieniu do	1 pacjent vs 2 pacjentów vs brak.	<u>Niektóre punkty końcowe były podobnie zdefiniowane we wszystkich badaniach:</u> czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz czas do wystąpienia	Tabela w rozdz 14.4.1.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
akronimie C1 1304-01 [26], [28] vs badanie o akronimie C 1 1310 [29]–[32]	skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa. Różnica dotyczyła fazy badań: badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] było II/III fazy, a badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28] i badanie o akronimie C1 1310 [29]–[32] były badaniami III fazy.	wieku pacjentów: w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] wiek ≥ 12 lat, w badaniu o akronimie C1 1304-01 [26], [28] wiek ≥ 16 lat, w badaniu o akronimie C1 1310 [29]–[32] wiek ≥ 13 lat. Badania były podobne a także różniły się zastosowanym schematem dawkowania: W badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] i w badaniu o akronimie C1 1304-01 [26], [28] zastosowaną identyczną dawkę konestatu alfa – 100 j./kg m.c. W badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] i badaniu o akronimie C1 1310 [29]–[32] oceniano efektywność kliniczną dawki 50 j./kg m.c. konestatu alfa. Dodatkowo w badaniu o akronimie C1 1310 [29]–[32] u pacjentów >84 kg stosowano dawkę 4200 j.	skuteczności leczenia, 90 dni w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii. Różny okres obserwacji dla badania C1 1310 [29]–[32]: 24 godziny dla skuteczności; 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa.		minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej skali intensywności obrzęku. Niektóre punkty końcowe były podobnie zdefiniowane w dwóch badaniach (C1 1205-01 [26]–[27] i C1 1304-01 [26], [28]): czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku oraz czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku.	
Komentarz	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice w:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schemacie dawkowania leku (100 j./kg m.c. lub 50 j./kg m.c. w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] vs 100 j./kg m.c. w badaniu o akronimie C1 1304-01 [26], [28] vs 50 j./kg m.c. lub 4200 j. w badaniu o akronimie C1 1310 [29]–[32]), - charakterystyce populacji pacjentów (populacja pacjentów o różnym wieku włączenia do badania: badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28] wiek ≥ 12 lat, badanie C1 1304-01 [26], [28] wiek ≥ 16 lat, badanie o akronimie C1 1310 [29]–[32] wiek ≥ 13 lat), - okresie obserwacji (48 godzin po zastosowaniu terapii i 90 dni dla działań niepożądanych w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27], o akronimie C1 1304-01 [26], [28] vs 24 godziny dla skuteczności i 72 godziny i 97 dni działań niepożądanych w badaniu o akronimie C1 1310 [29]–[32]), - ocenie wiarygodności badań (badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] 3 punkty vs badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28] 3 punkty vs badanie o akronimie C1 1310 [29]–[32] 2 punkty), - oraz analizowanych punktach końcowych i ich definicjach, <p>przeprowadzenie metaanalizy wyników badań: o akronimie C1 1205-01 [26]–[27], o akronimie C1 1304-01 [26], [28] i o akronimie C1 1310 [29]–[32] było przeciwwskazane.</p>					

14.5.2. POTENCJALNA MOŻLIWOŚĆ PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO

Ikatybant i koncentrat inhibitora C1 esterazy

Tabela 84. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ikatybant i koncentrat inhibitora C1 esterazy						
<p>Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.-1. [14]–[23]</p>	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT.</p> <p><u>Różnica dotyczyła:</u> w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] przeprowadzono analizę ITT dla profilu bezpieczeństwa vs w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.-1 [14]–[23] przeprowadzono analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. W obu badaniach wykluczono pacjentów z atakami krtaniowymi. <u>Różnice dotyczyły:</u> W przypadku badania [1]–[7] <u>poziom inhibitora C1 esterazy</u> <50% normy, a w przypadku badania [14]–[23] brak informacji; <u>wieku</u> w badaniu [1]–[7] ≥18 lat vs w badaniu [14]–[23] ≥6 lat; <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [1]–[7] vs brak danych w badaniu [14]–[23]; <u>umiejscowienia obrzęku:</u> wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej</p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [1]–[7] vs 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu [14]–[23]</p>	Brak vs 1 pacjent.	<p><u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7]</u> <i>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta;</i> <i>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku; odpowiedź na leczenie</i> (odsetek pacjentów, który odpowiedział na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania); <i>redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej;</i> <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich umiejscowienia;</i> <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia.</i> <u>w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23]</u> <i>odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku naczynioruchowego uległy pogorszeniu;</i> <i>średnia liczba epizodów wymiotów w ciągu 4 godzin od zastosowania leczenia;</i> <i>czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów obrzęku (w tym bólu) na podstawie subiektywnej oceny pacjenta (nie podano w oparciu o jaką skalę) w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia.</i></p>	Tabela w rozdz 14.4.1.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńoruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>(wykluczono obrzęk skórny) [14]–[23] vs brak takiego wykluczenia w badaniu [1]–[7];</p> <p><u>stopnia zaawansowania choroby</u>: na podstawie liczby ataków: 12–17 w ciągu 6 miesięcy (mediana) w badaniu [1]–[7] vs brak informacji w badaniu [14]–[23];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku</u>: w ciągu 6 godzin w badaniu [1]–[7] vs brak danych [14]–[23].</p> <p><u>Schemat dawkowania</u>: <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [1]–[7].</p> <p><u>Koncentrat inhibitora C1 esterazy</u> w dawkach 10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. [14]–[23]</p> <p>W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano <u>placebo</u>.</p>			<p><u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe</u>:</p> <p><u>Odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowania terapii ratunkowej</u>: w ciągu pierwszych 12 lub 48 godzin od podania ikatybantu lub placebo w zależności od analizowanej grupy [1]–[7] vs stosowaną w przypadku niezmnieszenia lub niewystarczającego zmniejszenia nasilenia objawów po 4 godzinach od podania pierwszej dawki leku lub placebo w zależności od analizowanej grupy [14]–[23];</p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</u>: w ocenie pacjenta oraz badacza, nie podano dokładnej definicji [1]–[7] vs subiektywna ocena pacjenta (nie podano w oparciu o jaką skalę) w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia [14]–[23];</p> <p><u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa</u>: liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych;</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-1</u> [1]–[7]: nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane vs w badaniu o akronimie <u>I.M.P.A.C.T.1</u> [14]–[23]: stosowano definicje zawarte w klasyfikacji MedDRA v10.0.</p>	
Komentarz	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rodzaju populacji, dla które została przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa (ITT [1]–[7] vs PPA [14]–[23]), - informacji dotyczących poziomu inhibitora C1 esterazy (w badaniach [1]–[7] <50% normy vs w badaniu [14]–[23] brak informacji), - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku - wyłączenie pacjentów z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej w badaniu [14]–[23] vs brak takiego wykluczenia w badaniu [1]–[7], stopień zaawansowania choroby, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizie odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach: - analizy punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa - w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7]: nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane vs w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23]: stosowano definicje zawarte w klasyfikacji MedDRA v10.0; - okresu obserwacji (4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [1]–[7] vs 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami 					

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu [14]–[23]), - ocenie na podstawie skali Jadad (3 punkty [1]–[7] vs 4 punkty [14]–[23]), przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy poprzez placebo na podstawie badań o akronimach FAST-1 [1]–[7] i I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] było przeciwwskazane.						
Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs badanie [24]–[25]	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, a analizę profilu bezpieczeństwa dla populacji PPA.</p> <p>Dodatkowo w badaniu [24]–[25] analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji PPA.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> W przypadku badania [1]–[7] <u>poziom inhibitora C1 esterazy</u> <50% normy, a w przypadku badania [24]–[25] <30% normy; <u>wiek</u> w badaniu [1]–[7] ≥18 lat vs w badaniu [24]–[25] ≥7 lat; <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [1]–[7] vs brak danych w badaniu [24]–[25]; <u>umiejscowienia obrzęku:</u> wykluczono pacjentów z atakami kraniowymi [1]–[7] vs uwzględniono wszystkie lokalizacje [24]–[25]; <u>stopnia zaawansowania choroby:</u> na podstawie liczby ataków: 12–17 w ciągu 6 miesięcy (mediana) w badaniu [1]–[7] vs w przedziale od 9,4 do 10,9; minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku [24]–[25];</p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [1]–[7] vs 4 godziny lub 24 godziny dla działań niepożądanych i ocena możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji do 12 miesięcy po zakończeniu w badaniu [24]–[25].</p>	Brak vs 13 pacjentów.	<p><u>W badaniach analizowano odmienne punkty końcowe:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7]</u> odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej; <i>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta;</i> <i>redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej;</i> <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich umiejscowienia;</i> <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia.</i> <i>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku; w badaniu [24]–[25]</i> <i>czas rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku przy pierwszym ataku (mierzony od momentu zastosowania terapii);</i> <i>czas do całkowitego ustąpienia obrzęku przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii);</i> <u>W badaniach analizowano odmienne zdefiniowane punkty końcowe lub nie podano ich dokładnych definicji.</u> <u>odpowiedź na leczenie:</u> odsetek pacjentów, który odpowiedział na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli jeżeli pacjent odnotował co najmniej 20 mm zmniejszenie intensywności obrzęku w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS) [1]–[7] vs w ciągu 30 oraz 240 minut od zastosowania terapii, mierzona liczbą ataków, których objawy zaczęły się zmniejszać w ciągu 30</p>	Tabela w rozdz 14.4.1.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku</u>: w ciągu 6 godzin w badaniu [1]–[7] <i>vs</i> włączeni pacjenci zgłosili się nie później niż do 5 godzin po pierwszych objawach ataku [24]–[25].</p> <p><u>Schemat dawkowania</u>: <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [1]–[7].</p> <p><u>Koncentrat inhibitora C1 esterazy</u> w dawce 25 j./kg m.c. [24]–[25]</p> <p>W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano <u>placebo</u>.</p>			<p>lub 240 minut od zastosowania terapii [24]–[25]; <u>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy</u>: w ocenie pacjenta oraz badacza, nie podano dokładnej definicji [1]–[7] <i>vs</i> nie podano dokładnej definicji i sposobu oceny [24]–[25].</p> <p>W badaniu [1]–[7] oceniano liczbę działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych, nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane <i>vs</i> w badaniu [24]–[25] wymieniono przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych.</p>	
Komentarz	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - informacji dotyczących poziomu inhibitora C1 esterazy (w badaniu [1]–[7] <50% normy <i>vs</i> w badaniu [24]–[25] <30% normy), - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku – w badaniu [1]–[7] wykluczono pacjentów z atakami krtaniowymi, stopień zaawansowania choroby, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizie odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - analizy punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa - w badaniu [1]–[7] oceniano liczbę działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych, nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane <i>vs</i> w badaniu [24]–[25] wymieniono przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych, - okresu obserwacji (4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [1]–[7] <i>vs</i> 4 godziny lub 24 godziny dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 miesięcy po leczeniu w badaniu w badaniu [24]–[25]), <p>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy poprzez placebo na podstawie badań o akronimach FAST-1 [1]–[7] i badaniu [24]–[25] było przeciwwskazane.</p>					
Badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11] <i>vs</i> badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.-1. [14]–[23]	<u>Identyczna metodyka badań</u> : RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> ,	<u>Podobna populacja</u> : pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. W obu badaniach wykluczono pacjentów z atakami krtaniowymi. <u>Różnice dotyczyły</u> :	<u>Różny okres obserwacji</u> : ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [8]–[11]	1 pacjent <i>vs</i> 1 pacjent.	<u>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe</u> : <u>w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11]</u> <u>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta</u> ; <u>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</u> zdefiniowano jako pierwszy z 3 kolejnych pomiarów, w którym wszystkie pomiary przeprowadzone w oparciu o wizualną skalę	Tabela w rozdz 14.4.1.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, a profilu bezpieczeństwa w populacji PPA.	<p>W przypadku badania [8]–[11] <u>poziom inhibitora C1 esterazy</u> <50% normy, a w przypadku badania [14]–[23] brak informacji;</p> <p><u>wiek</u> w badaniu [8]–[11] ≥18 lat <i>vs</i> w badaniu [14]–[23] ≥6 lat;</p> <p><u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania</u>: ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [8]–[11] <i>vs</i> brak danych w badaniu [14]–[23];</p> <p><u>stopnia zaawansowania choroby</u>: na podstawie średniej liczby ataków: 0,7–7,3 w ciągu 6 miesięcy w badaniu [8]–[11] <i>vs</i> brak informacji w badaniu [14]–[23];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku</u>: w ciągu 6 godzin w badaniu [8]–[11] <i>vs</i> brak danych [14]–[23].</p> <p>Schemat dawkowania: <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [8]–[11].</p> <p><u>Koncentrat inhibitora C1 esterazy</u> w dawkach 10 j./kg m.c. lub 20 j./kg m.c. [14]–[23]</p> <p>W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano</p>	<p><i>vs</i></p> <p>4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu [14]–[23].</p>		<p>analogową były mniejsze niż 10 mm; <i>czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku</i> ocenianego na podstawie 8-stopniowej skali intensywności obrzęku dokonana przez badacza oraz przez pacjenta, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego;</p> <p><i>czas do wystąpienia objawów poprawy</i> oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej; ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego.</p> <p><u>w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1.</u> [14]–[23] <i>odsetek pacjentów, u których objawy ataku obrzęku naczynioruchowego uległy pogorszeniu; średnia liczba epizodów wymiotów w ciągu 4 godzin od zastosowania leczenia;</i></p> <p><i>czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów obrzęku (w tym bólu) na podstawie subiektywnej oceny pacjenta (nie podano w oparciu o jaką skalę) w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia.</i></p> <p><u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe.</u></p> <p><u>Odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej:</u> u chorych otrzymujących terapię ratunkową przed wystąpieniem objawów poprawy, którą zdefiniowano jako 50% redukcję intensywności objawów ataku obrzęku, oraz pacjentów przyjmujących terapię ratunkową w okresie do 5 dni po zastosowaniu terapii [8]–[11] <i>vs</i> stosowaną w przypadku niezmnieszenia lub niewystarczającego zmniejszenia nasilenia objawów po 4 godzinach od podania pierwszej dawki leku lub placebo w zależności od analizowanej grupy [14]–</p>	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<u>placebo</u> .			[23]; <u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy:</u> w ocenie pacjenta oraz badacza, przy użyciu wizualnej skali analogowej [8]–[11] vs subiektywna ocena pacjenta (nie podano w oparciu o jaką skalę) w ciągu 24 godzin od zastosowania leczenia [14]–[23]; <u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>w badaniu o akronimie FAST-3</u> [8]–[11]: nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane vs w badaniu o akronimie <u>I.M.P.A.C.T.1.</u> [14]–[23]: stosowano definicje zawarte w klasyfikacji MedDRA v10.0.	
Komentarz	<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - informacji dotyczących poziomu inhibitora C1 esterazy (w badania [8]–[11] <50% normy vs w badaniu [14]–[23] brak informacji), - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, stopień zaawansowania choroby, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizie odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - analizy punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa - w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11]: nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane vs w badaniu o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23]: stosowano definicje zawarte w klasyfikacji MedDRA v10.0, - okresu obserwacji (4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [8]–[11] vs 4 godziny po zastosowaniu terapii, 9 dni dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 tygodni po leczeniu w badaniu [14]–[23]), - ocenie na podstawie skali Jadad (2 punkty [8]–[11] vs 4 punkty [14]–[23]), <p style="text-align: center;"><u>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy poprzez placebo na postawie badań o akronimach FAST-3 [8]–[11] i I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] było przeciwwskazane.</u></p>					
Badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11] vs badanie [24]–[25]	Identyczna metodyka <u>badania:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym,	Podobna populacja: pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. <u>Różnice dotyczyły:</u> W przypadku badania [8]–[11] <u>poziom inhibitora C1 esterazy</u>	<u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu	1 pacjent vs 13 pacjentów.	<u>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-3</u> [8]–[11] <u>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta;</u> <u>odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej;</u> <u>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</u>	Tabela w rozdz 14.4.1.

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, a profilu bezpieczeństwa w populacji PPA.</p> <p>Dodatkowo w badaniu [24]-[25] analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji PPA.</p>	<p><50% normy, a w przypadku badania [24]-[25] <30% normy; <u>wiek</u> w badaniu [8]-[11] ≥18 lat <i>vs</i> w badaniu [24]-[25] ≥7 lat; <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania</u>: ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [8]-[11] <i>vs</i> brak danych w badaniu [24]-[25]; <u>umiejscowienie obrzęku</u>: Wykluczenie pacjentów z atakami krtaniowymi [8]-[11] <i>vs</i> wszystkie lokalizacje [24]-[25]; <u>stopnia zaawansowania choroby</u>: na podstawie średniej liczby ataków: 0,7-7,3 w ciągu 6 miesięcy w badaniu [8]-[11] <i>vs</i> w przedziale od 9,4 do 10,9; minimum 5 ataków w ciągu ostatniego roku [24]-[25]; <u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku</u>: w ciągu 6 godzin w badaniu [8]-[11] <i>vs</i> włączeni pacjenci zgłosili się nie później niż do 5 godzin po pierwszych objawach ataku [24]-[25]. <u>Schemat dawkowania</u>: <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [7]-[11]. <u>Koncentrat inhibitora C1 esterazy</u> w dawkach 10 j./kg</p>	<p>[8]-[11] <i>vs</i> 4 godziny lub 24 godziny dla działań niepożądanych i ocena możliwości zakażenia wirusami w wyniku transmisji do 12 miesięcy po zakończeniu w badaniu [24]-[25].</p>		<p>zdefiniowano jako pierwszy z 3 kolejnych pomiarów, w którym wszystkie pomiary przeprowadzone w oparciu o wizualną skalę analogową były mniejsze niż 10 mm; <i>czas do wystąpienia objawów poprawy oceniany w odniesieniu do pojedynczych objawów (obrzęku skóry, bólu skóry, bólu brzucha) na podstawie wizualnej skali analogowej; ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego;</i> <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy. w badaniu [24]-[25]</i> <i>czas do całkowitego ustąpienia obrzęku przy pierwszym ataku mierzony od momentu zastosowania terapii;</i> <i>odpowiedź na leczenie.</i> <u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe:</u> <u>czas do rozpoczęcia ustępowania obrzęku:</u> ocenianego na podstawie 8-stopniowej skali intensywności obrzęku dokonana przez badacza oraz przez pacjenta, ustąpienie objawu zdefiniowano jako 50% redukcję w stosunku do pomiaru początkowego [8]-[11] <i>vs</i> nie podano dokładnej definicji (mierzone od momentu zastosowania terapii) [24]-[25];</p> <p>W badaniu [8]-[11] oceniano liczbę działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych, nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane <i>vs</i> w badaniu [24]-[25] wymieniono przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych.</p>	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		m.c. lub 20 j./kg m.c. [14]–[23] W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano placebo.				
Komentarz	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - informacji dotyczących poziomu inhibitora C1 esterazy (w badaniu [8]–[11] <50% normy vs w badaniu [24]–[25] <30% normy), - charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku - w badaniu [8]–[11] wykluczono pacjentów z atakami krtaniowymi, stopień zaawansowania choroby, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizie odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - analizy punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa - w badaniu [8]–[11] oceniano liczbę działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych, nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane vs w badaniu [24]–[25] wymieniono przykłady najczęściej występujących działań niepożądanych; nie podano zestawu pojęć, na podstawie którego opierano się przy ocenie działań niepożądanych, - okresu obserwacji (4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [8]–[11] vs 4 godziny lub 24 godziny dla działań niepożądanych oraz ocena możliwości zakażenia chorobami wirusowymi do 12 miesięcy po leczeniu w badaniu w badaniu [24]–[25]), - ocenie na podstawie skali Jadad (2 punkty [8]–[11] vs 3 punkty [24]–[25]), <p>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i koncentratem inhibitora C1 esterazy poprzez placebo na postawie badań o akronimach FAST-3 [8]–[11] i [24]–[25] było przeciwwskazane.</p>					

Ikatybant i konestat alfa

Tabela 85. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań z randomizacją.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ikatybant i konestat alfa						
Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs badanie o akronimie	Identyczna metodyka badań: RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej	Podobna populacja: pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.	Różny okres obserwacji: ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub	Brak vs 1 pacjent.	<i>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe:</i> <i>w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7]</i> - <i>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta,</i> - <i>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku,</i>	Tabela w rozdz 14.4.1.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
C1 1205-01 [26]–[27]	i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.	<p>W przypadku badania [1]–[7] i badania [26]–[27] <u>poziom inhibitora C1 esteraazy</u> <50% normy.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> <u>wieku</u> w badaniu [1]–[7] ≥18 lat <i>vs</i> w badaniu [26]–[27] ≥12 lat;</p> <p><u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [1]–[7] <i>vs</i> ≥50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS [26]–[27];</p> <p><u>umiejscowienia obrzęku:</u> wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) [14]–[23] <i>vs</i> obrzęk we wszystkich lokalizacjach [26]–[27];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 6 godzin w badaniu [1]–[7] <i>vs</i> w ciągu 5 godzin w badaniu [26]–[27].</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> <u>lkatybant</u> w dawce 30 mg</p>	<p>do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [1]–[7]</p> <p><i>vs</i></p> <p>48 godzin po zastosowaniu terapii, 90 ± 7dni dla działań niepożądanych [26]–[27].</p>		<p>- <i>redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej po 4 i po 12 godzinach przy użyciu wizualnej skali analogowej względem początkowej oceny,</i></p> <p>- <i>konieczność zastosowania terapii ratunkowej,</i></p> <p>- <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich umiejscowienia,</i></p> <p>- <i>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia.</i></p> <p><u>w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27]</u> <i>- niepowodzenie leczenia.</i></p> <p><u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe:</u></p> <p>- <u>odpowiedź na leczenie:</u> w badaniu [1]–[7] definiowano jako liczbę pacjentów, która odpowiedziała na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli odnotowała klinicznie istotną poprawę tj. zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w porównaniu z oceną początkową <i>vs</i> w badaniu [26]–[27] odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w ciągu 4 godzin od momentu zastosowania terapii, czyli jeżeli pacjent odnotował co najmniej 20 mm zmniejszenie intensywności obrzęku w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS).</p> <p>- <u>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy:</u> w ocenie pacjenta oraz badacza, nie podano dokładnej definicji [1]–[7] <i>vs</i> zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o minimum: 20 mm w porównaniu do stanu początkowego w ocenie pacjenta (w przypadku, gdy pacjent miał kilka</p>	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		[1]–[7]. Konestat alfa w dawkach 50 j./kg m.c. lub 100 j./kg m.c. [26]–[27] W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano placebo			obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [26]–[27] <u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>W badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] i w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.</u>	
Komentarz	<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki populacji pacjentów (wiek, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - okresu obserwacji (4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [1]–[7] vs 48 godzin po zastosowaniu terapii i 90 dni dla działań niepożądanych [26]–[27], <p style="text-align: center;"><u>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i konestatem alfa poprzez placebo na podstawie badań o akronimach FAST-1 [1]–[7] i C1 1205-01 [26]–[27] było przeciwwskazane.</u></p>					
Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28]	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomych wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. W przypadku badania [1]–[7] i badania [26], [28] <u>poziom inhibitora C1 esterazy <50%</u> normy. <u>Różnice dotyczyły:</u> <u>wieku</u> w badaniu [1]–[7] ≥18 lat vs w badaniu [26], [28] ≥16 lat; <u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do</u></p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [1]–[7] vs 48 godzin po zastosowaniu terapii, 90 ± 7dni dla działań niepożądanych [26], [28].</p>	Brak vs 2 pacjentów.	<p><u>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta,</u> - <u>czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku,</u> - <u>redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej po 4 i po 12 godzinach przy użyciu wizualnej skali analogowej względem początkowej oceny,</u> - <u>konieczność zastosowania terapii ratunkowej,</u> - <u>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich umiejscowienia,</u> - <u>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia.</u> <p><u>w badaniu o akronimie 1304-01 [26], [28]</u></p>	Tabela w rozdz 14.4.1.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>badania:</u> ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [1]–[7] <i>vs</i> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS [26], [28];</p> <p><u>umiejscowienia obrzęku:</u> wyłączenie pacjenci z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej (wykluczono obrzęk skórny) [14]–[23] <i>vs</i> obrzęk we wszystkich lokalizacjach [26], [28];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 6 godzin w badaniu [1]–[7] <i>vs</i> w ciągu 5 godzin w badaniu [26], [28].</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [1]–[7]. <u>Konestat alfa</u> w dawce 100 j./kg m.c. [26], [28] W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano <u>placebo</u></p>			<p>- <i>niepowodzenie leczenia.</i></p> <p><i>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe:</i></p> <p>- <u>odpowiedź na leczenie:</u> w badaniu [1]–[7] definiowano jako liczbę pacjentów, która odpowiedziała na zastosowaną terapię w ciągu 4 godzin od jej podania, czyli odnotowała klinicznie istotną poprawę tj. zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku o 30% w porównaniu z oceną początkową <i>vs</i> w badaniu [26], [28] odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w ciągu 4 godzin od momentu zastosowania terapii, czyli jeżeli pacjent odnotował co najmniej 20 mm zmniejszenie intensywności obrzęku w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS).</p> <p>- <u>czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy:</u> w ocenie pacjenta oraz badacza, nie podano dokładnej definicji [1]–[7] <i>vs</i> zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o minimum: 20 mm w porównaniu do stanu początkowego w ocenie pacjenta (w przypadku, gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [26], [28]</p> <p><i>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</i> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <i>W badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] i w badaniu o akronimie C1 1304-01 [26], [28] nie podano w</i></p>	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.	
Komentarz	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - okresu obserwacji (4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [1]–[7] vs 48 godzin po zastosowaniu terapii i 90 dni dla działań niepożądanych [26], [28], <p>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i konstatem alfa poprzez placebo na postawie badań o akronimach FAST-1 [1]–[7] i badaniem o akronimie C1 1304-01 [26], [28] było przeciwwskazane.</p>					
Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] vs badanie o akronimie C1 1310 [29]–[32]	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT.</p> <p><u>Różnica dotyczyła:</u> w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] przeprowadzono analizę ITT dla profilu bezpieczeństwa vs w badaniu o akronimie IC1 1310 [29]–[32] przeprowadzono analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>W przypadku badania [1]–[7] i badania [29]–[32] <u>poziom</u> inhibitora C1 esterazy <50% normy.</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u> <u>wieku</u> w badaniu [1]–[7] ≥13 lat vs w badaniu [29]–[32] ≥16 lat;</p> <p><u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [1]–[7] vs ≥50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS [29]–[32];</p> <p><u>umiejscowienia obrzęku:</u> wyłączenie pacjentów z obrzękami zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej</p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [1]–[7] vs 24 godziny dla skuteczności, 72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa [29]–[32].</p>	Brak vs brak.	<p><u>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe.</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta, - czas do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta, a także w ocenie badacza, <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - redukcja intensywności obrzęku względem oceny początkowej po 4 i po 12 godzinach przy użyciu wizualnej skali analogowej względem początkowej oceny, - konieczność zastosowania terapii ratunkowej, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku w zależności od ich umiejscowienia, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy objawów ataku obrzęku w zależności od ich nasilenia. <p><u>w badaniu o akronimie 1310 [29]–[32]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawów obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku. 	Tabela w rozdz 14.4.1.

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>(wykluczono obrzęk skórny) [14]–[23] vs obrzęk we wszystkich lokalizacjach [29]–[32];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 6 godzin w badaniu [1]–[7] vs w ciągu 5 godzin w badaniu [29]–[32].</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [1]–[7]. <u>Konestat alfa</u> w dawkach 50 j./kg m.c. lub 4200 j. [29]–[32] W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano <u>placebo</u>.</p>			<p><u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>W badaniu o akronimie FAST-1 [1]–[7] i w badaniu o akronimie C1 1310 [29]–[32] nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.</u></p>	
Komentarz	<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - okresu obserwacji (4 godziny i 5 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [1]–[7] vs 24 godziny po zastosowaniu terapii i 72 godziny i 97 dni dla działań niepożądanych [29]–[32]), - oceny na podstawie skali Jadad (3 punkty [1]–[7] vs 2 punkty [29]–[32]), <p><u>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i konestatem alfa poprzez placebo na postawie badań o akronimach FAST-1 [1]–[7] i badaniem o akronimie C1 1310 [29]–[32] było przeciwwskazane.</u></p>					
Badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11] vs b badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27]	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT. <u>Różnica dotyczyła:</u> w badaniu o akronimie FAST-3</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. W przypadku badania [8]–[11] i badania [26]–[27] <u>poziom inhibitora C1 esterazy</u> <50% normy.</p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [8]-[11]</p>	1 pacjent vs 1 pacjent.	<p><u>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe:</u> w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11]</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy 	Tabela w rozdz 14.4.1.

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	[8]–[11] przeprowadzono analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa <i>vs</i> w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] przeprowadzono analizę ITT dla profilu bezpieczeństwa.	<p><u>Różnice dotyczyły:</u> <u>wieku</u> w badaniu [8]–[11] ≥ 18 lat <i>vs</i> w badaniu [26]–[27] ≥ 12 lat;</p> <p><u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u> ≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [8]–[11] <i>vs</i> ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS [26]–[27];</p> <p><u>umiejscowienie obrzęku:</u> Wykluczenie pacjentów z atakami krtaniowymi [8]–[11] <i>vs</i> obrzęk we wszystkich lokalizacjach [26]–[27];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 6 godzin w badaniu [8]–[11] <i>vs</i> w ciągu 5 godzin w badaniu [26]–[27].</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [8]–[11]. <u>Konestat alfa</u> w dawkach 50 j./kg m.c lub 100 j./kg m.c. [26]–[27] W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano <u>placebo</u>.</p>	<p><i>vs</i> 48 godzin po zastosowaniu terapii, 90 ± 7 dni dla działań niepożądanych [26]–[27].</p>		<p>poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia), - odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej,</p> <p><u>w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27]</u> - odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku.</p> <p><u>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe:</u></p> <p><u>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy:</u> w ocenie pacjenta oraz badacza, przy użyciu wizualnej skali analogowej [8]–[11] <i>vs</i> (zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ostrości objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o minimum: 20 mm w porównaniu do stanu początkowego w ocenie pacjenta (w przypadku, gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [26]–[27]</p> <p><u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11] i w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.</u></p>	

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Komentarz	<p style="text-align: center;">Podsumowując, ze względu na istotne różnice odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku - w badaniu [8]–[11] wykluczono pacjentów z atakami krtaniowymi i obrzęk we wszystkich lokalizacjach [26]–[27], czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - okresu obserwacji (4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [8]–[11] vs 48 godzin po zastosowaniu terapii i 90 dni dla działań niepożądanych [26]–[27], - oceny na podstawie skali Jadad (2 punkty [8]–[11] vs 3 punkty [26]–[27]), <p style="text-align: center;">przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i konstatem alfa poprzez placebo na podstawie badań o akronimach FAST-3 [8]–[11] i badaniem o akronimie C1 1304-01 [26]–[27] było przeciwwskazane.</p>					
Badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11] vs badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28]	<p>Identyczna metodyka badań: RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT.</p> <p>Różnica dotyczyła: w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11] przeprowadzono analizę PPA dla profilu bezpieczeństwa vs w badaniu o akronimie C1 1205-01 [26]–[27] przeprowadzono analizę ITT dla profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Podobna populacja: pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>W przypadku badania [8]–[11] i badania [26], [28] poziom inhibitora C1 esterazy <50% normy.</p> <p>Różnice dotyczyły: wieku w badaniu [8]–[11] ≥18 lat vs w badaniu [26], [28] ≥16 lat;</p> <p>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania: ≥30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [8]–[11] vs ≥50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS [26], [28];</p> <p>umiejscowienie obrzęku: Wykluczenie pacjentów z atakami krtaniowymi [8]–[11] vs obrzęk we wszystkich</p>	<p>Różny okres obserwacji: ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12–15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2–5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [8]–[11] vs 48 godzin po zastosowaniu terapii, 90 ± 7dni dla działań niepożądanych [26], [28].</p>	<p>1 pacjent vs 2 pacjentów.</p>	<p><i>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe:</i> w badaniu o akronimie FAST-3 [8]–[11]</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia), - odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej, <p>w badaniu o akronimie C1 1304-01 [26], [28]</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - niepowodzenie leczenia, - czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku. <p><i>W badaniach analizowano odmiennie zdefiniowane punkty końcowe:</i></p> <p>Czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy: w ocenie pacjenta oraz badacza, przy użyciu wizualnej skali analogowej [8]–[11] vs (zdefiniowano jako punkt czasowy, w którym ocena ostrości</p>	<p>Tabela w rozdz 14.4.1.</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>lokalizacjach [26], [28];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 6 godzin w badaniu [8]-[11] vs w ciągu 5 godzin w badaniu [26], [28].</p> <p><u>Schemat dawkowania:</u> <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [8]-[11]. <u>Konestat alfa</u> w dawce 100 j./kg m.c. [26], [28] W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano <u>placebo</u>.</p>			<p>objawów obrzęku na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS) zmniejszyła się o minimum: 20 mm w porównaniu do stanu początkowego w ocenie pacjenta (w przypadku, gdy pacjent miał kilka obrzęków, do analizy wybierano czas dla lokalizacji, gdzie najwcześniej odnotowano poprawę) lub 1 stopień w 6-stopniowej skali intensywności obrzęku w ocenie badacza [26], [28]</p> <p><u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u> liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych; <u>w badaniu o akronimie FAST-3 [8]-[11] i w badaniu o akronimie C1 1304-01 [26], [28] nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.</u></p>	
Komentarz	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku - w badaniu [8]-[11] wykluczono pacjentów z atakami krztaniowymi i obrzęk we wszystkich lokalizacjach [26], [28], czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - okresu obserwacji (4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [8]-[11] vs 48 godzin po zastosowaniu terapii i 90 dni dla działań niepożądanych [26], [28], - oceny na podstawie skali Jadad (2 punkty [8]-[11] vs 3 punkty [26], [28]), <p><u>przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i konestatem alfa poprzez placebo na podstawie badań o akronimach FAST-3 [8]-[11] i badaniem o akronimie C1 1304-01 [26], [28] było przeciwwskazane.</u></p>					
Badanie o akronimie FAST-3 [8]-[11] vs badanie o akronimie C1 1310 [29]-[32]	<p><u>Identyczna metodyka badań:</u> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Analizę dla skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, a profilu bezpieczeństwa w populacji PPA.</p>	<p><u>Podobna populacja:</u> pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowym wywołanym niedoborem inhibitora C1 esterazy.</p> <p>W przypadku badania [8]-[11] i badania [29]-[32] <u>poziom inhibitora C1 esterazy</u> <50% normy;</p> <p><u>Różnice dotyczyły:</u></p>	<p><u>Różny okres obserwacji:</u> ocena ustępowania objawów na wizualnej skali analogowej co 30 minut przez pierwsze 4 godziny, następnie w godzinach: 5, 6, 8, 10 i między 12-15 oraz 3 razy dziennie w dniach 2-5 lub do ustąpienia objawów ataku. Wizyty kontrolne w dniu 2 i 14 oraz w 5 i 24 tygodniu po zastosowaniu leczenia w badaniu [8]-[11] vs</p> <p>24 godziny dla skuteczności,</p>	1 pacjent vs brak.	<p><u>W badaniach analizowano odmiennie punkty końcowe:</u> <u>w badaniu o akronimie FAST-3 [8]-[11]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia 50% redukcji objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia poprawy objawów ataku obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia w ocenie pacjenta i badacza (przy użyciu wizualnej skali analogowej oraz 8-stopniowej skali intensywności obrzęku), - czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów 	Tabela w rozdz 14.4.1.

14.5. Analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy/ porównania pośredniego

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>wieku</u> w badaniu [8]–[11] ≥ 18 lat vs w badaniu [29]–[32] ≥ 13 lat;</p> <p><u>intensywności ataku kwalifikującej do włączenia do badania:</u></p> <p>≥ 30 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS w badaniu [8]–[11] vs ≥ 50 mm mierzone w wizualnej skali analogowej VAS [29]–[32];</p> <p><u>czasu podania leku - podanie od momentu pierwszych objawów ataku:</u> w ciągu 6 godzin w badaniu [8]–[11] vs w ciągu 5 godzin w badaniu [29]–[32].</p> <p>Schemat dawkowania: <u>Ikatybant</u> w dawce 30 mg [8]–[11].</p> <p><u>Konestat alfa</u> w dawkach 50 j./kg m.c. lub 4200 j. [29]–[32]</p> <p>W obu badaniach w grupach kontrolnych podawano <u>placebo</u>.</p>	72 godziny i 97 dni dla bezpieczeństwa [29]–[32].		<p>ataku obrzęku,</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy poszczególnych objawów ataku obrzęku (w zależności od ich umiejscowienia), - odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność zastosowania terapii ratunkowej, <p><u>w badaniu o akronimie C1 1310</u> [29]–[32]</p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawów obrzęku, - czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, - czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej i skali TEQ oraz w ocenie badacza na 6-stopniowej skali intensywności obrzęku, <p><u>W badaniach analizowano podobne punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u></p> <p>liczba działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkie oraz poważne, a także poszczególne rodzaje działań niepożądanych;</p> <p><u>w badaniu o akronimie FAST-3</u> [8]–[11] i <u>w badaniu o akronimie C1 1310</u> [29]–[32] nie podano w oparciu o jaką klasyfikację definiowano działania niepożądane.</p>	
Komentarz	<p>Podsumowując, ze względu na istotne różnice w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyki populacji pacjentów (wieku, nasilenie ataku kwalifikującego do włączenia do badania, umiejscowienie obrzęku - w badaniu [8]–[11] wykluczono pacjentów z atakami krtaniowymi vs obrzęk we wszystkich lokalizacjach [29]–[32], czas podania leku od wystąpienia pierwszych objawów obrzęku), - analizy odmiennych punktów końcowych lub punktów końcowych o odmiennych definicjach, - okresu obserwacji (4 godziny i 14 dni oraz w 5 i 24 tygodniu w badaniu [8]–[11] vs 24 godziny po zastosowaniu terapii i 72 godziny i 97 dni dla działań niepożądanych [29]–[32]) - oceny na podstawie skali Jadad (3 punkty [1]–[7] vs 2 punkty [29]–[32]), 					

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	przeprowadzenie porównania pośredniego między ikatybantem i konestatem alfa poprzez placebo na podstawie badań o akronimach FAST-3 [8]–[11] i badaniem o akronimie C1 1310 [29]–[32] było przeciwwskazane.					

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 3 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1). Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Firazyr® stosowanego w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 86. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ikatybantu [74], [75], [76].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[74]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01386658 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicenter, Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Single Subcutaneous Administration of Icatibant in Children and Adolescents With Hereditary Angioedema. <u>Sponsor badania:</u> Shire.	Badanie interwencyjne, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>) na pojedynczej grupie pacjentów, III fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające lek pod kątem farmakokinetycznym. Cel: leczenie.	Badanie w toku Etap: rekrutacja pacjentów	– wiek pomiędzy 2–17 lat, – potwierdzone ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II.	30	Ikatybant podawany w iniekcji podskórnej w pojedynczej dawce 0,4 mg/kg wzrastającej maksymalnie do 30 mg.	Grudzień 2011/grudzień 2016
[75]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01457430 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open Label, Multicenter Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of a Self-Administered Subcutaneous Formulation of Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (IHA). <u>Sponsor badania:</u> Massachusetts General Hospital.	Badanie interwencyjne, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>) typu z przekrzyżowaniem (ang. <i>cross-over</i>), IV fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność leku. Cel: leczenie.	Badanie zakończone	– wiek co najmniej 18 lat, – potwierdzone ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II (potwierdzone w wywiadzie rodzinnym i/lub historii choroby) z charakterystycznymi objawami napadu oraz ich nawrotami, – niskie C4 przy prawidłowym C1q w historii choroby, następnie niskie C1-INH lub niska czynność C1INH.	32	Ikatybant podawany w iniekcji podskórnej w dawce 30 mg.	Grudzień 2011/kwiecień 2014
[76]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02045264 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label, Single-arm Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single Subcutaneous Dose of Icatibant in Healthy Japanese Volunteers. <u>Sponsor badania:</u> Shire.	Badanie interwencyjne, bez zamaskowania próby (ang. <i>open label</i>) na pojedynczej grupie pacjentów, I fazy. Końcowa klasyfikacja: badanie oceniające skuteczność leku. Cel: leczenie.	Badanie zakończone	– zdrowi ochotnicy w wieku pomiędzy 18–55 lat, – populacja Japończyków określona jako: urodzony w Japonii lub mieszkał poza Japonią nie więcej niż 10 lat, posiada japońskich rodziców i japońskich dziadków, – wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> ; BMI) między 18 to 28 kg/m ² włącznie.	12	Ikatybant podawany w iniekcji podskórnej w dawce 30 mg w okolicy brzucha (dzień 1).	Lty 2014/luty 2014

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI



14.7.1. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA IKATYBANTU W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 22 badania kliniczne o niższej wiarygodności:

- 3 badania bez grupy kontrolnej stanowiące kontynuacje badań klinicznych o akronimach FAST-1 [1], [5], [7], [33]–[35], FAST-2 [1], [12], [36], FAST-3 [8],
- 10 badań bez grupy kontrolnej [37], [38], [39], [40]–[42], [43]–[45], [46], [47], [48], [49], [50],
- 9 opisów przypadków [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 87. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu.

Badania prospektywne bez grupy kontrolnej	
Referencja	Referencja
[1], [5], [7], [33], [34], [35] Kontynuacja badania o akronimie FAST-1 – faza otwarta	[1] SKUTECZNOŚĆ KLICZNA
	
	PROFIL BEZPIECZENSTWA
	
	[7] SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku: redukcja obrzęku o ponad 30% w kolejnych atakach (≥10 pacjentów): 1-2 godziny, redukcja obrzęku o ponad 90% w kolejnych atakach: 10 godzin.

Liczba odpowiedzi na leczenie: 72,7-90,9%.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Przejściowe reakcje w miejscu podania wystąpiły u większości pacjentów, jednak żaden nie zrezygnował z udziału w badaniu.

[33] W niniejszej tabeli wyniki przedstawiono jedynie dla pacjentów z atakami obrzęków kraniowych, którzy byli leczeni w ramach fazy otwartej.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

U 26 pacjentów wystąpiło 37 przypadków ataków obrzęków krtani. Zaobserwowano szybką poprawę w zakresie złagodzenia lub braku nasilenia objawów w przypadku większości (84%) występujących ataków już po 4 godzinach od podania ikatybantu.

Wszystkie objawy ustąpiły w ciągu 24 godzin od podania analizowanego leku.

Mediana czasu do wystąpienia oznak poprawy objawów ataku obrzęku: 0,3-1,2 godziny.

Mediana czasu do wystąpienia widocznej poprawy objawów obrzęku (w ocenie badaczy): 1 godzina.

Mediana czasu do wystąpienia ogólnej poprawy dla pacjenta (w ocenie badaczy): 0,8 godziny.

Okolo 89% wszystkich ataków (zarówno z badania RCT, jak i jego bazy otwartej) ustąpiło po podaniu 1 zastrzyku ikatybantu, 10% ustąpiło po podaniu dwóch zastrzyków, 1 tylko 1% po podaniu trzech zastrzyków.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Wszyscy pacjenci doświadczyli łagodnych, przemijających działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia, które ustępowały samoistnie bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia. Nie raportowano żadnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Subanaliza kontynuacji badania o akronimie FAST-1 [34]

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Ogółem u 19 pacjentów wziętych pod uwagę w subanalizie kontynuacji badania o akronimie FAST-1 wystąpiły 103 ataki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (średnia 5,4 ataków/pacjenta; zakres 1-15).

Czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów (ogółem dla wszystkich ataków, bez względu na ich lokalizację) 40,4 ± 35,3 minuty.

W przypadku jednego ataku (1%) druga dawka ikatybantu została podana w 6 godzinie w związku z uzyskaniem niewystarczającej odpowiedzi na pierwszą dawkę.

Po 48 godzinach od podania ikatybantu, 13 przypadków ataków (12,7%) uległo pogorszeniu, z których 6 (5,8%) uległo poprawie po podaniu drugiej dawki ikatybantu a 7 przypadków ustąpiło samoistnie bez konieczności podania dalszego leczenia.

Porównując w oparciu o wizualną skalę analogową (VAS) wyniki dotyczące bólu brzuszego uległy poprawie w ciągu godziny od zastosowania leczenia (23,7 ± 12,5 mm, n=50) względem wyników początkowych (55,7 ± 20,2 mm, n=50), p<0,001.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Występujące działania niepożądane były ograniczone do łagodnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (świąd oraz opóźniony ból miejscowy), które ustępowały samoistnie. Nie raportowano ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [36]

Czas (godziny) do ustąpienia pierwszych objawów ataku; mediana [95 CI]:

Dla 1 ataku: N=11; 1,0 [1,0; 2,5], dla 2 ataku: N=48; 2,0 [1,5; 2,5], dla 3 ataku: N=36; 1,8 [1,0; 2,5], dla 4 ataku: N=31; 1,5 [1,0; 2,5], dla 5 ataku: N=21; 1,3 [1,0; 2,0], dla 6 ataku: N=19; 1,5 [1,0; 2,3], dla 7 ataku: N=16; 1,5 [1,0; 3,6], dla 8 ataku: N=14; 1,2 [1,0; 2,5], dla 9 ataku: N=12; 1,3 [1,0; 2,0], dla 10 ataku: N=11; 1,5 [1,0; 9,0]

Czas (godziny) do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku; mediana [95 CI]:

Dla 1 ataku: N=13; 8,0 [4,0; 8,1], dla 2 ataku: N=55; 10,0 [3,6; 29,0], dla 3 ataku: N=40; 16,8 [6,0; 36,0], dla 4 ataku: N=35; 12,4 [5,0; 38,3], dla 5 ataku: N=23; 26,6 [2,5; 72,2], dla 6 ataku: N=21; 5,5 [3,2; bd.], dla 7 ataku: N=16; 4,7 [1,6; 15,0], dla 8 ataku: N=14; 55,0 [3,0; 55,0], dla 9 ataku: N=12; 5,1 [2,5; 18,2], dla 10 ataku: N=12; 5,9 [3,0; bd.]

Czas (godziny) do poprawy pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku; mediana [95 CI]:

Dla 1 ataku: N=20; 0,5 [0,2; 1,0], dla 2 ataku: N=63; 0,6 [0,4; 0,7], dla 3 ataku: N=44; 0,6 [0,4; 0,8], dla 4 ataku: N=38; 0,7 [0,4; 1,0], dla 5 ataku: N=29; 0,5 [0,4; 0,8], dla 6 ataku: N=23; 0,4 [0,3; 0,5], dla 7 ataku: N=18; 0,4 [0,3; 0,7], dla 8 ataku: N=15; 0,4 [0,3; 0,6], dla 9 ataku: N=15; 0,8 [0,4; 1,0], dla 10 ataku: N=14; 0,4 [0,3; 0,9]

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 estazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	<p><u>Czas (godziny) do ustąpienia objawów ataku; mediana [95 CI] (analiza post hoc):</u> Ogółem: N=63; 2,0 [1,5; 2,5], dla 1 ataku: N=24; 1,9 [1,0; 3,1], dla 2 ataku: N=24; 1,5 [1,0; 2,5], dla 3 ataku: N=24; 2,0 [1,0; 2,5], dla 4 ataku: N=26; 1,7 [1,3; 2,5], dla 5 ataku: N=19; 1,5 [1,0; 3,5]</p> <p><u>Czas (godziny) do ustąpienia pierwszych objawów ataku; mediana [95 CI] (analiza post hoc):</u> Ogółem: N=63; 2,0 [1,5; 2,7], dla 1 ataku: N=24; 2,5 [1,5; 3,1], dla 2 ataku: N=24; 1,1 [1,0; 2,0], dla 3 ataku: N=24; 1,2 [1,0; 2,3], dla 4 ataku: N=26; 1,5 [1,0; 2,3], dla 5 ataku: N=19; 1,5 [1,0; 2,3]</p> <p><u>Czas (godziny) do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku; mediana [95 CI] (analiza post hoc):</u> Ogółem: N=64; 10,0 [5,0; 31,5], dla 1 ataku: N=24; 5,0 [3,0; 34,0], dla 2 ataku: N=24; 6,3 [3,0; 36,8], dla 3 ataku: N=24; 14,9 [4,0; 48,1], dla 4 ataku: N=26; 26,6 [12,4; bd.], dla 5 ataku: N=19; 5,5 [2,5; 72,2]</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Jakiegokolwiek działania niepożądane; n (%)</u>: Dla 1 ataku: N=26; 11 (42,3%), dla 2 ataku: N=26; 7 (26,9%), dla 3 ataku: N=26; 10 (38,5%), dla 4 ataku: N=26; 5 (19,2%), dla 5 ataku: N=26; 7 (26,9%) <u>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%)</u>: Dla 1 ataku: N=26; 2 (7,7%), dla 2 ataku: N=26; 2 (7,7%), dla 3 ataku: N=26; 2 (7,7%), dla 4 ataku: N=26; 0, dla 5 ataku: N=26; 1 (3,8%) <u>Poważne działania niepożądane</u>: nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych.</p>
Wnioski	Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.
[1], [12], [36] Kontynuacja badania o akronimie FAST-2 – faza otwarta	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINCZNA <u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [godziny]</u>: 0,8 dla pierwszego ataku, 0,7 dla drugiego (44 osób), 0,8 dla trzeciego (25 osoby) ataku, 1,5 dla czwartego (19 osób), 2,6 dla piątego (3 osoby) leczonego ataku. <u>Mediana czasu do wystąpienia istotnie klinicznej poprawy [godziny]</u>: 2,0 dla pierwszego ataku, 2,0 dla drugiego (38 osób) ataku, 2,5 dla trzeciego (23 osoby) ataku, 2,3 dla czwartego (14 osób), 2,5 dla piątego (10 osób) leczonego ataku. <u>Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku</u>: 10,0 dla pierwszego ataku, 6,0 dla (44 osoby) ataku, 10,0 dla trzeciego (25 osób) ataku, 6,1 dla czwartego (17 osób), 22,0 dla piątego (11 osób) leczonego ataku. <u>Jakość życia</u>: 25 pacjentów (67,6%) było zadowolonych lub bardzo zadowolonych z zastosowanego leczenia (ikatybantem) w porównaniu do wcześniejszego leczenia ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Ogółem 35 chorych (94,6%) zadeklarowało chęć lub kontynuację leczenia ikatybantem po zakończeniu badania.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA (tylko [36]) <u>Jakiegokolwiek działania niepożądane; n (%)</u>: Dla 1 ataku: N=11; 6 (54,5%), dla 2 ataku: N=11; 4 (36,4%), dla 3 ataku: N=11; 3 (27,3%), dla 4 ataku: N=11; 2 (18,2%), dla 5 ataku: N=11; 3 (27,3%) <u>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; n (%)</u>: Dla 1 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 2 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 3 ataku: N=11; 0, dla 4 ataku: N=11; 0, dla 5 ataku: N=11; 1 (9,1%), <u>Poważne działania niepożądane</u>: nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Dla 1 ataku: N=11; 0, dla 2 ataku: N=11; 0, dla 3 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 4 ataku: N=11; 1 (9,1%), dla 5 ataku: N=11; 1 (9,1%)</p>
Wnioski	Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Około 90% ataków obrzęku naczynioruchowego wymagało pojedynczego podania ikatybantu w formie iniekcji, za wyjątkiem kilku przypadków ataków (0,3%), które wymagały podania drugiej dawki ikatybantu, która prowadziła do całkowitego ustąpienia ataku obrzęku naczynioruchowego.
[8] Kontynuacja badania o akronimie FAST-3 – faza otwarta	<p>Wyniki przedstawiono jedynie dla pacjentów z atakami obrzęków krtniowych, którzy byli leczeni w ramach fazy otwartej.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINCZNA <u>Mediana czasu do wystąpienia poprawy – 50% redukcji objawów obrzęku [godziny]</u>: 2,0 [1,3; 3,5]. <u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [godziny]</u>: w oparciu o wizualną skalę analogową: 1,8 [1,5; 2,5]; w ocenie pacjenta: 0,7 [0,5; 0,8]; w ocenie badacza: 0,8 [0,5; 1,1].</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

	<p><u>Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia obrzęku [godziny]: 6,0 [2,2; 24,3].</u></p> <p><u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [godziny] w oparciu o 8-stopniową skalę intensywności obrzęku:</u> w ocenie pacjenta: 2,3 [2,0; 4,0]; w ocenie badacza: 2,0 [2,0; 2,1].</p> <p><u>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku ataku kraniowego [godziny]</u> w oparciu o 8-stopniową skalę intensywności obrzęku: w ocenie pacjenta: 2,1 [2,0; 4,0]; w ocenie badacza: 2,0 [2,0; 3,0]; w oparciu o wizualną skalę analogową: 1,0 [1,0; 1,5].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak danych.</p>
Wnioski	Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność ikatybantu w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym.
Badanie bez grupy kontrolnej	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[37] Reshef i wsp. 2008 (opisane w oparciu o doniesienie konferencyjne)	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Średni czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku - obrzęk brzucha (liczba przypadków 25): 40,6 minut (SD 18,36, przedział 19-90).</u> <u>Średni czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku - obrzęk skóry i narządów (liczba przypadków 25): 58 minut (SD 26,5, przedział 15-150).</u></p> <p><u>50% redukcji objawów obrzęku:</u> bólu brzucha – po 80 minutach, nudności – po 70 minutach, obrzęków obwodowych – po 165 minutach.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Poza bólem miejscowym w miejscu wstrzyknięcia (ból skóry) nie raportowano żadnych istotnych działań niepożądanych.</p>
Wnioski	Na podstawie wyników badania bez grupy kontrolnej potwierdzono skuteczność ikatybantu w zaostrzonych przypadkach obrzęku naczynioruchowego, gwałtownie zmniejszając nasilenie objawów obrzęku (szczególnie podczas ataków dotyczących lokalizacji brzusznej czy krani). Ponadto, leczenie ikatybantem jest dobrze tolerowane przez pacjentów go otrzymujących.
[38] Farkas i wsp. 2012	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas od podania ikatybantu do poprawy symptomów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mediana:</u> skóry: 0,83 godziny (zakres: 0,25-0,85); górnych drogach oddechowych: 0,50 godziny (zakres 0,42-1,00); brzucha: 0,57 godziny (zakres: 0,25-3,25).</p> <p><u>Czas od podania ikatybantu do ustąpienia objawów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mediana:</u> skóry: 10,00 godziny (zakres: 6,50-19,50); górnych drogach oddechowych: 6,08 godziny (zakres 4,00-6,75); brzucha: 5,65 godziny (zakres: 3,25-24,33).</p> <p>Analiza statystyczna czasu pomiędzy wystąpieniem napadu a podaniem ikatybantu nie wykazała istotnego efektu dotyczącego czasu potrzebnego do rozpoczęcia poprawy objawów ($p=0,24$) czy czasu niezbędnego do całkowitego ustąpienia objawów ($p=0,65$).</p> <p>W przypadku większości napadów pacjenci w subiektywnej ocenie stwierdzili poprawę stanu po upływie 4 godzin od przyjęcia ikatybantu o co najmniej 1 stopień w porównaniu do wartości podanej przed przyjęciem leku, jedynie pacjent, u którego doszło do napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha i skóry brzucha ocenił, iż jego stan pozostawał bez zmian w tym okresie czasu.</p> <p>Nawrót dziedzicznego napadu obrzęku naczynioruchowego, definiowanego jako nowy napad, który wystąpił w ciągu 48 godzin w innej lokalizacji odnotowano u 2 pacjentów:</p> <p>Pacjent nr 4 pierwotnie doświadczył napadu brzuszno, którego objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 godzin po zastosowaniu ikatybantu, jednak po upływie 36 godzin doszło do rozwoju łagodnego, wielomiejscowego obrzęku skórno, który ustąpił spontanicznie po upływie kolejnych 24 godzin bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii.</p> <p>Pacjentka nr 5 pierwotnie doświadczyła skórno napadu zlokalizowanego w ramieniu, którego objawy ustąpiły po upływie 10 godzin po przyjęciu ikatybantu, następnie w ciągu 24 godzin u pacjentki doszło do rozwoju kolejnego, wielomiejscowego obrzęku o umiarkowanym stopniu ciężkości. Pacjentce podano 500 IU koncentratu inhibitora C1. Objawy ustąpiły, jednak znacznie wolniej niż zazwyczaj (48 godzin do całkowitego ustąpienia objawów).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U wszystkich 9 pacjentów doszło do wystąpienia działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku takich, jak: obrzęk, pieczenie, świąd, uczucie ciepła oraz ból.</p> <p>Większość z nich cechowała się łagodnym przebiegiem i ustąpiła w ciągu 4-6 godzin bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii.</p> <p>Nie stwierdzono z kolei żadnych przypadków wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem samego ikatybantu.</p>
Wnioski	Przedstawione powyżej wyniki potwierdzają skuteczność ikatybantu podawanego w domu (bez konieczności wizyty w szpitalu) w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Nie stwierdzono również zwiększonej liczby działań niepożądanych wynikających z faktu, iż pacjenci nie zostali przewiezieni do szpitala podczas rozpoczęcia napadu, a sam lek został

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	<p>im podany w warunkach domowych. Wyniki tego badania są o tyle ważne, iż możliwość zaadministrowania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.</p>
[39] Bork i wsp. 2007	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p style="text-align: center;"><u>Czas od przyjęcia ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego</u>, mediana: grupa 1: 1,50 godziny, grupa 2: 1,42 godziny, grupa 3: 1,13 godzin, grupa 4: 0,58 godziny, grupa 5: 0,45 godziny.</p> <p style="text-align: center;"><u>Czas do rozpoczęcia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego podczas terapii ikatybantem dla wszystkich 5 grup</u>, średnia (SD): 1,16 (0,95) godziny.</p> <p><u>Zmiana nasilenia ciężkości objawów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego ocenianych przy użyciu skali VAS po upływie 4 godzin po przyjęciu ikatybantu względem wartości początkowej</u>, średnia: grupa 1: 5,31 cm, grupa 2: 1,92 cm, grupa 3: 5,61 cm, grupa 4: 3,15 cm, grupa 5: 4,31 cm.</p> <p><u>Zmiany nasilenia ciężkości objawów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego ocenianych przy użyciu skali VAS po upływie 4 godzin po przyjęciu ikatybantu względem wartości początkowej dla wszystkich pacjentów</u>, mediana (95% CI): 4,11 (1,72; 6,07); p < 0,01.</p> <p style="text-align: center;"><u>Czas od rozpoczęcia do zakończenia napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w trakcie terapii ikatybantem</u>, średnia (SD): 13,1 (11,8) godziny</p> <p>Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku 12/20 napadów (11/15 pacjentów) czas do zakończenia napadu definiowano, jako czas do wystąpienia minimalnego obrzęku.</p> <p><u>Czas od wystąpienia maksymalnego skórno-brzuchowego obrzęku naczynioruchowego do ustąpienia jego objawów (lub obecności minimalnego obrzęku)</u>: 13,9 (SD: 12,3; zakres: 1,5-45,2) godziny</p> <p>W przypadku wszystkich pacjentów doświadczających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha stwierdzono wyraźne oraz bardzo szybkie działanie ikatybantu niezależnie od formy i dawki leku.</p> <p>U 4 pacjentów doszło do wystąpienia 5 nawrotów napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: w przypadku 1 pacjenta, u którego wystąpiły 2 napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego doszło do 2 nawrotów napadu bólu brzucha po kolejno 14 i 17 godzinach po przyjęciu ikatybantu. u 1 pacjenta doszło do wystąpienia łagodnego nawrotu napadu wielomiejscowego obrzęku skóry oraz bólu brzucha po 20 godzinach po przyjęciu ikatybantu, u 1 pacjenta ze skórno-brzuchowym napadem obrzęku doszło do wystąpienia nowego napadu obrzęku skórno-brzuchowego po 20 godzinach po przyjęciu ikatybantu, u 1 pacjenta po 27 godzinach po przyjęciu ikatybantu doszło do wystąpienia powtórnego napadu obrzęku lewej stopy.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>u wszystkich pacjentów, u których zastosowano ikatybant w formie iniekcji podskórnej odnotowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z miejscem podania takich, jak: swędzenie, pokrzywkę, zaczerwienienie oraz łagodny piekący ból.</p> <p>Ból utrzymywał się do kilku minut, swędzenie oraz pokrzywka do kilku godzin, natomiast zaczerwienienie zniknęło w ciągu 24 godzin po iniekcji. Wszystkie wymienione działania niepożądane ustępowały samoistnie, bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii.</p> <p>U żadnego pacjenta nie stwierdzono działań niepożądanych w stopniu ciężkości sugerującym konieczność przerwania terapii ikatybantem.</p> <p>U 1 pacjenta wystąpił ból głowy w umiarkowanym stopniu ciężkości po ponad 4 godzinach po przyjęciu ikatybantu w formie wlewu dożylnego.</p> <p>Nie stwierdzono innych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ikatybantu czy podrażnień skóry w grupie pacjentów przyjmujących lek w formie wlewu dożylnego.</p> <p>U żadnego z pacjentów nie stwierdzono również wzrostu ciśnienia tętniczego krwi.</p>
Wnioski	<p>Średni czas do wystąpienia ulgi związanej z objawami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego podczas terapii ikatybantem wyniósł 1,16 godziny. W przypadku nie zastosowania żadnej terapii czas ten wydłużył się do 42,01 godzin, zatem zastosowanie terapii przy użyciu ikatybantu spowodowało redukcję czasu reakcji o 97%. Na tej podstawie można wysunąć wniosek o wysokiej skuteczności leku w terapii objawowej napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p>
[40]–[42] Maurer i wsp. 2013	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p style="text-align: center;"><u>Czas trwania objawów ataku (godziny)</u>: <1 godziny: 6,1 vs ≥1 godziny: 16,8 <2 godziny: 7,2 vs ≥2 godziny: 20,2</p> <p style="text-align: center;"><u>Czas do ustąpienia objawów ataku (godziny)</u>: <1 godziny: 5,8 vs ≥1 godziny: 8,8</p> <p style="text-align: center;"><u>Zmniejszenie średniego czasu trwania ataku (godziny)</u>: <1 godziny: 7,2 vs ≥2 godziny: 20,2</p>

	<5 godziny: 8,0 vs ≥5 godziny: 23,5
Wnioski	Zastosowanie ikatybantu zwłaszcza w ciągu pierwszej godziny od ataku istotnie skraca czas trwania ataku i czas do ustąpienia objawów ataku.
[43]–[45] Aberer i wsp. 2014	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p><u>Mediana czasu (godziny) do podania ikatybantu w wyniku ataku:</u> „faza naive” N=22; 6,5 [1,5; 51,3], faza samo iniekcji N=97; 5,0 [0,0; 47,0]</p> <p><u>Mediana czasu (godziny) od podania leku do pogorszenia/nawrotu:</u> „faza naive” N=22; 24,0 [15,6; 44,5], faza samo iniekcji N=97; 14,0 [0,5; 26,8]</p> <p><u>Nawrót lub nasilenie objawów HAE należało do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych:</u> „faza naive” N=6 (27,3%), faza samo iniekcji N=22 (22,7%).</p> <p><u>Zastosowanie leczenia ratunkowego:</u> „faza naive” N=2, faza samo iniekcji N=13.</p> <p>Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie.</p>
Wnioski	Pacjenci po odpowiednim przeszkoleniu byli w stanie rozpoznać i podjąć decyzję kiedy należy podać ikatybant w przypadku ataku HAE.
[46] Maurer i wsp. 20123 (opisano w oparciu o abstrakt)	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> badanie IOS: N=83; 2,17 vs badanie FAST-3: N=43; 6,45</p> <p><u>Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów (godziny):</u> badanie IOS: N=87; 4,25 vs badanie FAST-3: N=43; 8,00</p> <p><u>Czas trwania objawów ataku (godziny):</u> badanie IOS: N=78; 13,25 vs badanie FAST-3: N=43; 16,92</p>
Wnioski	Wyniki oparte na danych z rejestru wykazały, że ikatybant przyczynia się do skrócenia czasu trwania ataku i czasu do ustąpienia objawów ataku.
[47] Boccon- Gibod i wsp. 2012	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas do wystąpienia ataku i podanie ikatybantu poprzez samo iniekcję (godziny):</u> 2 [5 min; 72]</p> <p><u>Czas do pierwszego ustąpienia objawów ataku (minuty):</u> HAE typ I: N=21; 15 [5; 120] HAE typ II: N=19; 40 [8; 12 godzin]</p> <p><u>Czas do całkowitego ustąpienia objawów ataku:</u> HAE typ I: N=11; 5 [15 min; 48] HAE typ II: N=17; 24 [15 min; 96]</p> <p><u>Konieczność zastosowania leczenia ratunkowego:</u> 78% chorych na HAE typ I i 62,5% chorych na HAE typ II wymagało zastosowania 1 dawki leku.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Jedynym obserwowanym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania (tzn: rumień, obrzęk, swędzenie) – N=14.</p>
Wnioski	Zastosowanie auto iniekcji przyczynia się do poprawy leczenia pacjentów chorych na HAE, dając im większe poczucie bezpieczeństwa. Wyniki tego badania są o tyle ważne, iż możliwość zaadministrowania leku w domu bez konieczności hospitalizacji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów cierpiących z powodu powtarzających się obrzęków naczynioruchowych.
[48] Campos i wsp. 2014	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas (minuty) do ustąpienia objawów, zakres, n/N (%):</u> 5–10, 5/24 (20,8%); 10–20 5/24 (20,8%); 20–30, 8/24 (33,4%); 30–60, 5/24 (20,8%); 2 godziny 1/24 (4,3%).</p> <p><u>Czas (godziny) do całkowitego ustąpienia objawów ataku (zakres):</u> 4,3–33,4</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Większość zgłaszanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono reakcje w miejscu podania</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 estazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	(zaczernienie N=15, świąd N=3, brak objawów N=6).
Wnioski	Miejscowe działania niepożądane obserwowano u 75% pacjentów. Zastosowanie ikatybantu wiązało się z natychmiastową odpowiedzią na leczenie. Profil bezpieczeństwa okazał się akceptowalny.
[49] Longhurst i wsp. 2013 (opisano w oparciu o abstrakt)	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas trwania objawów ataku (godziny):</u> <1 godziny: 6,1 <i>vs</i> ≥ 1 godziny: 16,8</p> <p><u>Czas do ustąpienia objawów ataku (godziny):</u> <1 godziny: 5,8 <i>vs</i> ≥ 1 godziny: 8,8</p> <p><u>Zmniejszenie średniego czasu trwania ataku (godziny):</u> <1 godziny: 7,2 <i>vs</i> ≥ 2 godziny: 20,2 <5 godziny: 8,0 <i>vs</i> ≥ 5 godziny: 23,5</p>
Wnioski	Zastosowanie auto iniekcji przyczynia się do poprawy leczenia pacjentów chorych na HAE. Dane z badania obserwacyjnego wskazują, że wczesne leczenie ikatybantem skraca czas trwania ataków i czas do ataku ustąpienia objawów ataku.
[50] Bouillet i wsp. 2013 (opisano w oparciu o abstrakt)	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Mediana czasu (godziny) do pierwszego zastrzyku z zastosowaniem ikatybantu wyniosła 3,00 [0,17; 76,00] (n=18; 28 ataków) w przypadku chorych z HAE typu III oraz 1,25 [0,00; 120,00] (n=597; 230 ataków) wśród chorych z typem I/II.</p> <p>Mediana czasu (godziny) całkowitego ustąpienia ataku w grupie chorych z HAE typu III (n=13; 17 ataków) była dłuższa w porównaniu z chorymi z HAE typu I/II (n=92; 241 ataków) (odpowiednio: 11,50 [1,00; 146, 50] <i>vs</i> 3,50 [0,17; 60,00]; $p<0,001$).</p> <p>Długość trwania ataku (godziny) w grupie z HAE typu III (n=9; 14 ataków) wyniosła 30,75 [2,08; 148,00] w porównaniu do grupy chorych z typem I/II (n=81; 220 ataków) 8,63 [0,50; 134,00]</p> <p>Pacjenci dokonujący autoinfekcji otrzymali znacznie szybciej lek (ikatybant) w porównaniu do chorych, którym lek podawali profesjonalści: odpowiednio 2,25 <i>vs</i> 7,00 godziny; $p<0,046$.</p>
Wnioski	Ikatybant okazał się lekiem skutecznym w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Co więcej pacjenci dokonujący samo iniekcji otrzymują znacznie szybciej lek niż w przypadku podania przez profesjonalistów medycznych.
	Opisy przypadków
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Greve i wsp. 2011 [51]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Czas od podania ikatybantu do pierwszej poprawy objawów napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego: obrząk krtani: 27 ± 3 minuty, obrząk brzucha: 57 ± 4 minuty, obrząk skóry i brzucha: 54 ± 5 minut.</p> <p>Całkowite ustąpienie objawów po 4 godzinach od przyjęcia ikatybantu stwierdzono w przypadku 40/141 (28,4%) napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Ustąpienie objawów po 4 godzinach od przyjęcia ikatybantu oceniane jako 50% ulga dotyczyła 79/141 (56,0%) napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Całkowite ustąpienie objawów po 24 godzinach od przyjęcia ikatybantu stwierdzono w przypadku 138/141 (97,9%) napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>Czas do ustąpienia objawów napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, mediana: 15,7 godziny.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie stwierdzono żadnych zaburzeń w wynikach wskaźników laboratoryjnych zarówno przed jak i po terapii ikatybantem, jak również nie odnotowano żadnego ogólnoustrojowego czy związanego z układem sercowo-naczyniowym działania niepożądanego. Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji, jakie zaobserwowano u pacjenta to zaczerwienienie oraz świąd ustąpiły samoistnie bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii po upływie 1–2 godzin od iniekcji.</p>
WNIOSKI	Ikatybant okazał się lekiem skutecznym w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Należy również dodać, iż w trakcie 3 lat trwania badania klinicznego skuteczność leku nie osłabiła się, zatem może on być stosowany w terapii długoterminowej. Nieliczne działania, które niepożądane związane z miejscem padania leku mają charakter łagodni i ustępują samoistnie bez konieczności zastosowania dodatkowej terapii.
Bouillet i wsp. 2011 [52]	<p>W pacjentek stwierdzono 4 ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha (po 2 napady u każdej pacjentki), podczas których zastosowano ikatybant w dawce 30 mg.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Czas od podania ikatybantu do wystąpienia poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha: 15–30 minut.</p> <p>Czas do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego brzucha: 3 godziny.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U pacjentek stwierdzono jedynie świąd oraz zaczerwienienie w miejscu iniekcji, poza tymi działaniami niepożądanymi lek był bardzo dobrze tolerowany.</p>

WNIOSKI	<p>Obie pacjentki zrezygnowały z terapii koncentratem C1-INH i przeszły na leczenie objawowe symptomów napadu obrzęku przy użyciu 30 mg ikatybantu stosowanego podskórnie. Terapia długoterminowa nie wykazała obniżenia skuteczności ikatybantu, co miało miejsce podczas leczenia przy użyciu koncentratu C1-INH i wymagało okresowego zwiększania dawek leku. Dodatkowo wykazano, iż ikatybant jest lekiem dobrze tolerowanym.</p>
Guichon i wsp. 201 [53]	<p>U pacjentki wykonano badania diagnostyczne w tym tomografie komputerową, wykluczono krwotok oraz alergię pokarmową momencie pogorszenia stanu wywołanego środkami antykoncepcyjnymi opartymi na estrogenie stwierdzono dziedziczny obrzęk naczyńniruchowy brzucha. Pacjentce podano ikatybant, który w ciągu 30 minut od iniekcji spowodował poprawę objawów. W ciągu 1 godziny po przyjęciu leków u pacjentki stwierdzono całkowite ustąpienie objawów obrzęku. Pacjentka opuściła szpital dzień później. Po zmianie środków antykoncepcyjnych napady dziedzicznego obrzęku już się nie powtórzyły.</p>
WNIOSKI	<p>Ikatybant jest lekiem skutecznym oraz cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego typu III.</p>
Krause i wsp. 2010 [54]	<p style="text-align: center;">SYTUACJA A - I zdiagnozowany ostry napad obrzęku naczyńniruchowego typu II brzucha</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pół godziny po przyjęciu ikatybantu stwierdzono całkowite ustąpienie bólu, obecność lekkich zawrotów głowy, nudności i zmęczenia. Objawy te całkowicie ustąpiły w ciągu 4 godzin po przyjęciu leku. Całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu obrzęku naczyńniruchowego brzucha nastąpiło w ciągu 12 godzin po przyjęciu ikatybantu. Na wizycie kontrolnej następnego dnia nie stwierdzono obecności żadnych objawów rozległego obrzęku naczyńniruchowego.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U pacjentki nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem łagodnego zaczerwienienia w miejscu iniekcji, które ustąpiło samoistnie w krótkim okresie czasu.</p> <p style="text-align: center;">II zdiagnozowany ostry napad obrzęku naczyńniruchowego typu II szyi, brody i ust</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu obrzęku naczyńniruchowego szyi, brody i ust nastąpiło w ciągu 2 godzin po przyjęciu ikatybantu.</p> <p style="text-align: center;">SYTUACJA B</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Czas od podania ikatybantu do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego: 10–120 minut (mediana: 30 minut). Czas od podania ikatybantu do wystąpienia istotnej statystycznie poprawy symptomów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego: 0,5–18 godzin (mediana: 1 godzina).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U wszystkich 5 pacjentów stwierdzono zaczerwienienie oraz pieczenie w miejscu iniekcji w co najwyżej łagodnym stopniu ciężkości. U 1 pacjenta stwierdzono ból, lekki obrzęk w miejscu iniekcji oraz krótkotrwałe zawroty głowy. Objawy te początkowo oceniono na ostre, jednak w ciągu godziny po wykonaniu iniekcji były niewyczuwalne. Należy dodać, iż pacjent ten jako jedyny zaaplikował sobie lek sam.</p>
WNIOSKI	<p>Zarówno w sytuacji A jak i B ikatybant okazał się lekiem skutecznym oraz bezpiecznym w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego bez względu na jego lokalizację.</p>
Bas i wsp. 2006 [55]	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Terapia ikatybantem skutkowała u pacjentki szybkim ustąpieniem objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego. Przypadek obrzęku krtani charakteryzowały się utratą głosu, dusznościami oraz trudnościami przełykania, pogarszającymi się w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia napadu, które doprowadziły do rozwoju obrzęku obejmującego górne drogi oddechowe.</p> <p>Czas od przyjęcia ikatybantu do wystąpienia istotnej poprawy symptomów ostrego napadu obrzęku naczyńniruchowego górnych dróg oddechowych: 1–2 godzin. Czas od przyjęcia ikatybantu do wystąpienia całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu obrzęku naczyńniruchowego górnych dróg oddechowych: 3–4* godzin. Czas od przyjęcia ikatybantu do opuszczenia szpitala: 6 godzin. Czas od przyjęcia koncentratu C1-INH do wystąpienia całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu obrzęku naczyńniruchowego górnych dróg oddechowych: około 12 godzin.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Lek był dobrze tolerowany. Stwierdzono jedynie podrażnienie, uczucie pieczenia oraz zaczerwienienie w miejscu iniekcji. Uczucie pieczenia skóry w miejscu iniekcji trwało około 10–20 sekund, natomiast zaczerwienienie ustąpiło w ciągu 4 godzin od podania leku.</p>
WNIOSKI	<p>Ikatybant okazał się lekiem skutecznym i bezpiecznym w terapii objawowej ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńniruchowego typu I niezależnie od jego lokalizacji. Dodatkowo autorzy opracowania [55] podkreślają, iż sposób podania leku (iniekcja podskórna) może znacznie poprawić jakość życia pacjentów, którzy po przeszkoleniu mogliby samodzielnie stosować lek.</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 estazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<p>Bork i wsp. 2010 [56]</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszej poprawy symptomów ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego, średnia: <i>obrząk brzucha</i>: po podaniu ikatybantu: 30 ± 16,4 minuty, brak leczenia: 26,2 ± 9,2 godziny, <i>obrząk skóry</i>: po podaniu ikatybantu: 41,3 ± 14,4 minuty, brak leczenia: 46,6 ± 14,7 godziny. Całkowity czas trwania ataku, średnia: <i>obrząk brzucha</i>: po przyjęciu ikatybantu: 18,8 ± 21,4 godziny, brak leczenia: 79 ± 44,3 godziny, <i>obrząk skóry</i>: po przyjęciu ikatybantu: 16,1 ± 14,2 godziny, brak leczenia: 81 ± 16,9 godziny. U 1 pacjenta stwierdzono nawrót obrzęku naczynioruchowego brzucha po 6 godzinach po przyjęciu ikatybantu.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Odnotowane działania niepożądane związane z miejscem podania leku ustąpiły bez konieczności zastosowania dodatkowego leczenia.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Ikatybant jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w terapii objawowej ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, co znalazło potwierdzenie w codziennej praktyce klinicznej.</p>
<p>Friniu i wsp. 2012 [57]</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W ciągu 15 minut od przyjęcia ikatybantu stwierdzono poprawę takich objawów jak duszności, nudności i ból brzucha. W okresie tym utrzymywał się jednak obrząk kończyny. Po 30 minutach zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów niewydolności górnych dróg oddechowych. Całkowite ustąpienie objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku nastąpiło po 3 godzinach od przyjęcia ikatybantu. Dodatkowo wykonane następnego dnia po przyjęciu leku badania potwierdziły zanik obrzęku ścianek jelita oraz płynów w okolicach miednicy. Długość ostrych napadów obrzęków skórnych oraz brzusznych w trakcie terapii koncentratem C1-INH wynosiła 36 godzin, natomiast przy braku terapii 72 godziny. W okresie obserwacji stwierdzono u pacjentki 46% redukcję częstości występowania ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego po wprowadzeniu terapii ikatybantem (2,26 napady/miesiąc)</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U pacjentki nie stwierdzono obecności żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem terapii przy użyciu 30 mg ikatybantu w formie iniekcji podskórnej za wyjątkiem działań niepożądanych związanych z miejscem podania leku, które ustępowały samoistnie w okresie krótszym niż 1 godzina od przyjęcia leku.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej w trakcie ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kontrolowanym mesyланem doksazosyny jest lekiem skutecznym i cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.</p>
<p>Bouillet i wsp. 2009 [58]</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjentka 1: Czas do pierwszej poprawy objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III brzucha po przyjęciu 30 mg ikatybantu: 30 minut. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III brzucha po przyjęciu 30 mg ikatybantu: 1 godzina. Pacjentka 2: Pacjentka doświadczyła ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III brzucha oraz twarzy. Zwiększenie dawki kwasu traneksamowego nie przyniosło efektu, dlatego pacjentce podano 30 mg ikatybantu w formie iniekcji podskórnej. Czas do całkowitego ustąpienia objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III brzucha po przyjęciu 30 mg ikatybantu: 2 godziny. Pacjentka 3: Czas do ustąpienia objawów ostrego napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III brzucha po przyjęciu 30 mg ikatybantu: 30 minut. Po 6 godzinach po przyjęciu pierwszej dawki ikatybantu u pacjentki doszło do nawrotu ostrego napadu obrzęku, który wymagał podania kolejnej dawki leku, który spowodował natychmiastowe ustąpienie objawów.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U wszystkich 3 pacjentek stwierdzono obecność zaczerwienienia w miejscu podania leku. Działanie niepożądane miało charakter przemijający i nie wymagało zastosowania dodatkowej terapii. Nie odnotowano innych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem ikatybantu w formie iniekcji podskórnej.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Ikatybant w dawce 30 mg podawany w formie iniekcji podskórnej jest lekiem skutecznym i cechuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu III u dorosłych pacjentów.</p>
<p>Wiednig 2013 [59]</p>	<p style="text-align: center;">Okres obserwacji: 2 lata.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów poprawy stanu zdrowia wyniosła w przypadku pierwszego pacjenta 30 minut i drugiego 2,5 godziny. Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów wyniosła w przypadku pierwszego pacjenta 2 godziny i drugiego 5,5 godziny</p>

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA	
WNIOSKI	U wszystkich 2 pacjentów stwierdzono łagodne zaczerwienienia, pieczenia i świąd w miejscu podania leku. Działa niepożądane ustąpiły po 4 godzinach. Stosowanie ikatybantu w dawce 30 mg podawany w formie auto iniekcji podskórnej u chorych z HAE (typ I) i słabym dostępem żylnym jest skuteczne.

14.7.2. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA KONCENTRATU INHIBITORA C1 ESTERAZY W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie kliniczne o niższej wiarygodności:

- 1 badanie o niższej wiarygodności (badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie I.M.P.A.C.T.1. opisane w referencjach [23], [60]–[69] w postaci badania o akronimie I.M.P.A.C.T.2.).

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższego badania klinicznego o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 88. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w analizowanym wskazaniu.

Referencja	Badania prospektywne bez grupy kontrolnej Referencja
[23], [60]–[69] Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.2. (faza otwarta) - kontynuacja badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1.	<p style="text-align: center;">[61], [63], [64] SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p style="text-align: center;"><u>Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach (N-liczba ataków):</u> Wszystkie ataki: N=1085, 0,37 [0,05; 497,0], Obrzęk brzuszny: N=747, 0,32 [0,05; 497,0], Obrzęk obwodowy: N=235, 0,50 [0,07; 31,37], Obrzęk twarzowy: N=51, 0,40 [0,08; 15,33], Obrzęk krtaniowy: N=48, 0,25 [0,10; 1,25].</p> <p style="text-align: center;"><u>Liczba (%) ataków obrzęku, których objawy zaczęły ustępować przed upływem:</u> <1 godziny: Wszystkie ataki: N=1085, 1011 (93,2%), Obrzęk brzuszny: N=747, 716 (95,9%), Obrzęk obwodowy: N=235, 204 (86,8%), Obrzęk twarzowy: N=51, 42 (82,4%), Obrzęk krtaniowy: N=48, 45 (93,8%). <4 godzin: Wszystkie ataki: N=1085, 1076 (99,2%), Obrzęk brzuszny: N=747, 746 (99,9%), Obrzęk obwodowy: N=235, 228 (97,0%), Obrzęk twarzowy: N=51, 50 (98,0%), Obrzęk krtaniowy: N=48, 48 (100%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach (N-liczba ataków):</u> Wszystkie ataki: N=1085, 14,28 [0,17; 497,0], Obrzęk brzuszny: N=747, 10,45 [0,18; 497,0], Obrzęk obwodowy: N=235, 23,48 [0,17; 497,0], Obrzęk twarzowy: N=51, 28,33 [0,87; 107,9], Obrzęk krtaniowy: N=48, 8,38 [0,63; 61,83].</p> <p style="text-align: center;"><u>Liczba (%) ataków obrzęku, które wymagały podania dodatkowych dawek leku:</u> Wszystkie ataki: N=1085, 12 (1,1%), Obrzęk brzuszny: N=747, 12 (1,6%), Obrzęk obwodowy: N=235, 0 (0%), Obrzęk twarzowy: N=51, 0 (0%), Obrzęk krtaniowy: N=48, 0 (0%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Liczba (%) nowych ataków obrzęku, zanim poprzedni ustąpił:</u> Wszystkie ataki: N=1085, 1 (<0,1%), Obrzęk brzuszny: N=747, 1 (0,1%), Obrzęk obwodowy: N=235, 0 (0%), Obrzęk twarzowy: N=51, 0 (0%), Obrzęk krtaniowy: N=48, 0 (0%).</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach (N-liczba pacjentów): Wszystkie ataki: N=57, 0,46 [0,17; 497,0], Obrzęk brzuszny: N=51, 0,39 [0,17; 497,0], Obrzęk obwodowy: N=30, 0,43 [0,17; 27,16], Obrzęk twarzowy: N=21, 0,48 [0,10; 5,61], Obrzęk krtaniowy: N=16, 0,44 [0,20; 1,25].
Liczba (%) pacjentów, których objawy zaczęły ustępować przed upływem:
<1 godziny: Wszystkie ataki: N=57, 51 (89,5%), Obrzęk brzuszny: N=51, 49 (96,1%), Obrzęk obwodowy: N=30, 27 (90,0%), Obrzęk twarzowy: N=21, 18 (85,7%), Obrzęk krtaniowy: N=16, 14 (87,5%).
<4 godzin: Wszystkie ataki: N=57, 55 (96,5%), Obrzęk brzuszny: N=51, 50 (98,0%), Obrzęk obwodowy: N=30, 29 (96,7%), Obrzęk twarzowy: N=21, 20 (95,2%), Obrzęk krtaniowy: N=16, 16 (100%).
Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach (N-liczba pacjentów): Wszystkie ataki: N=57, 15,48 [0,64; 497,0], Obrzęk brzuszny: N=51, 12,75 [0,64; 497,0], Obrzęk obwodowy: N=30, 22,73 [5,07; 497,0], Obrzęk twarzowy: N=21, 26,63 [0,95; 61,83], Obrzęk krtaniowy: N=16, 5,79 [0,63; 48,25].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Jakiegokolwiek działania niepożądane, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 25 (43,9%), Liczba ataków: N=1085, 59 (5,4%),
Co najmniej 1 działanie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 8 (14,0%), Liczba ataków: N=1085, 9 (0,8%),
Poważne działanie niepożądane, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 1 (1,8%), Liczba ataków: N=1085, 1 (<0,1%),
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 1 (1,8%), Liczba ataków: N=1085, 1 (<0,1%),
Ból głowy, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 5 (8,8%), Liczba ataków: N=1085, 8 (0,7%),
Zapalenie części nosowej gardła, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 3 (5,3%), Liczba ataków: N=1085, 3 (0,3%),
Ból brzucha, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 8 (0,7%),
Zakażenia górnych dróg oddechowych, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 5 (0,5%),
Dyskomfort odczuwany w części brzusznej, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%),
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%),
Grypo-podobna choroba, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%),
Wysypka, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%),
Zakażenie grzybicze pochwy i sromu, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 2 (3,5%), Liczba ataków: N=1085, 2 (0,2%),
Nudności, N (%): Liczba pacjentów: N=57, 1 (1,8%), Liczba ataków: N=1085, 7 (0,6%).

[67] SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach:

<6 godzin: N=570; 0,42 [0,05; 15,33],
≥6 godzin: N=503; 0,27 [0,07; 7,00].

Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach:

<6 godzin: N=570; 12,55 [0,17; 96,20],
≥6 godzin: N=503; 14,4 [0,33; 322,60].

[68] SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Mediana [zakres] czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach:

Normalna waga: N=24; 0,37 [0,29 0,57],
Nadwaga: N=20; 0,48 [0,39; 0,53],
Otyłość N=13; 0,58 [0,41; 0,94].

Mediana [zakres] czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach:

Normalna waga: N=24; 15,2 [9,3; 23,2],
Nadwaga: N=20; 22,6 [11,3; 44,6].

Otyłość N=13; 11,0 [5,6; 23,6].

[68] PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Jakiegokolwiek działanie niepożądane N: n(%):

Normalna waga: N=24; 13 (54,2),

Nadwaga: N=20; 6 (30,0),

Otyłość N=13; 7 (53,8).

Co najmniej 1 działanie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, N (%):

Normalna waga: N=24; 6 (25,0),

Nadwaga: N=20; -

Otyłość N=13; 2 (15,4).

Poważne działanie niepożądane, N (%):

Normalna waga: N=24; -

Nadwaga: N=20; -

Otyłość N=13; 1 (7,7).

Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, N (%):

Normalna waga: N=24; -

Nadwaga: N=20; -

Otyłość N=13; 1 (7,7).

Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, N (%):

Normalna waga: N=24; -

Nadwaga: N=20; -

Otyłość N=13; 1 (7,7).

[60] Do analizy włączono 16 osób z obrzękami krtniowymi.

N- liczba pacjentów; NN – liczba ataków

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Średni (+SD) czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach: 0,53 (0,323), N=16; 0,42 (0,291) NN=39

Mediana (zakres) czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w godzinach: 0,44 (0,2–1,3), N=16; 0,25 (0,1–1,3), NN=39

Średni (+SD) czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach: 11,41 (13,384), N=16; 13,87 (13,624), NN=39

Mediana (zakres) czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku w godzinach: 5,87 (0,6–48,3), N=16; 8,25 (0,6–48,9), NN=39

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Nie raportowano żadnych zgonów. Dwie osoby (z 16) doświadczyły działań niepożądanych (1 osoba – ciężkie działanie niepożądane nie związane z zastosowanym leczeniem; 1 osoba – objawy grupopodobne, które zostały uznane jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem). Żadne z występujących działań niepożądanych nie prowadziło do rezygnacji z udziału w badaniu.

[62] (abstrakt; częściowe wyniki) Produkt Berinert P[®] zastosowano w przypadku 355 epizodów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o dowolnej lokalizacji, występujących u 39 osób.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Mediana czasu do czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku: <32 min (obrzęk krtniowy, brzuszny, twarzowy, obwodowy).

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	<p>Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku: <2,5 godzin (obrzęk krtaniowy), 8 godzin (obrzęk brzuszny), 24 godziny (obrzęk twarzowy oraz obwodowy).</p> <p>[62], [63], [64] PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie raportowano ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów.</p> <p>[65] (abstrakt; analiza <i>post hoc</i>) W analizie <i>post hoc</i> oceniano związek pomiędzy kilkukrotnym podaniem leczenia z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy i czasem do wystąpienia zmniejszenia nasilenia objawów obrzęku oraz czasu do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 15 ataków. Do analizy włączono 18 pacjentów (średni czas trwania leczenia wyniósł 34 miesiące). Intensywność napadów obrzęku oraz ich lokalizacja była porównywalna pomiędzy pierwszymi piętnastoma i kolejnymi atakami. Zakres wcześniejszego stosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie miał wpływu na czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku czy czas pomiędzy wystąpieniem kolejnych obrzęków leczonych z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy. Mediana poszczególnych współczynników regresji liniowej nie była statystycznie istotna od 0. Leczenie za pomocą koncentratu inhibitora C1 esterazy uwarunkowało spójną odpowiedź na leczenie u pacjentów leczonych przez kilka kolejnych ataków dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego o różnej lokalizacji.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wyniki fazy otwartej potwierdziły skuteczność koncentratu inhibitora C1 esterazy w leczeniu kolejnych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczyńioruchowym w różnych lokalizacjach, w tym również najgroźniejszych obrzęków krtaniowych. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. Zatem, może być stosowana również w długim okresie terapii.</p>

14.7.3. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA KONTESTAU ALFA W ANALIZOWANYM WSKAZNIU

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania kliniczne o niższej wiarygodności:

- 4 badania o niższej wiarygodności (badanie bez grupy kontrolnej, stanowiące kontynuację badania klinicznego o akronimie C1 1205-01 [71], badania o akronimie C1 1304-01 [70], badania o akronimie C1 1310 [72] oraz badanie bez grupy kontrolnej [73]).

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6.2 niniejszego opracowania.

Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zastosowania konestatu alfa w analizowanym wskazaniu.

Badania prospektywne bez grupy kontrolnej	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Moldovan i wsp. 2012 [70] – kontynuacja badania o akronimie C1	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku (redukcja obrzęku ≥ 20 mm) [minuty]:</p>

1304-01	<p>Obrzęk brzuszny: N=80, 33 min.; obrzęk obwodowy: N=21, 61 min.; obrzęk twarzowo-ustny, gardłowy lub krtoniowy: N=20, 120 min.; obrzęk układu moczowo-płciowego: N=1, 480 min.</p> <p><u>Mediana czasu do zminimalizowania objawów obrzęku (obrzęk <20 mm) [minuty]:</u> Obrzęk brzuszny: N=80, 240 min.; obrzęk obwodowy: N=21, 265 min.; obrzęk twarzowo-ustny, gardłowy lub krtoniowy: N=20, 723 min.; obrzęk układu moczowo-płciowego: N=1, 1385 min.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Liczba ataków poddanych leczeniu, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 112 (57%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 82 (43%). <u>Co najmniej 1 działanie niepożądane, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 12 (28%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 9 (26%). <u>Ból głowy, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 1 (2%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 2 (6%). <u>Biegunka, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 1 (2%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 0 (0%). <u>Nudności, N (%):</u> 1 dawka (N=43 pacjentów): 1 (2%); 2 dawki (N=34 pacjentów): 2 (6%).</p> <p>Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu lub działań niepożądanych prowadzących do zgonu.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność rekombinowanego inhibitora C1 esterazy – konestatu alfa, który istotnie skraca czas ustępowania objawów ataku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, w czasie kolejnych ataków choroby. Jednocześnie wyniki potwierdzają dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa konestatu alfa.</p>
[71] Riedl i wsp. 2013 – kontynuacja badania o akronimie C1 1205-01	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach (redukcja obrzęku ≥20 mm w skali VAS):</u> Pierwszy atak: N=50, 62,5 [38,0; 76,0], Drugi atak: N=42, 60,5 [39,0; 65,0], Trzeci atak: N=25, 37,0 [33,0; 60,0], Czwarty atak: N=20, 51,0 [30,0; 114,0], Piąty atak: N=15, 67,0 [30,0; 124,0]. <u>Mediana czasu do zminimalizowania objawów obrzęku w minutach (obrzęk <20 mm w skali VAS):</u> Pierwszy atak: N=50, 145,0 [124,0; 256,0], Drugi atak: N=42, 228,0 [120,0; 250,0], Trzeci atak: N=25, 120,0 [80,0; 265,0], Czwarty atak: N=20, 242,5 [85,0; 970,0], Piąty atak: N=15, 244,0 [127,0; 335,0]. <u>Odpowiedź na leczeniu %:</u> Pierwszy atak: N=50, 94%, Drugi atak: N=42, 98%, Trzeci atak: N=25, 100%, Czwarty atak: N=20, 90%, Piąty atak: N=15, 93%. <u>Nawrót choroby n:</u> Pierwszy atak: N=50, 0,, Drugi atak: N=42, 0, Trzeci atak: N=25, 0, Czwarty atak: N=20, 0, Piąty atak: N=15, 0.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono ból głowy i zapalenie nosogardła. Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne do umiarkowanego nasilenia. Odnotowano 20 przypadków ciężkich działań niepożądanych w grupie 10 chorych.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki fazy otwartej badania o akronimie C1 1205-01 potwierdziły skuteczność konestatu alfa w kolejnych atakach obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.</p>
[72] Li i wsp. 2013 – kontynuacja badania o akronimie C1 1310 (opisano w oparciu o abstrakt)	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <u>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku w minutach w pierwotnej lokalizacji ataku (skala TEQ):</u> 75 [64; 90]</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	<p><u>Mediana czasu do zminimalizowania objawów obrzęku w minutach:</u> 303 [211; 449]</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 64% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane. Większość obserwowanych działań niepożądanych charakteryzowało łagodne do umiarkowanego nasilenia. Konestat alfa okazał się być dobrze tolerowany przez pacjentów, nie obserwowano powikłań zakrzepowo-zatorowych, pojawienia się przeciwciał neutralizujących lub reakcji anafilaktycznej po wielokrotnych zabiegach przez okres 20 miesięcy</p>
WNIOSKI	Wyniki fazy otwartej badania o akronimie 1310 potwierdziły skuteczność konestatu alfa w kolejnych atakach obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Ponadto, terapia okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
[73] Choi i wsp. 2007	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p><u>Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów</u> u wszystkich pacjentów wynosił mniej niż 60 minut (mediana czasu: 30 minut, zakres: 25 minut – 12 godzin). <u>Czas do zminimalizowania objawów</u> mieścił się w przedziale od 360 minut do 720 minut (mediana czasu: 480 minut, zakres: 25 minut – 48 godzin). <u>Odpowiedź na leczenie</u> u 80% chorych ustępowanie ataku miało miejsce w ciągu 2 pierwszych godzin, a występowanie minimalnych objawów obrzęku w ciągu 12 godzin.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>4 pacjentów przyjmowało dawkę dwukrotnie, jednak nie zaobserwowano różnic w uzyskanych parametrach między 1 a 2 dawką. Nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych ani odpowiedzi immunologicznej przeciwko inhibitorowi C1 esterazy lub antygenom króliczym.</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że zastosowanie rekombinowanego inhibitora C1 esterazy skraca czas ustępowania objawów ataku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, jednocześnie nie powodując działań niepożądanych oraz odpowiedzi ze strony układu immunologicznego.

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 25 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Odnaleziono:

- 11 przeglądów systematycznych [80], [81]–[82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91],
- 9 raportów HTA (EMA [92], FDA [93], [94], AWMSG [95], [96], SMC [97], NHSC [98], CADTH [99], TGA [100]),
- 5 analiz zbiorczych [101], [102], [103], [104], [105].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8.2 niniejszego opracowania.

Tabela 90. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
Caballero i wsp. 2012 [80]	<p><u>Cel opracowania:</u> Opracowanie wytycznych w zakresie terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowym naczynioruchowego u kobiet.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjentki ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> Koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant, konestat alfa, ekalanzyd, androgeny, antyfibrynolityki.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> w okresie do 30 września 2010 roku z zastosowaniem słów kluczowych: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, niedobór inhibitora C1 esterazy, inhibitor C1, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji oraz wyszukiwano publikacje po nazwiskach autorów. Uwzględniono publikacje w języku angielskim dotyczące terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u kobiet.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Craig i wsp. 2009; Zuraw i wsp. 2010; <i>ikatybant:</i> Cicardi i wsp. 2010; konestat alfa: Zuraw i wsp. 2010 (analiza zbiorcza 2 badań RCT); <u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Gadek i wsp. 1980; <i>ikatybant:</i> Bas i wsp. 2006; konestat alfa: Choi i wsp. 2007; <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>ikatybant:</i> Bork i wsp. 2007; Krause i wsp. 2010.</p>	<p>W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące postępowania u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące następujących sytuacji/ stanów pacjenta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>przyjmowanie antykoncepcji hormonalnej:</i> stosowanie estrogenów jest przeciwwskazane, zalecane są metody mechaniczne, wkładki domaciczne i progestyny; - <i>ciąża:</i> stosowanie androgenów jest przeciwwskazane, zalecany jest koncentrat inhibitora C1 esterazy w leczeniu ostrych ataków obrzęku oraz w profilaktyce krótko- i długoterminowej; w długoterminowej profilaktyce zalecany jest również kwas traneksamowy lub świeżo mrożone osocze; brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w ciąży: konestatu alfa, ikatybantu, ekalantydu; - <i>poród:</i> nie zaleca się profilaktycznego podawania koncentratu inhibitora C1 esterazy przed porodem, jednak powinien on być dostępny na wypadek powikłań; profilaktyczne podanie jest wskazane w przypadku porodu kleszczowego, różniowego lub cięcia cesarskiego; - <i>rozpoznanie raka piersi, raka endometrium, leczenie bezpłodności, stan po aborcji, terapia menopauzy, czas menstruacji:</i> należy zastosować odpowiednie do stanu pacjentki leczenie, aby jednocześnie nie wywołać ataków obrzęku. 	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [80], które porównywały: ikatybant z placebo [2], koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [14] oraz badania kliniczne o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania ikatybantu w leczeniu ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym [39], [54], [55] i konestatu alfa [73]. Dodatkowo włączono analizę zbiorczą dotyczącą zastosowania konestatu alfa [26]. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [80] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub dotyczyły nanofiltrowanego</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
				koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).
Caballero i wsp. 2011 [81]–[82]	<p><u>Cel opracowania:</u> Opracowanie wytycznych w zakresie terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowym naczynioruchowego u kobiet.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> Koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant, konestat alfa, ekalantyd, androgeny, antyfibrynolityki.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> w okresie do 30 września 2010 roku z zastosowaniem słów kluczowych: obrzęk naczynioruchowy zależny od bradykininy, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, nabyty obrzęk naczynioruchowy, niedobór inhibitora C1 esterazy, estrogeny, HAE typu III, HAE związane z FXII, inhibitory konwertazy angiotensyny, przeszukano również referencje odnalezionych publikacji. Uwzględniono publikacje w języku angielskim dotyczące terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Waytes i wsp. 1996, Kunschak i wsp. 1998; Craig i wsp. 2009; Zuraw i wsp. 2010; <i>ikatybant:</i> Cicardi i wsp. 2010; <i>konestat alfa:</i> Zuraw i wsp. 2010 (analiza zbiorcza 2 badań RCT); <u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Gadek i wsp. 1980; Visentin i wsp. 1998; Farkas i wsp. 2007; Terpstra i wsp. 2007; <i>ikatybant:</i> Bas i wsp. 2006; <i>konestat alfa:</i> van Doorn i wsp. 2005; Choi i wsp. 2007; <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Bork i Barnstedt 2001; Bork i wsp. 2005; Bork i wsp. 2008; <i>ikatybant:</i> Bork i wsp. 2007; Krause i wsp. 2010.</p>	<p>W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych powstały wytyczne dotyczące diagnozy i postępowania u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Wytyczne dotyczyły:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>ostrych ataków obrzęku:</i> zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy w dawce 20 j./kg masy ciała lub ikatybant w dawce 30 mg, można również stosować ekalantyd, świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy, efektywność kliniczna konestatu alfa jest obecnie na etapie badań; - <i>dlugoterminowej profilaktyki:</i> zalecane jest stosowanie androgenów (danazol, stanzolol, oxandrolon), antyfibrynolityków (kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy) lub koncentrat inhibitora C1 esterazy; - <i>krótkoterminowej profilaktyki:</i> zalecane jest stosowanie koncentratu inhibitora C1 esterazy lub świeżo mrożone osocze, androgeny (danazol, stanzolol) lub antyfibrynolityki (kwas traneksamowy). <p>W wytycznych uwzględniono również postępowanie w specyficznych sytuacjach, takich jak: równoczesne stosowanie antykoncepcja antykoncepcji hormonalnej, ciąża, podróże, transfuzje, transplantacje i postępowanie w przypadku ich wystąpienia u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [81]–[82], które porównywały: ikatybant z placebo [2], koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [14], [24]–[25], konestat alfa z placebo [26] oraz badania kliniczne bez grupy kontrolnej, w których stosowano ikatybant [39], [54], [55] i konestat alfa [73] w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [81]–[82] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).</p>
[83] Zuraw i wsp. 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> Przegląd badań klinicznych w odniesieniu do leczenia osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano literaturę oraz doniesienia konferencyjne dotyczące efektywności klinicznej: koncentratu inhibitora C1 esterazy, konestatu alfa (rekombinowanego inhibitora C1 esterazy), inhibitora bradykininy (ikatybant, HOE-140) i inhibitora kalikreiny (ekalantyd, DX-88).</p>	<p>Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wskazują na efektywność kliniczną inhibitorów C1 esterazy, inhibitora bradykininy i inhibitora kalikreiny w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Jednak, pewne różnice w mechanizmie działania oraz biodostępności poszczególnych leków mogą mieć wpływ na ich</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>Nie podano danych bibliograficznych uwzględnionych badań</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	obrzękiem naczynioruchowym. <u>Analizowane interwencje:</u> Koncentrat inhibitora C1 esterazy, konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1 esterazy), inhibitor bradykininy (ikatybant, HOE-140) i inhibitor kalikreiny (ekalantyd, DX-88).	<u>Badania włączone:</u> (brak danych bibliograficznych).	stosowanie przez pacjentów.	klinicznych.
Frank 2008 [84]	<u>Cel opracowania:</u> Przegląd badań klinicznych i ich wyników w odniesieniu do leczenia osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Analizowane interwencje:</u> Inhibitory C1 esterazy, inhibitory bradykininy i inhibitory kalikreiny vs placebo.	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>MEDLINE</i> lub <i>PubMed</i> w celu odnalezienia podwójnie zamaskowanych badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów C1 esterazy, inhibitorów bradykininy i inhibitorów kalikreiny w porównaniu do placebo. <u>Badania włączone:</u> Badania kliniczne będące w toku lub niedawno zakończone: <u>Badania z randomizacją:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Waytes i wsp. 1996; <u>badania bez grupy kontrolnej:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Gadek i wsp. 1980; Levi i wsp. 2006; <i>ikatybant:</i> Bas i wsp. 2006; konestat alfa: van Doorn i wsp. 2005; <u>badania z retrospektywną grupą kontrolną:</u> <i>ikatybant:</i> Bork i wsp. 2007; <u>opisy przypadków:</u> <i>koncentrat inhibitora C1 esterazy:</i> Agostoni i wsp. 1980; Bork i wsp. 1979.	W badaniach klinicznych I i II fazy inhibitory C1 esterazy, inhibitory bradykininy i inhibitory kalikreiny okazały się skuteczne w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Uwzględnione w przeglądzie badania kliniczne dotyczyły terapii pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, z niedoborem lub niską aktywnością inhibitora C1 esterazy. Leczenie rozpoczynano szybko 4–5 godzin po wystąpieniu pierwszych objawów ataku. W poszczególnych badaniach uwzględniano różne rodzaje obrzęków: obwodowe, twarzowe. W oparciu o dotychczasowe dane produkty pochodzące z osocza wydają się być skuteczne, ale ich stosowanie niesie ze sobą ryzyko zakażenia, chociaż nie stwierdzono takiego przypadku podczas 20 lat stosowania produktu. Podawanie rekombinowanego inhibitora C1 esterazy nie niesie takiego zagrożenia, ale jego stosowanie wiąże się z ryzykiem reakcji nadwrażliwości i alergii na antygeny królików, cechuje go również krótki okres półtrwania. Stosowanie ikatybantu lub ekalantylu związane jest z ryzykiem wystąpienia alergii w związku z faktem, że substancje te są białkami obcymi. Ponadto, długotrwałe stosowanie ikatybantu może się wiązać z ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [84], które porównywały: koncentrat inhibitora C1 esterazy z placebo [25] oraz badania bez grupy kontrolnej dotyczące stosowania ikatybantu [39], [55] w leczeniu ostrych ataków obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [84] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub były opisami przypadków.
Shea i wsp. 2011 [85]	<u>Cel opracowania:</u> Analiza przydatności oceny określonych punktów końcowych stanowiących miarę skuteczności preparatów stosowanych w leczeniu osób z dziedzicznym	<u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed</i> oraz charakterystyki produktów leczniczych w celu odnalezienia badań klinicznych. <u>Badania włączone:</u> (nie podano).	Pomiarów punktów końcowych z zakresu czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie objęły: czas do wystąpienia pierwszych objawów poprawy, czas utrzymywania się poprawy, czas do wystąpienia minimalnych objawów obrzęku. W badaniach klinicznych z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy w przypadku ponad 70% ataków	Opisano w oparciu o abstrakt. W przeglądzie systematycznym [85] nie podano dokładnych

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>obrzękiem naczynioruchowym. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Analizowane interwencje:</u> Koncentrat inhibitora C1 esterazy, ikatybant, konestat alfa, ekalantydy.</p>		<p>poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,9 godziny (mediana).</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem konestatu alfa, w przypadku ponad 95% ataków poprawę stwierdzono w ciągu 4 godzin (mediana), a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 4,1 godziny (mediana) od podania leku.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem ikatybantu poprawę stwierdzono w ciągu 0,8 godziny (mediana), utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 godzin stwierdzono w przypadku 74% ataków, a minimalne objawy obrzęku stwierdzono w ciągu 8,5–10 godziny (mediana) od podania.</p> <p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem ekalantydu w ciągu 4 godzin (mediana) stwierdzono poprawę w przypadku 73% ataków, utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w przypadku 69% ataków, minimalne objawy obrzęku w przypadku 47% ataków.</p> <p>Pomimo braku bezpośrednich porównań poszczególnych produktów leczniczych, stosowanie w badaniach zbliżonych punktów końcowych umożliwia wyciągnięcie pewnych ogólnych wniosków dotyczących ich efektywności klinicznej.</p>	<p>danych, jakie badania włączono.</p>
<p>Drake 2011 [86]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Potwierdzenie tezy, że ikatybant jest skuteczną metodą leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Analizowana populacja:</u> Dorośli chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (typ I i II). <u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant, placebo, kwas traneksamowy</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę <i>Ovid MEDLINE (R) In-Process & Other Non-Indexed Citations</i> (24 Luty 2011), <i>Ovid MEDLINE(R)</i> (1948–2011) i <i>Ovid OLDMEDLINE(R)</i> (1946–1965), <i>Cochrane</i> za pomocą następujących słów kluczowych: <i>exp Angioedemas, Hereditary/ OR Hereditary angioedema.mp. AND exp Receptor, Bradykinin B2/ or exp Adrenergic beta-Antagonists/ or exp Bradykinin/ or exp Angioedemas, Hereditary/ or exp Receptors, Bradykinin/.</i> Do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku angielskim. Łącznie zidentyfikowano 168 artykułów, z czego przydatny okazał się tylko jeden.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>ikatybant:</i> Cicardi i wsp. 2010.</p>	<p>Wyniki uwzględnionych badań klinicznych dostarczają obiecujących danych w zakresie skuteczności stosowania antagonisty receptora bradykininy – ikatybantu. W badaniu o akronimie FAST-1 mediana czasu do ustąpienia większości ciężkich objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wyniosła 2,5 godziny w przypadku stosowania ikatybantu i 4,6 godziny w przypadku otrzymania placebo ($p=0,14$). W badaniu o akronimie FAST-2 mediana czasu do ustąpienia większości ciężkich objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wyniosła 2,0 godziny w przypadku stosowania ikatybantu i 12,0 godzin w przypadku stosowania kwasu traneksamowego ($p\leq 0,001$). W badaniu o akronimie FAST-1 mediana czasu do ustąpienia wszystkich objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wyniosła 8,5 godziny w przypadku stosowania ikatybantu i 19,4 godziny w przypadku otrzymania placebo ($p=0,08$). W badaniu o akronimie FAST-2 mediana czasu do ustąpienia wszystkich objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wyniosła 10,0 godzin w przypadku</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakt.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [86], które porównywało ikatybant z kwasem traneksamowym [2] (badanie opisane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) lub placebo [2] w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<p>Buyantseva i wsp. 2012 [87]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Zaktualizowanie danych na temat nowych osiągnięć w terapii napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przydatnych dla alergologów i lekarzy pierwszego kontaktu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant, inhibitor-C1 esterazy, ekalantyd, świeżo mrożone osocze, androgeny (danazol, stanazolol, oxandrolon, testosteron metylu), leki antyfibrynolityczne (kwas epsilon amino-kapronowy, kwas traneksamowy).</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przeszukano bazę medyczną <i>PubMed</i>.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Badania kliniczne w języku angielskim dotyczące obrzęku naczynioruchowego. Przejrzano badania kliniczne fazy II i III z grupą kontrolną placebo.</p> <p><u>Badania z randomizacją:</u> <i>ikatybant:</i> Cicardi i wsp. 2010.</p> <p><i>inhibitor C1 esterazy:</i> Craig i wsp. 2009, Craig i wsp. 20011.</p> <p><u>Opisy przypadków:</u> <i>ikatybant:</i> Greve i wsp. 2011.</p>	<p>stosowania ikatybantu i 51,0 godzin w przypadku otrzymania kwasu traneksamowego ($p \leq 0,001$).</p> <p>W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 zauważono, że terapia za pomocą ikatybantu znacząco skróciła czas do ustąpienia pierwszych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (0,8 vs 16,9 godzin, $p < 0,001$). Nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do mediany czasu do ustąpienia napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (2,5 vs 4,6 godzin, $p = 0,142$). W badaniu o akronimie FAST-2 czas do ustąpienia pierwszych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wyniósł 0,8 vs 7,9 godzin ($p < 0,001$).</p> <p>W dotychczasowych badaniach klinicznych, w których pacjenci przyjmowali ikatybant nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z stosowaniem tego leku. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu ikatybantu to: miejscowe zaczerwienienie oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, niekiedy uczucie pieczenia, które ustępowały w ciągu kilku godzin.</p>	<p>dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie systematycznym [87], które porównywały ikatybant z placebo lub kwasem traneksamowym (wyniki opisane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa) [2], opis przypadku dotyczący stosowania ikatybantu [51] oraz badanie porównujące koncentrat inhibitora C1-esterazy z placebo [14] w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).</p> <p>Pozostałych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [87] dotyczących zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ nie miały grupy kontrolnej lub dotyczyły nanofiltrowanego koncentratu inhibitora C1 esterazy (Cinryze®).</p>
<p>Kawalec i wsp. 2013 [88]</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie/ zestawienie skuteczności klinicznej konestatu alfa z alternatywnymi metodami</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazę <i>PubMed (Medline)</i>, <i>Embase</i>, <i>Cochrane</i>, rejestr badań klinicznych, abstrakty konferencyjne oraz strony EMA, FDA i innych Agencji HTA za okres do 8 maja 2012 roku. Włączone</p>	<p>W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano żadnych badań z randomizacją porównujących bezpośrednio analizowane opcje terapeutyczne. Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały, że zastosowanie analizowanych preparatów</p>	<p>W analizie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane w ramach przeglądu badania dotyczące</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>terapeutycznymi (koncentrat inhibitora C1-esterazy, ikatybant) dostępnymi w Polsce w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora esterazy C1.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym spowodowanym niedoborem inhibitora esterazy C1.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant, inhibitor-C1 esterazy, konestat alfa.</p>	<p>badania w języku polskim, angielski, niemieckim i francuskim.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania z randomizacją dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków w analizowanym wskazaniu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>konestat alfa:</i> C1 1205-01, C1 1304-01. <i>ikatybant:</i> FAST-1, FAST-3.</p> <p><i>inhibitor C1 esterazy:</i> I.M.P.A.C.T-1., Waytes i wsp. 1996.</p>	<p>wiąże się ze skróceniem czasu do ustąpienia objawów choroby, czasu do ustąpienia objawów oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania w porównaniu do placebo. Analiza profilu bezpieczeństwa wszystkich analizowanych interwencji charakteryzuje się podobnym profilem do placebo. Ze względu na znaczącą heterogeniczność zidentyfikowanych badań, dostępne dowody naukowe są niewystarczające, aby określić najbardziej skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p>	<p>zastosowania ikatybantu [2]–[4], [8]–[9], inhibitora-C1 esterazy [14]–[23], [24]–[25] oraz konestatu alfa [27], [28] w analizowanym wskazaniu.</p>
Cole i wsp. 2013 [89]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena badań które uwzględniono przy rejestracji ikatybantu przez FDA do stosowania w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazy <i>Medline</i> (4948–czerwiec 2012), <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> (1970–Maj 2012), <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i> (1981–czerwiec 2012), przeszukano również bibliografię włączonych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Do przeglądu włączono badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania randomizacja:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3.</p>	<p>Wyniki badania FAST-1 nie wykazały znaczącej poprawy mediany czasu do klinicznie istotnego złagodzenia objawów choroby w wyniku zastosowania ikatybantu względem placebo ($p=0,14$), przy czym wyniki badania o akronimie FAST-3 wykazały znaczne skrócenie mediany czasu do zmniejszenia nasilenia objawów choroby o co najmniej 50% ($p < 0,001$) w wyniku zastosowania ikatybantu względem placebo. Wyniki badania FAST-2 wykazały, że mediana czasu do ustąpienia klinicznie istotnych objawów choroby w wyniku podania ikatybantu była krótsza niż u pacjentów, u których stosowano kwas traneksamowy. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ikatybantu zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które charakteryzowało łagodne umiarkowane i przemijające nasilenie. Wyniki zidentyfikowanych badań sugerują, że ikatybant jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia ostrych napadów HAE.</p>	<p>W analizie uwzględniono wszystkie zidentyfikowane w ramach przeglądu badania dotyczące zastosowania ikatybantu [2], [8] w analizowanym wskazaniu.</p>
Xu i wsp. 2013 [90]	<p><u>Cel opracowania:</u> Aktualizacja wiedzy immunologów i innych pracowników ochrony zdrowia na temat dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazę <i>Pubmed</i>, <i>OVID</i>, <i>Google</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania opublikowane w języku angielskim. Do przeglądu włączono badania wysokiej wiarygodności.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>konestat alfa:</i> Moldovan i wsp. 2012, Zuraw i wsp. 2010,</p>		<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zidentyfikowane w ramach przeglądu [90] dotyczące zastosowania ikatybantu [3], [8], konestat alfa [70], [26],</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	naczynioruchowym typu I i II. <u>Analizowane interwencje:</u> Ikatybant, inhibitor-C1 esterazy, konestat alfa, ekalantyd, świeżo mrożone osocze, androgeny, leki antyfibrynolityczne.	<i>ikatybant:</i> FAST-1, FAST-2, FAST-3, <i>inhibitor C1 esterazy:</i> I.M.P.A.C.T, I.M.P.A.C.T-1, I.M.P.A.C.T-2.		inhibitor C1 esterazy [14], [61] w analizowanym wskazaniu.
Floccard i wsp. 2012 [91]	<u>Cel opracowania:</u> Aktualizacja dostępnych dowodów dotyczących zastosowania ikatybantu. <u>Analizowana populacja:</u> Dorośli chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym typu I i II. <u>Analizowane interwencje:</u> ikatybant, kwas traneksamowy, placebo.	<u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazę <i>Pubmed, ClinicalTrials</i> za okres do 28 lutego 2012 roku. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania opublikowane w języku angielskim. Włączono przeglądy systematyczne, badania z randomizacją podwójnie zamaskowane i badania obserwacyjne bez randomizacji. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>Ikatybant:</i> badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3, FAST-4 (EASSI). <u>Badania bez randomizacji:</u> <i>Ikatybant:</i> Bork i wsp. 2007. <u>Opisy przypadków:</u> <i>Ikatybant:</i> Bouillet i wsp. 2011, Krause i wsp. 2010, Bas i wsp. 2006, Firinu i wsp. 2012.	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ikatybantu została udowodniona w 3 badaniach z randomizacją i w badaniach fazy rozszerzonej. Zastosowanie ikatybantu wiązało się z istotną poprawą w zakresie mediany czasu do ustąpienia objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wykazano w badaniu FAST-2 w porównaniu z kwasem traneksamowym i w badaniu FAST-3 względem placebo. W badaniu FAST-1 uzyskane wyniki względem placebo wykazały poprawę na korzyść ikatybantu choć wyniki były nieistotne statystycznie. Do najczęstszych działań niepożądanych należał nawrót lub pogorszenie obrzęku naczynioruchowego. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna w przypadku ikatybantu i pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ikatybantu.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zidentyfikowane w ramach przeglądu [91] dotyczące zastosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu. W analizie nie uwzględniono badania o akronimie FAST-4 (EASSI) ponieważ dotyczyło ono auto iniekcji ikatybantu (badanie nieopublikowane).
Raporty HTA				
EMA [92]	<u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności ikatybantu w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Analizowane interwencje:</u> ikatybant, kwas traneksamowy, placebo.	<u>Przeszukano:</u> nie dotyczy. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie określono. <u>Badania włączone:</u> <u>Badanie bez randomizacji:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie JE049-2101. <u>Badania z randomizacją:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie JE049-2102, JE049-2103,	W przypadku stosowania ikatybantu zaobserwowano złagodzenie objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, co nie było tak zauważalne w przypadku stosowania kwasu traneksamowego. W innym badaniu klinicznym porównującym ikatybant z placebo zauważono podobną zależność, jednakże w tym przypadku nie wykazano istotności statystycznej. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi, które pojawiły się po zastosowaniu ikatybantu były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (swędzenie, pieczenie, rumień, obrzęk, uczucie ciepła, świąd, a także ból trwający od 10–20 minut do kilku godzin) o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Reakcje te są bardziej powszechne przy podaniu podskórnym niż dożylnym. Zaobserwowano wystąpienie 5 przypadków bólu w klatce piersiowej, który nie był związany z chorobami układu krążenia. U sześciu	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA opracowanych przez EMA [92], w którym porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym, ikatybant z placebo, oraz badanie otwarte, w którym stosowano ikatybant w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			pacjentów (7 przypadków) wystąpiły poważne działania niepożądane (np. nawracające napady obrzęku naczynioruchowego).	inhibitora esterazy C1) [2].
FDA [93]–[94]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności ikatybantu w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> ikatybant, kwas traneksamowy, placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie dotyczy.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie określono.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3.</p> <p><u>Badanie otwarte:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie EASSI.</p>	<p>U 11 pacjentów (15,9%) przyjmujących ikatybant doszło do pogorszenia lub nawrotu napadów obrzęku naczynioruchowego w ciągu 48 godzin od przyjęcia leku. Większość tego typu zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego (72,2%). Większy odsetek otrzymujących kwas traneksamowy (50,0%) oraz placebo (73,3%) odnotowała wystąpienie ciężkich przypadków pogorszenia lub nawrotu napadów obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do grupy przyjmującej ikatybant (27,8%). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu ikatybantu były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje te miały charakter łagodny do umiarkowanego. Wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie wymagało hospitalizacji i przyjęcia dodatkowych leków. Proponowane jest dalsze monitorowanie występowania tego typu działań niepożądanych w trakcie przeprowadzania badań postmarketingowych. W trzech opisywanych badaniach klinicznych (badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3) wykazano podobny profil bezpieczeństwa ikatybantu. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy profilem bezpieczeństwa ikatybantu, a wiekiem, płcią, wzrostem, rasą pacjenta lub regionem geograficznym, jaki zamieszkuje. Nie odnotowano żadnych przypadków zgonu lub rezygnacji z badania u pacjentów otrzymujących ikatybant w ramach badań kliniczno-kontrolnych III fazy. Nie zaobserwowano także żadnych poważnych działań niepożądanych bezpośrednio związanych ze stosowaniem ikatybantu, reakcji anafilaktycznych lub nadwrażliwości po przyjęciu analizowanego preparatu.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raportach HTA opracowanych przez FDA [93]–[94], w których porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym, ikatybant z placebo, oraz badanie otwarte, w którym stosowano ikatybant w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. <i>hereditary angioedema</i>; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1) [2], [9].</p>
AWMSG [95]–[96]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności ikatybantu w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie dotyczy.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania z randomizacją, podwójnie zaślepienie III fazy dotyczące stosowania ikatybantu w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u></p>	<p>Zarówno w badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 jak i FAST-2, u pacjentów otrzymujących ikatybant zaobserwowano szybsze ustępowanie objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (mediana: 2,5 vs 2,0 godziny) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (mediana: 4,6 godzin) lub kwas traneksamowy (mediana: 12,0 godzin). Z kolei mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnego złagodzenia objawów, zdefiniowane jako zmniejszenie o 50%</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [95]–[96], w których porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym (badanie opisane w dodatkowej</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowane interwencje:</u> ikatybant, kwas traneksamowy, placebo.</p>	<p><i>ikatybant:</i> badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3. <u>Badanie otwarte:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie EASSI.</p>	<p>względem wartości początkowej (TOR 50+) mierzonej przy zastosowaniu analogowej skali wizualnej (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>; VAS) w badaniu o akronimie FAST-3 w przypadku zastosowania ikatybantu wyniosła 2 godziny w porównaniu do zastosowania placebo 19,8 godzin. Mediana czasu do wystąpienia klinicznie istotnego złagodzenia objawów (TOR 50+) wniosła w przypadku badania o akronimie FAST-1 2,5 godziny, natomiast w badaniu o akronimie FAST-2 i FAST-3 mediana wynosiła 2 godziny. Skuteczność ikatybantu potwierdzono także w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: poprawa objawów w ocenie pacjenta i lekarza. Do głównych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu ikatybantu zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, obrzęk, uczucie ciepła, pieczenie, swędzenie lub ból). Reakcje te miały w większości charakter łagodny, przemijający i ustępowały bez konieczności dodatkowej interwencji medycznej. W badaniu o akronimie FAST-2 u dwóch pacjentów (w każdej z grup) wystąpiły poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem ikatybantu, natomiast w badaniu o akronimie FAST-1 nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego leku. Żaden z pacjentów nie wycofał zgody na udział w badaniu z powodu wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.</p>	<p>ocenie profilu bezpieczeństwa) lub ikatybant z placebo [2] w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).</p>
SMC [97]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności ikatybantu w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Analizowana populacja:</u> Dorośli z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. <u>Analizowane interwencje:</u> ikatybant, kwas traneksamowy, placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie dotyczy. <u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania z randomizacją, podwójnie zaślepione III fazy z grupą kontrolną dotyczące stosowania ikatybantu w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. <u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>ikatybant:</i> badanie o akronimie FAST-1, FAST-2, FAST-3.</p>	<p>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku wyniosła 2,5 godziny w grupie przyjmującej ikatybant. Mediana czasu do poprawy pierwszych objawów ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego wyniosła 0,6 godzin w badaniu o akronimie FAST-1 i 1,0 godziny w badaniu o akronimie FAST-2. U większości pacjentów leczonych za pomocą ikatybantu zaobserwowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia np. rumień, obrzęk. Większość z tych reakcji miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępuje samoistnie w ciągu 4 godzin od podania leku. W badaniu o akronimie FAST-1 pogorszenie lub nawrót obrzęku naczynioruchowego został odnotowany u 15% chorych w grupie przyjmującej ikatybant i 17% chorych należących do grupy kontrolnej. W badaniu o akronimie FAST-2 pogorszenie lub nawrót obrzęku naczynioruchowego został odnotowany u</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte raporcie HTA [97], w których porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym/placebo [2] lub ikatybant z placebo [8] w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			28% chorych przyjmujących ikatybant i 16% chorych przydzielonych do grupy kontrolnej. W badaniu o akronimie FAST-3 pogorszenie lub nawrót obrzęku naczynioruchowego zauważono u 11% chorych stosujących ikatybant i 22% należących do grupy kontrolnej.	
NHSC [98]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności ikatybantu w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Dorośli z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (typ I lub II).</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> ikatybant, kwas traneksamowy, placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie dotyczy.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania z randomizacją III fazy z grupą kontrolną dotyczące stosowania ikatybantu w leczeniu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <u>Badania z randomizacją:</u> <i>ikatybant</i>: akronim badania NCT00097695, akronim badania NCT00500656.</p>	Brak możliwości przedstawienia szczegółowych danych ze względu na brak dostępu do pełnej treści publikacji.	<p>Opisano w oparciu o streszczenie.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w raporcie HTA [98], w których porównywano ikatybant z kwasem traneksamowym [13] lub ikatybant z placebo [6] w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1).</p>
CADTH [99]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena skuteczności ikatybantu w leczeniu objawowym napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (typ II).</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> ikatybant.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Przeszukano bazy <i>Pubmed</i>, <i>The Cochrane Library (2014, Issue 1)</i>, <i>University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>, kanadyjska Agencja HTA, inne światowe Agencje HTA.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania opublikowane w języku angielskim, dotyczące ludzi opublikowane między 1 stycznia 2004 a 8 stycznia 2004 roku. Badania z randomizacją, badania bez randomizacji, przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA.</p> <p><u>Badania włączone:</u> Badania bez randomizacji: <i>ikatybant</i>: Boccon-Gibod i wsp. 2012, Bouillet i wsp. 2009.</p>	Badanie kohortowe obejmujące 8 pacjentów oceniało skuteczność samodzielnej iniekcji ikatybantu u chorych z HAE. U wszystkich pacjentów obserwowano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie. Mediana czasu do poprawy pierwszych objawów ataków obrzęku w obrębie brzucha wynosiła między 8 a 60 minut, w przypadku ataków krtani 10 minut do 12 godzin. Całkowite ustąpienie objawów nastąpiło w ciągu 15 minut do 48 godzin w przypadku ataków obrzęku w obrębie brzucha oraz 8 do 48 godzin w przypadku ataków obrzęku w obrębie krtani. Jedynymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, obrzęk i swędzenie, które było łagodne i ustępowało samoistnie w ciągu 0,5 do 3 godzin. Z kolei w raporcie serii przypadków w ciągu godziny od podania ikatybantu obserwowano ustąpienie objawów ataków obrzęku w obrębie brzucha. DO obserwowanych działań niepożądanych należy zaliczyć reakcje w miejscu iniekcji.	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zidentyfikowane w raporcie HTA [99] dotyczące zastosowania ikatybantu [47], [58] w analizowanym wskazaniu</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
TGA [100]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej i kosztowej stosowania ikatytu w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> ikatytu, kwas traneksamowy, placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie dotyczy.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie określono.</p> <p><u>Badania włączone:</u> <i>ikatytu:</i> JE049-2101, JE049-2103 (FAST-1), JE049-2102 (FAST-2), faza rozszerzona: JE049-2102-B i JE049-2103-B.</p>	<p>W badaniu klinicznym o akronimie FAST-1 jak i FAST-2, u pacjentów otrzymujących ikatytu zaobserwowano szybsze ustępowanie objawów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (mediana: 2,5 vs 2,0 godziny) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (mediana: 4,6 godzin) lub kwas traneksamowy (mediana: 12,0 godzin). Dane dotyczące skuteczności 118 pacjentów leczonych w fazie otwartej dwóch badaniach również wykazały korzystny wpływ ikatytu. Do głównych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu ikatytu zaliczono: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, obrzęk, uczucie ciepła, pieczenie, swędzenie lub ból). Reakcje te miały w większości charakter łagodny, przemijający i ustąpiły bez konieczności dodatkowej interwencji medycznej. Ostre ataki z obrzękiem w obrębie krtani wymagają szczególnej uwagi ze względu na zagrożenie życia. Ogólnie, profil bezpieczeństwa ikatytu jest akceptowalny.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania zidentyfikowane w raporcie HTA [100] dotyczące zastosowania ikatytu w analizowanym wskazaniu</p>
Analizy zbiorcze				
Malbran i wsp. 2012 [101], Farkas i wsp. 2012 [102], Lumry i wsp. 2012 [103], Reshef i wsp. 2012 [104], Riedl i wsp. 2008 [105]	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena efektywności klinicznej stosowania ikatytu w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym.</p> <p><u>Analizowane interwencje:</u> ikatytu, placebo.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Nie dotyczy.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Badania dotyczące efektywności klinicznej ikatytu.</p> <p><u>Badania włączone:</u> 2 badania z randomizacją o akronimach FAST-1 oraz FAST-3 porównujące efektywność kliniczną ikatytu z placebo i 1 badanie z randomizacją o akronimie FAST-2 porównujące efektywność kliniczną ikatytu z kwasem traneksamowym.</p>	<p>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania pierwszych objawów ataku wyniosła 2,5 godziny w grupie leczonej ikatytym vs 18,5 godziny w grupie otrzymującej placebo w przypadku ataków obrzęku w obrębie skóry oraz odpowiednio: 1,1 godziny vs 3,5 godziny w przypadku ataków obrzęku w obrębie brzucha.</p> <p>Mediana czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku wyniosła 3,5 godziny w grupie leczonej ikatytym vs 19,9 godziny w grupie otrzymującej placebo w przypadku opuchlizny skóry (p=0,0002) oraz odpowiednio: 2,0 godziny vs 7,0 godziny w przypadku bólu skóry (p=0,0039) i 2,0 godziny vs 4,0 godziny w przypadku bólu brzucha (p=0,0045).</p> <p>Zmniejszenie nasilenia objawów ataku w ocenie lekarza w ciągu 4 godzin od zastosowania leczenia również wypadło na korzyść ikatytu w porównaniu do placebo (p<0,0001). Poprawa dotyczyła również terapii obrzęków krtaniowych w zakresie ustąpienia trudności w przełykaniu oraz zmiany głosu w ciągu pierwszych 2–4 godzin i całkowitego ustąpienia w ciągu 12 godzin.</p> <p>Poprawa obrzęków innych niż krtaniowych również była istotnie większa w grupie leczonej ikatytym w porównaniu</p>	<p>Opisano w oparciu o abstrakty.</p> <p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwie badania kliniczne [1]–[7] i [7]–[11] zawarte w analizach zbiorczych [101]–[105], które porównywały ikatytu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w populacji osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Wyniki badania o akronimie FAST-2 [1], [13] uwzględniono w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa, ponieważ porównywano w nim ikatytu z kwasem</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
			do grupy otrzymującej placebo ($p < 0,0001$) w 2 i 4 godzinie oraz ($p = 0,0191$) w 12 godzinie od zastosowania leczenia. Skuteczność ikatybantu była istotnie statystycznie większa w porównaniu do placebo niezależnie od nasilenia i częstotliwości ataków obrzęku.	traneksamowym, którego nie uwzględniono w niniejszej analizie jako komparatora (technologię opcjonalną) dla ikatybantu.

14.9. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 91. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie FAST-1 [1]–[7].

[ref]	Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak, 3 pacjentów w grupie badanej oraz 2 pacjentów w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	+1	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, zastosowano stratyfikację.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 92. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13]

[ref]	Badanie o akronimie FAST-2 [1]–[3], [12], [13]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak, 10 pacjentów w grupie badanej oraz 10 pacjentów w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	+1	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, zastosowano stratyfikację.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 93. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie FAST-3 [8]–[11]

[ref]	Badanie o akronimie FAST-3 [8]–[11]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0	Nie, brak informacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	+1	Tak, podano opis randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Zastosowano randomizację przy użyciu walidowanej scentralizowanej techniki stochastycznej.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 94. Ocena w skali Jadad dla badania o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23].

[ref]	Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1 [14]–[23]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak, 1 pacjent.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	+1	Tak, zastosowano randomizację przy zastosowaniu scentralizowanego systemu komputerowego przydzielając losowo pacjentów do grup.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4	

Tabela 95. Ocena w skali Jadad dla badania o akronimie Kunschak i wsp. 1998, Waytes i wsp. 1996 [24]–[25].

[ref]	Badanie o akronimie Kunschak i wsp. 1998, Waytes i wsp. 1996 [24]–[25]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak, 7 pacjentów w grupie badanej oraz 6 pacjentów w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	+1	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, zastosowano metodę randomizacji blokowej.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 96. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie C1 1205-01 [26]–[27].

[ref]	Badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak, 1 pacjent w grupie badanej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	+1	W oparciu o dane z rejestru.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Brak informacji na temat zastosowanej metody randomizacji.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Tabela 97. Ocena w skali *Jadad* dla badania o akronimie C1 1304-01 [26], [28].

[ref]	Badanie o akronimie C1 1304-01 [26], [28]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak, 2 pacjentów w grupie kontrolnej.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Nie, brak informacji dotyczącej zastosowanej metody randomizacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	+1	W oparciu o dane z rejestru.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Brak informacji na temat zastosowanej metody randomizacji.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczyńoruchowego (ang. *hereditary angioedema; HAE*) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 98. Ocena w skali Jadad dla badania o akronimie C1 1310 [29]–[32] .

[ref]	Badanie o akronimie C1 1310 [29]–[32]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak, badanie jest randomizowane.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Tak, badanie jest przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem próby.
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0	Ne, brak informacji na temat utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	-
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	+1	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, zastosowano stratyfikację.
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2	

14.10. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 99. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala odpowiedzi na leczenie na podstawie klasyfikacji RECIST	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete Response</i>, CR): całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.</p> <p>Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial Response</i>, PR): zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów.</p> <p>Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>, PD): zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.</p> <p>Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>, SD): sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.</p>
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane.</p> <p>2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane.</p> <p>3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane.</p> <p>4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.</p> <p>5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.</p>
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 1	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych. Skala o rozpiętości od działań niepożądanych stopnia 0 do 4, gdzie 4 oznacza najpoważniejsze działania niepożądane.</p> <p>http://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf</p>
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) - Słownik terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych [179]	<p>Słownik terminów medycznych, stosowany w celu klasyfikacji informacji dotyczących działań niepożądanych. Pozwala na odpowiednie kodowanie działań niepożądanych i przypisanie ich do odpowiedniej kategorii. Słownik MedDRA jest międzynarodowym standardowym słownikiem terminów stosowanych podczas zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie rejestracji leków.</p>
Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analog Scale</i> ; VAS) [178]	<p>Skala pozwalająca na ocenę bólu. Jest to graficzna skala, na której chory ocenia natężenie bólu w przedziale od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 ból najsilniejszy. Wyższy wynik oznacza silniejszy ból. Skala ta umożliwia precyzyjną ocenę stopnia nasilenia dolegliwości bólowych.</p>
Kwestionariusz efektów leczenia (ang. <i>Treatment Effect Questionnaire</i> ; TEQ) [29]	<p>Skala składająca się z 3 pytań służących ocenie objawów dziedzicznego obrzęku naczynioworuchowego. Każde pytanie oceniane jest na 7 punktowej skali. Pierwsze pytanie dotyczy jak wpłynęło ostatnia infuzja leku na objawy HAE, drugie pytanie dotyczy intensywności objawów. W trzecim pytaniu chory ocenia jak w danym momencie objawy mają minimalne nasilenie.</p>

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.11. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 100. Ocena jakości danych badania z randomizacją dotyczącego zastosowania ikatybantu w porównaniu do placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Badanie o akronimie FAST-1 [1]–[7] oraz FAST-3 [8]–[11]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: randomizacja ze stratyfikacją z zastosowaniem metody minimalizacji stochastycznej z uwzględnieniem ośrodka i miejsca obrzęku [1]–[7] lub randomizacja centralna z zastosowaniem metody minimalizacji stochastycznej [8]–[11]; małe grupy (poniżej 100 osób w 1 ramieniu) [1]–[7], [8]–[11]; subiektywne pomiary (w oparciu o skale) [1]–[7], [8]–[11]; porównanie z placebo [1]–[7], [8]–[11].	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy stanu zdrowia pacjenta [godziny] (populacja ITT)	<u>Redukcja objawów ataku obrzęku o 30%</u> 5 dni: LnHR=0,61 [0,08; 1,14], p=0,142 [1], [2], [5], [7] <u>Redukcja objawów ataku obrzęku o 50%</u> 5 dni: LnHR=1,03 [0,51; 1,55], p=0,02 [2], [3] 14 dni: LnHR=2,22 [1,82; 2,63], p<0,001 [8], [10]
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	14 dni: LnHR=2,33 [1,93; 2,74], p<0,001 [8], [10]
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [godziny] (populacja ITT)	5 dni: LnHR=3,05 [2,52; 3,58], p<0,001 [1], [2], [5], [7] 14 dni: LnHR=1,48 [1,07; 1,88], p<0,001 [8], [10]
Czas do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [godziny] (populacja ITT)	5 dni: LnHR=1,74 [1,21; 2,27], p<0,001 [1], [2], [5] 14 dni: LnHR=1,33 [0,92; 1,74], p<0,001 [8], [10]
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	5 dni: LnHR=0,83 [0,30; 1,36], p=0,08 [2], [7] 14 dni: LnHR=1,58 [1,17; 1,98], p=0,016 [8], [10]
Odpowiedź na leczenie (populacja ITT)	RB=1,44 [0,90; 2,38], p=0,18 [2], [5]
Zmniejszenie intensywności objawów ataku obrzęku względem oceny początkowej [mm]	Brak możliwości dokonania obliczeń [3], [7] Po 4 godzinach: p=0,002 Po 12 godzinach: p=0,03
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej (populacja ITT)	12 godzin: RR=0,25 [0,08; 0,70], p<0,05 [2], [5] 48 godzin: RR=0,43 [0,19; 0,90], p<0,05 [2] przed wystąpieniem objawów poprawy: Peto OR=0,09 [0,03; 0,26], p<0,001 [8], [10] 5 dni: RR=0,22 [1,22; 2,03], p<0,05 [8], [10]
Czas do wystąpienia pierwszych <u>oznak poprawy objawów ataku obrzęku</u> [godziny]	14 dni: LnHR=1,90 [1,49; 2,30], p<0,001 [8], [10]
Czas do wystąpienia pierwszych <u>oznak poprawy objawów ataku obrzęku</u> [godziny] (populacja ITT)	Brak możliwości dokonania obliczeń [3] Umiarkowany p=0,69 Ciężki p=0,06 Bardzo ciężki p=0,85
Profil bezpieczeństwa	
Przynajmniej 1 działanie niepożądane	24 tygodnie: ██████████ [1]; RR= 0,68 [0,40; 1,09], p=0,12 [2], [3], [5]; 16 dni: RR=0,79 [0,50; 1,23], p>0,05 [8], [10]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	24 tygodnie: RR=4,30 [0,70; 27,74], p=0,17 [1], [2], [5] 16 dni: RR=1,67 [0,47; 6,05], p>0,05 [8], [10]
Poważne działania niepożądane	24 tygodnie: nie wystąpiły w żadnej z grup [1], [2] ██████████ [5] 16 dni: Peto OR=0,13 [0,01; 1,28], p>0,05 [8], [10]
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	16 dni: Peto OR=0,14 [0,003; 6,82], p>0,05 [8], [10]
Ciężkie działania niepożądane	16 dni: RR=0,20 [0,05; 0,75], p=0,027 [8], [10]
Ciężkie działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	16 dni: Peto OR=7,56 [0,47; 122,66], p>0,05 [8], [10]
Działania niepożądane w miejscu podania	24 tygodnie: RR=3,49 [2,09; 6,57], p<0,0001 [1], [2], [3], [5]
Zaburzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe	24 tygodnie: RR=0,21 [0,03; 1,27] p=0,13 [3] 16 dni: RR=5,00 [1,33; 19,67], p<0,05 [8]
Ogólne zaburzenia i w miejscu podania	24 tygodnie: RR=0,81 [0,22; 2,96], p=0,78 [3] 16 dni: RR=1,67 [0,47; 6,05], p>0,05 [8]

Zakażenie i zapasozyczenie	24 tygodnie: RR=1,07 [0,32; 3,60], p=0,92 [3]; 16 dni: RR=1,20 [0,41; 3,49], p>0,05 [8]
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych	24 tygodnie: Peto OR=8,27 [0,50; 135,86], p=0,23 [3]; 16 dni: RR=0,25 [0,04; 1,59], p>0,05 [8]
Zaburzenia układu nerwowego	24 tygodnie: RR=0,54 [0,12; 2,31], p=0,48 [3]; 16 dni: RR=0,60 [0,17; 2,15], p>0,05 [8]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	24 tygodnie: RR=3,22 [0,49; 21,83], p=0,33 [3]; 16 dni: Peto OR=0,13 [0,01; 2,15], p>0,05 [8]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24 tygodnie: RR=0,72 [0,15; 3,35], p=0,73 [3]; 16 dni: Peto OR=0,13 [0,01; 2,15], p>0,05 [8]
Zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne	24 tygodnie: RR=0,86 [0,27; 2,69], p=0,81 [3]; 16 dni: RR=0,50 [0,19; 1,28], p>0,05 [8]
Zaburzenia serca	16 dni: Peto OR=0,13 [0,01; 2,15], p>0,05 [8]
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe	16 dni: Peto OR=0,14 [0,003; 6,82], p>0,05 [8]
Zaburzenia układu moczowego	16 dni: Peto OR=0,14 [0,003; 6,82], p>0,05 [8]
Zaburzenia układu odpornościowego	16 dni: Peto OR=7,39 [0,15; 372,39], p>0,05 [8]
Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu	16 dni: nie wystąpiły w żadnej z grup [8]
Zranienia, zatrucia, powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek przyległych, zaburzenia krwi i układu limfatycznego	24 tygodnie: nie wystąpiły w żadnej z grup [3]

Tabela 101. Ocena jakości danych badania z randomizacją dotyczącego zastosowania koncentratu inhibitora C1 esterazy w porównaniu do placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Badanie o akronimie I.M.P.A.C.T.1. [14]–[23] oraz [24]–[25]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: randomizacja blokowa z użyciem systemu komputerowego [24]–[25]; brak opisu zamaskowania próby [14]–[23]; małe grupy (poniżej 100 osób w 1 ramieniu) [14]–[23], [24]–[25]; subiektywne pomiary (w oparciu o skale) [14]–[23], [24]–[25]; porównanie z placebo [14]–[23], [24]–[25].	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Pogorszenie stanu zdrowia (populacja ITT)	2–4 godziny RR=0,15 [0,04; 0,54], p<0,05 [14], [17], [18], [19], [23]
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej (populacja ITT)	4 godziny RR=0,33 [0,16; 0,62], p<0,05 (dawka 20 j./kg [14]) RR=0,58 [0,34; 0,96]; p<0,05 (dawka 10 j./kg [14])
Średnia liczba epizodów wymiotów (populacja ITT)	4 godziny MD=-0,7 [-1,48; 0,08], p<0,05 [14]
Czas do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	24 godziny MD=-6,38 [-10,61; -2,15], p<0,05 [14], [17], [18], [19], [23]
Czas do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku [godziny] (populacja ITT)	24 godziny MD=-43,24 [-192,00; 105,52], p<0,05 [14]
Profil bezpieczeństwa	
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	RR=0,45 [0,22; 0,86], p=0,02 [14], [23]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR=0,56 [0,20; 1,50], p=0,28 [14]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	RR=0,34 [0,14; 0,84], p<0,05 [23]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	RR=0,59 [0,12; 2,85], p>0,05 [23]
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek przyległych	RR=0,22 [0,03; 1,41], p>0,05 [23]
Zaburzenia układu nerwowego	RR=0,89 [0,16; 4,90], p>0,05 [23]
Bóle głowy	Peto OR=0,12 [0,01; 1,91], p= 0,22 [14]
Bóle brzucha	RR=0,59 [0,12; 2,85], p=0,59 [14]
Nudności	RR=0,53 [0,15; 1,91], p=0,39 [14]
Skurcze mięśni	RR=0,45 [0,06; 3,30], p=0,56 [14]
Ból	RR=0,89 [0,09; 8,39], p=0,94 [14]
Biegunka	Peto OR=0,11 [0,02; 0,82], p=0,04 [14]
Wymioty	RR=0,30 [0,04; 1,99], p=0,31 [14]
Bóle pleców	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08], p=0,47 [14]

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zaburzenia smaku	Peto OR=6,77 [0,42; 110,63], p=0,28 [14]
Obrzęk	Peto OR=6,63 [0,13; 336,20], p=0,53 [14]
Obrzęk twarzy	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08], p=0,47 [14]
Obrzęk ust	Peto OR=0,12 [0,002; 6,08], p=0,47 [14]
Poważne działania niepożądane, wzdęcia	Nie wystąpiły w żadnej z grup [14]

Tabela 102. Ocena jakości danych badania z randomizacją dotyczącego zastosowania konestatu alfa w porównaniu do placebo w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Badanie o akronimie C1 1205-01 [26]–[27], C1 1304-01 [26], [28], C1 1310 [29]–[32]	
Rodzaj badania: randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, typu <i>superiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: brak informacji na temat zastosowanej metody randomizacji [26]–[27], [26], [28], zastosowanie startyfikacji [29]–[32]; małe grupy (poniżej 100 osób w 1 ramieniu) [26]–[27], [26], [28], [29]–[32]; subiektywne pomiary (w oparciu o skale) [26]–[27], [26], [28], [29]–[32]; porównanie z placebo [26]–[27], [26], [28], [29]–[32].	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty]	48 godzin: HR=3,26 [1,85; 5,74]; <0,01 [26] 48 godzin: HR=2,68 [1,23; 5,85]; p<0,05 [26] 48 godzin: LnHR=1,33 [0,56; 2,10]; p<0,05 [26] 24 godziny: LnHR=0,52 [0,06; 0,98]; p=0,031 [29] 24 godziny: LnHR=1,40 [0,94; 1,86]; p=0,003 [29]
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza [minuty]	48 godzin: HR=2,47 [1,42; 4,32]; p<0,05 [26] 24 godziny: LnHR=0,55 [0,10; 1,01]; p=0,001 [29]
Czas do zminimalizowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta [minuty]	48 godzin: HR=2,62 [1,48; 4,61]; p<0,01 [26] 48 godzin: HR=3,86 [1,71; 8,72]; p<0,05 [26] 24 godziny: LnHR=0,41 [-0,05; 0,87]; p=0,005 [29]
Odpowiedź na leczenie (powodzenie leczenia)	4 godziny: RB=2,17 [1,45; 3,56]; p<0,05 [26] 4 godziny: RB=2,31 [1,50; 3,79]; p<0,05 [26]
Niepowodzenie leczenia	4 godzin: OR=,06 [0,01; 0,32]; p<0,05 [26]
Nawrót objawów obrzęku	24 godziny: RR=0,12 [0,02; 0,74]; p<0,05 [29]
Konieczność zastosowania terapii ratunkowej	24 godziny: RR=0,29 [0,10; 0,78]; p<0,05 [29]
Profil bezpieczeństwa	
Działanie niepożądane występujące w ciągu 97 dniach od podania	97 dni: RR=0,58 [0,34; 1,06]; p>0,05 [29]
Ciężkie działania niepożądane	90 dni: RR=0,17 [0,03; 0,96]; p<0,05 [26]
Jakiegokolwiek działanie niepożądane	72 godziny: RR=0,32 [0,10; 1,10]; p>0,05 [29] 90 dni: RR=0,69 [0,27; 1,49]; p>0,05 [26] 90 dni: RR=0,50 [0,23; 1,02]; p>0,05 [26]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	97 dni: Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]; p>0,05 [29] 90 dni: Peto OR=0,23 [0,02; 0,90]; p>0,05 [26] 90 dni: RR=0,33 [0,05; 2,19]; p>0,05 [26]
Poważne działanie niepożądane	97 dni: Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]; p>0,05 [29] 90 dni: Peto OR=0,23 [0,02; 2,90]; p>0,05 [26] 90 dni: RR=0,33 [0,05; 2,19]; p>0,05 [26]
Biegunka	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]; p>0,05 [29]
Niestrawność	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]; p>0,05 [29]
Przekrwienie zatok	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]; p>0,05 [29]
Uczucie pieczenia skóry	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]; p>0,05 [29]
Tłuszczak	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]; p>0,05 [29]
Naczynioruchowy niezbyt nosa	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]; p>0,05 [29]
Ból pleców	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]; p>0,05 [29]
Kichanie	Peto OR=0,016 [0,0002; 1,5795]; p>0,05 [29]
Zwiększone stężenie D-dimeru	Peto OR=3,75 [0,04; 361,29]; p>0,05 [29]

14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 103. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny		
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 104. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 105. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (<0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	Niepewność co do kierunku wyników	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (<0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności
niewielka		-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Firazyr® (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy). Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 106. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z wielośrodkowych badań z randomizacją lub metaanaliz
B	Dane z jednośrodkowych badań z randomizacją lub badań bez randomizacji
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 107. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie z randomizacją podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie z randomizacją pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (bez randomizacji).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 108. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: P.M., A.M.

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.